REVISIÓN DE LAS TEORÍAS SOBRE LOS MECANISMOS DE NOCICEPCIÓN QUE EXPLICAN LA HIPERSENSIBILIDAD DENTINARIA

Trabajo de investigación
requisito para optar al
Título de Cirujano Dentista

Alumnos: Monserrat Cortés Tapia
Rosario Navia Gallardo
Manuel Salinas Carrasco

Docente guía: Dr. Isaac E. García C.

Valparaíso - Chile
2022

DEDICATORIA

Les queremos agradecer a nuestras familias por su apoyo incondicional a lo largo de nuestra formación como profesionales, a nuestros futuros colegas, quienes compartieron miles de momentos a lo largo de esta etapa, apoyándonos en los momentos más difíciles y a nuestros amigos, quienes nos alentaban a seguir adelante.

AGRADECIMIENTOS

Como equipo de trabajo queremos agradecer a todas aquellas personas que participaron y alentaron el desarrollo de nuestra tesis. Agradecemos al Dr. Isaac G arcía por ser un buen tutor, por su cooperación en el trabajo y buena disposición. Por otro lado, agradecer a los docentes que formaron parte de nuestro proceso de formación y a los funcionarios por su disposición durante nuestro paso por la universidad.

ÍNDICE

	Página
Resumen	-
Introducción	1
Marco teórico	4
Contextualización	4
1. Factores predisponentes de hipersensibilidad dentinaria	4
1.1 Cepillado Traumático	4
1.2 Lesiones Cervicales No Cariosas	4
1.2.1 Abfracción	5
1.2.2 Abrasión	5
1.2.3 Erosión Dental	5
1.3 Recesión Gingival	5
1.4 Tratamiento Periodontal	6
2. Nocicepción dental	6
2.1 Aspectos generales de la nocicepción dental.	6
2.2 Teorías principales de la nocicepción dental.	7
2.2.1 Teoría neural o de aferentes primarios dentales	7
2.2.2 Teoría hidrodinámica	8

2.2.3 Teoría del odontoblasto transductor 10

2.3 Canales iónicos que participan en el mecanismo de nocicepción dental 11

2.3.1 Canales TRP 11

2.3.2 Canales TREK 12

Objetivos 12

Materiales y métodos 12

Resultados 16

Discusión 37

Conclusiones 51

Referencias bibliográficas 53

Anexos 63

Anexo 1. Esquema resumen de teorías actuales que explican la nocicepción dental. 63

RESUMEN

Introducción: La hipersensibilidad dental es una de las causas más comunes y difíciles de tratar en la consulta odontológica. Si bien existen diversas teorías que intentan explicar cómo se produce el mecanismo de nocicepción dental, a la fecha no se ha logrado dilucidar por completo. Los estudios actuales apuntan a una amplia gama de canales iónicos expresados en el odontoblasto cuyas funciones no han sido parcialmente explicados o están en vías de ser conocidas.

Objetivos: Describir el estado del arte de la nocicepción dental a través de una revisión de los artículos científicos existentes en la literatura.

Materiales y métodos: Se realizó una búsqueda bibliográfica estandarizada en PubMed, Web of Science y Scopus y una búsqueda manual a través de la lectura dirigida de títulos y resúmenes.

Resultados: Se obtuvieron un total de 599 artículos los cuales fueron agregados al software Rayyan donde se eliminaron los duplicados, entregando 418 estudios. Luego de la revisión manual se excluyeron 411 artículos, dando un total de siete. Junto a esto se realizó una búsqueda manual obteniendo nueve artículos. Finalmente se incluyeron a esta revisión 16 estudios.

Conclusiones: Existen diferentes tipos de canales iónicos expresado en el odontoblasto, entre ellos encontramos mecanosensibles, metabotrópicos, de potasio, panexinas, conexinas, canales sensibles a estiramiento, canales activados por temperatura, entre otros en el odontoblasto. Estas características le confieren al odontoblasto la habilidad de condificar una amplia gama de estímulos asociados a dolor dental, razón por la cual la teoría del odontoblasto sensorial es la teoría más aceptada para entender el modo en el cual ocurre la nocicepción dental.

INTRODUCCIÓN

La hipersensibilidad dental es una de las causas más comunes y difíciles de tratar en la consulta odontológica (1). Esta se caracteriza por un dolor intenso y transitorio producido por la estimulación de la dentina expuesta generalmente en respuesta a estímulos que pueden ser de naturaleza química, térmica, táctil u osmótica (2).

La hipersensibilidad dentinaria ha sido definida por Ardila como un síndrome doloroso de carácter crónico con exacerbaciones agudas caracterizado por una respuesta dolorosa a estímulos que en condiciones normales no causarían ningún tipo de molestia (3)**.**

Respecto a la ubicación de la hipersensibilidad dentinaria, la literatura disponible refiere como dientes más afectados a los caninos y primeros premolares; en cuanto a la ubicación de la hipersensibilidad se ha visto afectada la zona vestibular y cervical de los dientes (6); mientras que el rango de edad de los pacientes afectados por hipersensibilidad dentinaria, fluctúan entre los 20 y 50 años, mientras, que el sexo más afectado por esa dolencia es el femenino (7,8).

Los estudios de prevalencia existentes en la literatura han presentado resultados heterogéneos e incluso contradictorios, un metaanálisis realizado en el año 2019 reporta una prevalencia de hipersensibilidad dentinaria en la población que va desde un 1,3% a un 92,1% (1,4,5). La variedad y heterogeneidad de los resultados ha sido asociada a los diferentes criterios diagnósticos utilizados para la obtención de los datos, la población que se ha examinado (régimen de atención odontológica, origen étnico, estado periodontal de los dientes, etc) (2), el proceso de reclutamiento de la misma y el entorno del estudio (1). Otros estudios atribuyen la variación de los resultados a los factores de comportamiento de la población, tales como los hábitos de higiene oral, la ingesta de alimentos y bebidas ácidas, entre otros (3,6).

La prevalencia de hipersensibilidad dentinaria ha presentado un aumento particularmente en adultos jóvenes. Es por ello que es de suma importancia que esta

afección sea diagnosticada y tratada en una etapa temprana, para preservar la estructura del diente y reducir los síntomas de dolor dental (1).

Problemática actual sobre los mecanismos de nocicepción dental.

Los dientes son un órgano único en el cuerpo humano, están altamente vascularizados e inervados y se encuentran rodeados por tejido óseo y mineral lo cual le confiere una especie de blindaje a las estructuras y tejidos blandos que componen el diente (9). Viéndolo desde una mirada microscópica, la dentina, tejido mineralizado que forma gran parte de la estructura dentaria, se caracteriza por su arquitectura de pequeños túbulos paralelos entre sí. Los odontoblastos forman una barrera entre los tejidos mineralizados del diente y los tejidos blandos, ubicando sus cuerpos en la superficie de esta, mientras que sus prolongaciones se extienden hacia la dentina a través de los túbulos dentinarios. En ellos, se encuentran las prolongaciones de los odontoblastos junto con el líquido dentinario (10).

La pulpa, tejido conjuntivo laxo, se encuentra rodeada de dentina y esmalte, por lo que tiene un espacio limitado cuando sucede algún evento inflamatorio; es por ello que frente a pequeños procesos inflamatorios, se genera un dolor intenso. Por el contrario, frente a cambios de temperaturas en un diente sano no se genera dolor debido a la capacidad termoaislante del esmalte (9). Ahora bien, cuando existe alguna alteración en los tejidos, de igual manera se puede producir una sensación dolorosa, como por ejemplo, frente a cambios de temperatura (frío o calor), comidas e incluso a estímulos mecánicos como el cepillado dental (11).

Si bien existen diversas teorías que intentan explicar cómo se produce el mecanismo de nocicepción dental, aún no se ha logrado dilucidar por completo. Recientemente se han ido identificando determinantes moleculares que podrían estar implicados en la nocicepción dental. Los estudios actuales apuntan a una amplia gama de canales iónicos presentes en el odontoblasto cuyas funciones no se han explicado del todo, quedando varias interrogantes por resolver (9,12), pero que con los estudios recientes

se irá comprendiendo por completo la fisiología del dolor dental y con ello, se tendrá la oportunidad de desarrollar mejor farmacología y tratamientos más dirigidos.

Pese a que se trabaja con la base de la teoría hidrodinámica, esta no puede explicar en su totalidad el dolor producido por hipersensibilidad dentinaria, lo que ha causado un aumento de tratamientos poco efectivos (13). Según una encuesta realizada por la Junta Asesora Canadiense sobre hipersensibilidad a la dentina enfocada en dentistas e higienistas dentales, reportó que aproximadamente un 50% de los encuestados informaron una falta de confianza en el manejo del dolor en pacientes con hipersensibilidad dentinaria (14)**.** Actualmente el manejo de la hipersensibilidad dentinaria se basa en tres pilares fundamentales (13,15). En primer lugar, la educación al paciente complementada con instrucción de higiene oral y técnicas de cepillado adecuadas debido a que en gran parte la hipersensibilidad dentinaria se ha visto relacionada a la exposición de la dentina.

En segundo lugar, la eliminación de factores predisponentes, como por ejemplo, la dieta, la cual, según el tipo de alimento ingerido puede provocar cambios en el pH.
Finalmente, se puede optar por la aplicación de agentes desensibilizantes de una forma no invasiva para aliviar el dolor, los cuales actúan bloqueando los impulsos nerviosos mediante bloqueo mecánico o químico de los túbulos dentinarios o bien, deteniendo la transducción nociceptiva. Otra opción terapéutica es la restauración directa de los defectos en el tejido duro del diente o bien la corrección quirúrgica de la recesión gingival (13,15).

Relevancia de conocer y entender el mecanismo de nocicepción dental.

La hipersensibilidad dentinaria es un problema clínico frecuente que plantea un desafío para los odontólogos. Una mayor comprensión de los mecanismos moleculares del fenómeno de la nocicepción dental permitirá mejorar las planificaciones de tratamiento y el desarrollo de terapias más específicas para el dolor dental (1)**.**

Con una mejor comprensión de los mecanismos nociceptivos subyacentes de la hipersensibilidad dentinaria, se espera que surjan nuevas terapias prometedoras que proporcionen un alivio más eficaz a los pacientes que la padecen. A pesar de existir tres teorías vigentes hace cincuenta años, no se conoce el detalle de cómo este fenómeno ocurre en respuesta a la alta gama de estímulos a los que el diente está expuesto.

Como profesionales del área de la salud nos debemos mantener en constante actualización sobre las bases que dan sustento a nuestra práctica diaria. Es de suma importancia entender los procesos fisiológicos y, en definitiva, los procesos moleculares.

MARCO TEÓRICO

Contextualización

1.Factores predisponentes de hipersensibilidad dentinaria.

La hipersensibilidad dentinaria es catalogada como una enfermedad multifactorial con factores predisponentes y desencadenantes asociados a su aparición. A continuación se describen los principales hallazgos en la literatura disponible.

1.1 Cepillado Traumático

Si bien se recomienda siempre mantener una buena higiene oral, existen oportunidades en las cuales el movimiento mecánico generado por el cepillo puede provocar abrasividad, llevando a la formación de una lesión por un desgaste de la superficie dentaria (6,16).

1.2 Lesiones Cervicales No Cariosas

Las lesiones cervicales no cariosas se definen como la pérdida irreversible de estructura dentaria en la unión amelo-cementaria, la cual, no se relaciona con la caries dental (17,18), ya que no hay compromiso bacteriano; si no más bien, con el desgaste debido a diversos factores (6). A continuación se describen los tres principales.

1.2.1 Abfracción

Lesión ubicada en el tercio cervical de los dientes o límite amelocementario, por vestibular, con forma de cuña que se caracteriza por tener un avance rápido y destructivo, la que en algunos casos puede generar la fractura del diente. Su causa está dada por las fuerzas oclusales laterales y excéntricas vestíbulo linguales ejercidas por los dientes que aparecen durante la parafunción de los pacientes (19).

1.2.2 Abrasión

Desgaste de tejidos duros del diente, debido al desgaste mecánico provocado por la acción de frotado, raspado o pulido producido por sustancias u objetos que al ser introducidos a la boca y contactar con el diente provocan la pérdida de estructura dental en el límite amelocementario (6,19)**.** Dentro de sus causas, se posiciona como la principal el cepillado de dientes realizado con una técnica e intensidad incorrecta, sumado al uso de pastas dentales con un alto contenido de compuestos abrasivos, tales como, fosfato de calcio y/o hidróxido de aluminio (20,21).

1.2.3 Erosión Dental

Esta se define como una disolución o pérdida patológica, provocada por procesos químicos (presencia de agentes desmineralizantes, especialmente ácidos no bacterianos). La exposición a estos es de larga data, por lo tanto, la erosión se cataloga como una patología crónica (19).

1.3 Recesión Gingival

La recesión gingival es definida como el desplazamiento de los tejidos periodontales cervicales de los dientes en la unión amelocementaria, donde la encía marginal del diente se desplaza apicalmente respecto a su posición normal (22). La etiología más común de las recesiones gingivales es multifactorial, y no se ha establecido un factor aislado para su causa (23).

La recesión gingival es una ocurrencia común en la clínica odontológica que se observa en pacientes independientemente de su edad y/o origen etnico. Se ha

estimado según la literatura que la prevalencia de recesión gingival es de un 60% a un 99% de la población (2,22).

1.4 Tratamiento Periodontal

La enfermedad periodontal es una patología cuyo origen es infeccioso, la cual, se caracteriza por la presencia de inflamación gingival, que lleva a la formación de sacos periodontales, provocando la reabsorción del hueso alveolar circundante e incluso en su etapa más avanzada la pérdida del diente (24). Para el tratamiento de esta enfermedad existe la terapia quirúrgica y la no quirúrgica; en la terapia no quirúrgica se realizan procedimientos de destartraje supragingival, subgingival e incluso pulido radicular con instrumental manual.

Por lo general luego del tratamiento periodontal se logra remodelar de forma parcial los tejidos de soporte periodontales, lo cual, provoca un desplazamiento apical del margen de tejido blando (recesión gingival) (25).

Si bien la literatura no ha podido establecer una relación causa - efecto entre el tratamiento periodontal y la hipersensibilidad dentinaria, se establece que aproximadamente el 50% de los pacientes posterior a un tratamiento periodontal experimentan hipersensibilidad (6,23,25).

2. Nocicepción dental

2.1 Aspectos generales de la nocicepción dental.

La pulpa dental se encuentra inervada por un sistema único que incluye gran número de aferentes involucrados en el proceso de nocicepción dental, dentro de estos se encuentran fibras mielínicas A, como también fibras amielínicas C (26).

Además de las fibras presentes en la pulpa dental se describe que existen canales iónicos en el odontoblasto capaces de percibir diferentes tipos de estímulos y

traducirlos en forma de dolor dental. Dentro de ellos se encuentran canales TRP, receptores de ATP, Panexina, Calcio, Potasio, entre otros (27).

El proceso fisiológico del dolor, entonces, se vislumbra con la actuación en conjunto y/o por separado de estas fibras y canales; constituyendo un sistema neurosensorial, en el cual, la célula odontoblástica toma un papel principal de receptor de estímulos de diferente naturaleza (27,28)**.**

2.2 Teorías principales de la nocicepción dental.

A lo largo de la historia han surgido varias teorías que intentan explicar el mecanismo de nocicepción dental. Actualmente se han propuesto tres mecanismos para explicar la hipersensibilidad dentinaria. La teoría neural, que hace referencia a las terminaciones nerviosas presentes que penetran en los túbulos dentinarios y que responden directamente a estímulos externos, la teoría hidrodinámica; que se basa en los movimientos de fluido dentinario y por último y más reciente, la teoría del odontoblasto transductor, la cual establece como base y célula clave al odontoblasto (29).

A continuación se describen las principales teorías mencionadas anteriormente.

2.2.1 Teoría neural o de aferentes primarios dentales

Esta teoría hace referencia al rol de las neuronas nociceptivas derivadas en el ganglio trigémino encargadas de inervar la pulpa dental, considerando su ubicación privilegiada ya que se ubican formando parte del Plexo de Raschkow en la periferia de la pulpa extendiéndose hasta la capa odontoblástica, las cuales regresan al plexo una vez que alcanzan la predentina.

Estas fibras no cumplen su función por sí solas, si no que deben expresar ciertos receptores que participan directamente en la transducción de estímulos a impulsos

nerviosos (29). Se ha demostrado la expresión de canales TRP en neuronas aferentes primarias, donde se destacan por su gran abundancia los canales TRPV1 y TRPV2 (30). Por otro lado, se ha identificado al canal TRPM8, el cual se activa a bajas temperaturas y se expresa preferentemente en neuronas del ganglio trigémino de pequeño tamaño (31).

Si bien, se ha sugerido que el canal TRPA1 desempeña un papel importante en el dolor dental (24), su expresión es menor en las neuronas del ganglio trigémino en comparación con el canal TRPV1 (33).

A modo de resumen, esta teoría se basa en la relación entre *estímulo - receptor - respuesta*. Al recibir un estímulo externo, los canales TRP presentes en las aferentes primarias dentales reciben el estímulo y transmiten las señales directamente al sistema nervioso central, sin la participación de algún otro tipo celular.

2.2.2 Teoría hidrodinámica

En los años 60, Brännström llevó a cabo experimentos sobre el movimiento del líquido dentinario dentro de dientes extraídos enteros y proporcionó la primera evidencia que respalda la teoría hidrodinámica. Esta propone que, entendiendo la arquitectura de la dentina, ciertos estímulos externos provocan el movimiento del líquido dentinario dentro de los túbulos lo que desencadena a nervios mecanosensibles provocando una respuesta de dolor (34–37)**.**

Brännström se dedicó a registrar los movimientos del fluido dentinario producidos frente a la aplicación de estímulos como flujos de aire en dientes con dentina expuesta, cambios de temperatura sobre una corona indemne y aplicación de agua a diferentes temperaturas (36). Descubrió que al lavar durante 10 segundos con agua tibia sobre la dentina, hubo un aumento de 3-4 mmHg, diferencia también observada en la aplicación de agua fría. Por otro lado, al aplicar un estímulo constante de aire por la misma cantidad de tiempo, redujo la presión en aproximadamente 4 mmHg.

Estos resultados fueron claves para indicar que estímulos aplicados a la corona pueden provocar un movimiento de líquido dentro de la dentina y la pulpa y, al mismo tiempo, también a través del ápice del diente (Ver Figura 1 y Figura 2).

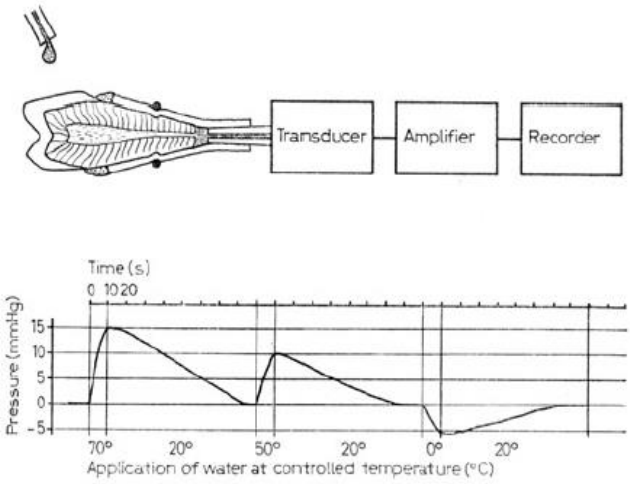


Figura 1. Diagrama de un diente con corona intacta y el canal pulpar conectados a un transductor de presión. La curva muestra el efecto de la aplicación de agua a diferentes temperaturas (35).

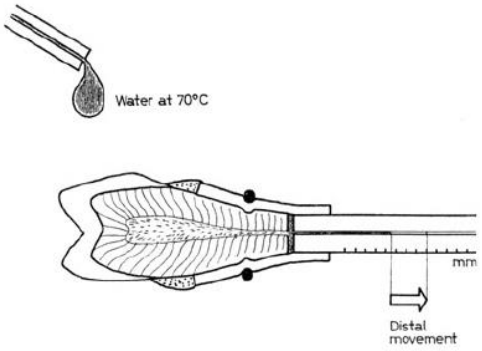


Figura 2. Diagrama de un diente con corona intacta y el canal pulpar conectados a un vidrio capilar con solución salina. Se muestra el efecto de la aplicación de agua a 70ºC durante 10 segundos (38).

De acuerdo con lo observado, la aplicación de estímulos externos daría como resultado un rápido e inmediato flujo del fluido en los túbulos como también hacia la pulpa a través del ápice observado en el vidrio capilar (36), lo que concuerda con

estudios posteriores, sumado a que la dirección del movimiento del fluido afecta de distinta manera al dolor dental (39).

La teoría hidrodinámica ha construido las bases actuales de las opciones terapéuticas dirigidas principalmente al bloqueo de los túbulos dentinarios a través de medios químicos o físicos para aliviar la hipersensibilidad dentinaria (30).

2.2.3 Teoría del odontoblasto transductor

La teoría del odontoblasto transductor corresponde a una de las últimas propuestas para intentar explicar los mecanismos de la nocicepción dental.

Los odontoblastos forman una barrera entre los tejidos mineralizados del diente y los tejidos blandos, ubicando sus cuerpos en la superficie de esta, mientras que los procesos odontoblásticos se extienden hacia la dentina a través de los túbulos dentinarios (40,41). Debido a su ubicación estratégica, se ha propuesto que estos no sólo cumplen funciones ya conocidas, como la síntesis, maduración y mineralización de la dentina, la protección del complejo dentino pulpar (42), y su colaboración tanto en la inmunidad innata como adaptativa de la pulpa (40), sino que también estarían involucrados en el mecanismo de nocicepción dental (29,37,43).

Se ha reportado que los odontoblastos expresan diferentes tipos de proteínas de membrana plasmática que son activadas por el estiramiento de esta. Canales de la familia de receptor de potencial transitorio (TRP) han sido identificados en diversos estudios. Sato, et al. sugiere que los odontoblastos pueden actuar como sensores dada la entrada de Ca^{+2} mediada por los canales TRPV1, TRPV2 y TRPV4 (44). También se ha confirmado la expresión de genes y de proteínas de los canales TRPA1 y TRPM8 en células cultivadas similares a odontoblastos y en odontoblastos humanos nativos obtenidos de terceros molares sanos, la expresión de canales TRPV1 en las regiones distales del odontoblasto (45), la presencia de canales de Na^{+} funcionales (46), como también la presencia de canales de K^{+} (47,48) los cuales se distribuyen

principalmente en el polo apical del odontoblasto, lo que podría tener gran importancia en la transducción sensorial (37).

Además de estas proteínas, han sido identificadas algunas moléculas claves en este mecanismo, como el ATP (37,49).
Las fibras C, se encuentran distribuidas en el centro de la pulpa y se extienden hasta la capa sub odontoblástica, las cuales se relacionan con los polos basales de los odontoblastos (46) donde el ATP podría jugar un rol fundamental en este proceso ya que se ha demostrado que existe expresión de receptores $P2X_3$ en fibras nerviosas mielinizadas y no mielinizadas en la pulpa dental (50), como también la presencia de $P2X_3$, $P2Y_1$ y $P2Y_{12}$ en fibras del ganglio trigémino (43,51).

2.3 Canales iónicos que participan en este fenómeno

2.3.1 Canales TRP: Los canales iónicos de potencial receptor transitorio reciben su nombre del descubrimiento de los canales fototransducidos en *Drosophila melanogaster*. Se expresan y funcionan en una gran variedad de organismos multicelulares, pudiendo ser activados por estímulos extracelulares e intracelulares, desempeñando múltiples funciones fisiológicas y patológicas (52).

En los mamíferos existen siete familias de canales TRP, estos corresponden a TRPC (canónico), TRPV (vanilloide), TRPM (melastatina), TRPA (anquirina), TRPP (policistina), TRPML (mucolipina) y TRPN (drosophila NOMPC), que en su conjuntos constituyen 28 tipos diferentes de canales (53).

Los canales TRP funcionales son unidades tetrámeras y presentan selectividad iónica con los cationes, siendo permeables para estos. En cuanto a los mecanismos de activación, existe gran variación dentro de las familias de canales, donde se pueden encontrar canales constitutivamente activados, como también canales activados por voltaje, temperatura y ligandos (52).

2.3.2 Canales TREK: Los canales de potasio relacionados con TWIK (TREK), corresponden a una subfamilia de la familia de canales de potasio de dominio de dos poros (K2P), presentan 3 miembros, que corresponden a TREK1, TREK2 y TRAAK. Son canales modulados por estímulos físicos y químicos, como estiramiento de la membrana plasmática, pH, anestésicos generales y la temperatura (54).

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL: Describir el estado del arte de la nocicepción dental a través de una revisión de artículos científicos existentes en la literatura.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Actualizar las teorías de nocicepción dental junto a los conocimientos emergentes de la misma.
- Describir los nuevos mecanismos moleculares que apoyan la teoría del odontoblasto sensorial.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda bibliográfica en los motores “PUBMED” (Ver Tabla 1), “SCOPUS” (Ver Tabla 2) y “WEB OF SCIENCE” (Ver Tabla 3) donde se utilizaron términos MeSH atingentes al tema por investigar junto con el conector booleano “AND” para asociar dos o más términos limitando así la búsqueda. Además, luego de la búsqueda bibliográfica se realizó una búsqueda manual por parte de los investigadores utilizando tanto términos MeSH como términos libres para abarcar con mayor especificidad el tema en las mismas bases de datos mencionadas anteriormente las cuales se mencionan en las tablas 4, 5 y 6 respectivamente.

Tabla 1. Estrategia de búsqueda con términos MeSH usados en base de datos MEDLINE

Búsqueda	**Palabras clave**	**Resultados**
#1	“Dental pain” AND “Odontoblast”	3
#2	“Dental pain” AND “Ion Channels”	12
#3	“Ion Channels” AND “Dental pulp”	36
#4	“Dental pain” AND “Odontoblast” AND “Ion Channels” AND “Dental pulp”	1

Tabla 2. Estrategia de búsqueda con términos MeSH usados en base de datos SCOPUS

Búsqueda	Palabras clave	Resultados
#1	“Dental pain” AND “Odontoblast”	8
#2	“Dental pain” AND “Ion Channels”	8
#3	“Ion Channels” AND “Dental pulp”	14
#4	“Dental pain” AND “Odontoblast” AND “Ion Channels” AND “Dental pulp”	1

Tabla 3. Estrategia de búsqueda con términos MeSH usados en base de datos WOS

Búsqueda	**Palabras clave**	**Resultados**
#1	“Dental pain” AND “Odontoblast”	4
#2	“Dental pain” AND “Ion Channels”	11
#3	“Ion Channels” AND “Dental pulp”	11
#4	“Dental pain” AND “Odontoblast” AND “Ion Channels” AND “Dental pulp”	0

Tabla 4. Búsqueda manual con términos MeSH y libres en base de datos MEDLINE

Búsqueda	Palabras clave	Resultados
#1	“TRP channels” AND “nociception”	89
#2	“nociception” AND “Trigeminal ganglion”	93
#3	“Dental pulp” AND “TRP channels”	6
#4	“Odontoblast” AND “TRP channels”	3
#5	“Dental pulp” AND “nociception”	13

Tabla 5. Búsqueda manual con términos MeSH y libres en base de datos SCOPUS

Búsqueda	Palabras clave	Resultados
#1	“TRP channels” AND “nociception”	172
#2	“nociception” AND “Trigeminal ganglion”	33
#3	“Dental pulp” AND “TRP channels”	7
#4	“Odontoblast” AND “TRP channels”	8
#5	“Dental pulp” AND “nociception”	39

Tabla 6. Búsqueda manual con términos MeSH y libres en base de datos MEDLINE

Búsqueda	Palabras clave	Resultados
#1	“TRP channels” AND “nociception”	118
#2	“nociception” AND “Trigeminal ganglion”	72
#3	“Dental pulp” AND “TRP channels”	7
#4	“Odontoblast” AND “TRP channels”	4
#5	“Dental pulp” AND “nociception”	13

Selección de artículos

Una vez realizada la búsqueda con las estrategias mencionadas anteriormente, los artículos obtenidos de dichas búsquedas se sometieron a criterios de inclusión y exclusión mencionados en la Tabla 7.

Tabla 7. Criterios de inclusión y exclusión de la revisión crítica de literatura.

Criterios de inclusión y exclusión de la revisión crítica de literatura	
Criterios de inclusión	**Criterios de exclusión**
Inclusión de palabras clave en título y/o resumen.	Artículos que no tengan disponible el texto completo.
Idioma en español o inglés.	

Se guardaron los archivos correspondientes a cada búsqueda de cada base de datos para luego ingresarlos a la plataforma online Rayyan donde se realizó el primer filtro que corresponde a la eliminación de los artículos duplicados para luego realizar una revisión manual de títulos y resúmenes por parte de los investigadores con el ciego correspondiente.

Una vez leídos todos los artículos se procedió a eliminar el ciego para ver la concordancia de los investigadores sobre los artículos incluídos y excluídos. Los investigadores discutieron la inclusión y la exclusión de los artículos en los cuales no existía unanimidad.

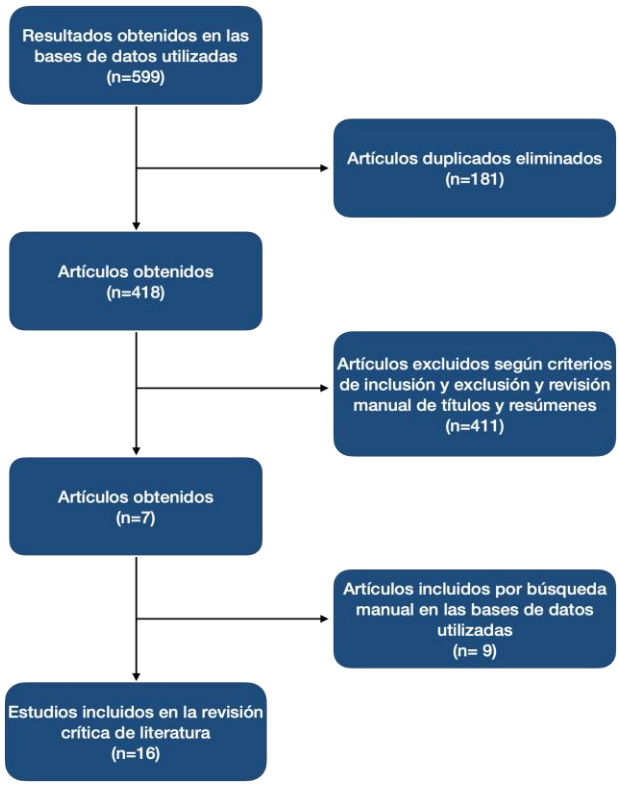
Finalmente se procedió a la lectura individual de todos los artículos seleccionados.

RESULTADOS

La búsqueda bibliográfica realizada en Pubmed, Web of Science y Scopus arrojó un total de 599 artículos los cuales fueron agregados a la plataforma online Rayyan donde se eliminaron 181 artículos por ser duplicados, entregando la cantidad de 418 estudios. Estos últimos fueron sometidos a una revisión manual de títulos y resúmenes por parte de los tres investigadores, excluyendo 411 artículos, dando un total de 7 artículos.

Sumado a lo anterior, se realizó una búsqueda bibliográfica manual en las mismas bases de datos mencionadas anteriormente agregando a la búsqueda 9 artículos. Finalmente se incluyeron 16 artículos para utilizar en la presente revisión crítica de la literatura lo cual se indica en la Figura 3.

Figura 3. PRISMA. Diagrama de flujo que explica el proceso de selección de artículos para la revisión bibliográfica de manera sistemática.



Para la síntesis de los resultados (Tabla 8) obtenidos se ocuparán los siguientes tópicos:

- Año de publicación
- Autor
- Metodología de estudio
- Célula y/o tejido estudiado
- Canal y/o molécula y/o proteína involucrada en el estudio
- Hallazgos principales

Tabla 8- A. Resultados de búsqueda.

Año	Autor	Metodología de estudio	Célula/ tejido estudiado	Canal/ molécula / proteína involucrada	Hallazgos principales
2011	Ikhlas et al. (55)	RT-PCR, Western Blot, Inmunohistoquímica, mediciones de Ca^{+2}.	OB humanos y células cultivadas similares a odontoblastos.	TRPA1, TRPV1 y TRPM8.	Otorga la primera evidencia de la presencia de canales TRP funcionales y termosensibles en odontoblastos humanos. Expresión de canales TRP en algunas de las células presentes en la pulpa dental. TRPA1, TRPV1 y TRPM8 se detectaron en OB humanos y en células similares a OB. TRPV1 y TRPM8

					se expresaron principalmente en OB con tinción evidente en los túbulos dentinarios. Demostración de un rol potencial de TRPM8 y TRPA1 en la transducción de respuestas a estímulos fríos en OB.
2011	Haas et al. (56)	Western blot.	Neuronas del ganglio trigémino.	TRPA1.	La lesión dental conduce a un aumento transitorio y estadísticamente significativo de la expresión de TRPA1 en las neuronas del ganglio trigémino que inervan dientes lesionados. Los niveles de TRPA1 aumentan transitoriamente durante la primera semana después de la lesión dental.

2011	El Karim et al.(57)	Western blot, PCR e Inmunohistoquímica	Fibroblastos de pulpa dental humana.	TRPA y TRPM8	Muestra por primera vez que los fibroblastos de la pulpa dental humana expresan los canales TRP termosensibles: TRPA y TRPM8. La expresión del canal TRP por las neuronas de la pulpa dental podría tener un papel importante en la transducción de estímulos térmicos en la sensación de dolor.
2012	Liu et al. (58)	Inmunohistoquímica e inmunofluorescencia.	Pulpa dental humana.	NTPDasa2 y conexina 43.	Existió tinción positiva para NTPDasa2 en haces nerviosos pulpares, plexo de Raschkow y fibras nerviosas proyectadas hacia los OB. NTPDasa2 se expresa en células de Schwann pulpares. La Conexina 43 se expresa en los OB humanos. Se observó

					tinción para Cx43 en forma punteada especialmente entre células adyacentes y áreas de unión pulpa-dentina. No se detectó NTPDasa2 en las neuronas del ganglio trigémino pero sí en las células circundantes y sus procesos.

OB: Odontoblastos, VNUT: Nucleótido vesicular transportador, RT-PCR: Reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa reversa, TRP: Canales potenciales de receptores transitorios, NCX: Intercambiador de Sodio y Calcio, ATP: Adenosin Trifosfato, TMC: Proteína similar a canal de transmembrana, BPA: Neuronas primarias aferentes dentales, Cx: Conexina, C-fos: Fosfolipasa C.

Tabla 8- B. Resultados de búsqueda.

Año	Autor	Metodología de estudio	Célula/ tejido estudiado	Canal/ molécula / proteína involucrada	Hallazgos principales
2013	Kuroda et al. (59)	RT-PCR. Inmunofluorescencia. Medición intracelular de concentración de Ca^{+2}.	Neuronas del ganglio trigeminal.	NCX	Las neuronas TG expresan funcionalmente todas las isoformas NCX en axones, dendritas y somas. Se localizan en neuronas A, C no peptidérgicas y C peptidérgicas. Los canales en las neuronas TG pueden desempeñar un papel clave en la modulación del dolor nociceptivo y/o neuropático en la región oral y maxilofacial.

2013	Tsumura et al. (60)	Inmunohistoquímica. Inmunofluorescencia. Medición concentración de Ca^{+2}.	Pulpa dental de rata. OB de rata.	TRPA1 TRPM8	Existe expresión funcional de los canales TRPM8 y TRPA1 en odontoblastos de rata. Los canales TRPM8 juegan un papel importante en la detección de estímulos de baja temperatura, mientras que los canales TRPA1 están involucrados en la detección de la estimulación a baja temperatura y la deformación mecánica de la membrana plasmática. Los odontoblastos actúan como células mecanorreceptoras y células receptoras térmicas, detectando la estimulación de la dentina expuesta para

					impulsar diversas funciones celulares, como la transducción sensorial.

OB: Odontoblastos, VNUT: Nucleótido vesicular transportador, RT-PCR: Reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa, TRP: Canales potenciales de receptores transitorios, NCX: Intercambiador de Sodio y Calcio, ATP: Adenosin Trifosfato, TMC: Proteína similar a canal de transmembrana, BPA: Neuronas primarias aferentes dentales, Cx: Conexina, C-fos: Fosfolipasa C.

Tabla 8- C. Continuación resultados de búsqueda.

Año	Autor	Metodología de estudio	Célula/ tejido estudiado	Canal/ molécula / proteína involucrada	Hallazgos principales
2014	Egbuniwe et al. (61)	RT-PCR, Western Blot, Inmunocitoquímica, Medición de Ca^{+2} intracelular, Medición de liberación de ATP, fluorimetría.	OB humanos	TRPA1, TRPV4 y ATP.	Identificación de la expresión funcional de los canales TRPV1 y TRPV4 en OB. Primer estudio que demuestra que la activación de canales TRPV1 y TRPV4 estimula la liberación de ATP mecanismo que puede contribuir a la hipersensibilidad dentinaria.

2015	Sato et al. (62)	Estimulación mecánica directa, inmunofluorescencia.	OB de rata.	Receptor acoplado a fosfolipasa C, Panexina 1, ATP.	Estimulación mecánica directa está mediada por calcio y provoca estiramiento de membrana plasmática de odontoblastos. Estimulación mecánica directa también provoca estiramiento de odontoblastos vecinos, este estiramiento es inversamente proporcional a la distancia entre sí de los odontoblastos. Los odontoblastos liberan ATP a través del canal Panexina 1 y lo reciben a través del receptor acoplado a Fosfolipasa C.

OB: Odontoblastos, VNUT: Nucleótido vesicular transportador, RT-PCR: Reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa, TRP: Canales potenciales de receptores transitorios, NCX: Intercambiador de Sodio y Calcio, ATP: Adenosin

Trifosfato, TMC: Proteína similar a canal de transmembrana, BPA: Neuronas primarias aferentes dentales, CX: Conexina, C-fos: Fosfolipasa C.

Tabla 8- D. Continuación resultados de búsqueda.

Año	Autor	Metodología de estudio	Célula/ tejido estudiado	Canal/ molécula / proteína involucrada	Hallazgos principales
2015	Liu et al. (63)	Inmunofluorescencia, Perfusión con Tyrode modificada, estimulación por frío, estimulación mecánica, Inmunohistoquímica.	Pulpa dental humana.	Panexina 1 y 2, ATP, Ecto-ATPasa.	Se detectó inmunorreactividad positiva para Panexina 1 y Panexina 2. Para la panexina 1 se detectó en la capa de odontoblastos en la pulpa dental, lo cual indica, que está se expresa en toda su extensión; además de detectarse en otras células dentro de la pulpa dental.. La panexina 2 se detectó exclusivamente en procesos que brotan de los odontoblastos y no en otras células de la pulpa dental.

					Presencia de Ecto-ATPasa funcional en la pulpa dental humana; también se detectó en haces y troncos nerviosos dentro de la pulpa y en la capa de subodontoblástica. Estimulación externa induce liberación de ATP por medio de la apertura de canales conexina/panexina. Bloqueadores de canales panexina/conexina reducen la liberación de ATP inducida por estimulación externa.
2016	Ikeda et al. (64)	RT-PCR, Inmunofluorescencia, Inmunohistoquímica, estimulación térmica.	Línea celular clonal similar a odontoblasto de rata.	VNUT y ATP.	Confirmación de fenotipo odontoblástico de las células clonales por medio de marcador de odontoblastos “nestina” mediante inmunofluorescencia. Expresión de VNUT similar a vesículas en odontoblastos.

					Existe activación del canal VNUT frente a estímulos térmicos de calor, liberando ATP.

OB: Odontoblastos, VNUT: Nucleótido vesicular transportador, RT-PCR: Reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa, TRP: Canales potenciales de receptores transitorios, NCX: Intercambiador de Sodio y Calcio, ATP: Adenosin Trifosfato, TMC: Proteína similar a canal de transmembrana, BPA: Neuronas primarias aferentes dentales, Cx: Conexina, C-fos: Fosfolipasa C.

Tabla 8- E. Continuación resultados de búsqueda.

Año	Autor	Metodología de estudio	Célula/ tejido estudiado	Canal/ molécula / proteína involucrada	Hallazgos principales
2017	Lee et al. (65)	RT-PCR, Inmunocitoquímica, inmunofluorescencia.	Odontoblastos	Receptores de ATP (P2X4Y y P2X7)	Los OB responden mediante flujos de Ca^{+2} al ATP extracelular a través de receptores ionotrópicos y metabotrópicos. Existe una expresión selectiva y heterogénea de receptores P2Y2, P2Y4, P2X2, P2X4, P2X6Y, P2X7 en odontoblastos. Detección inmunofluorescente de P2X4Y y de P2X7 pertenecientes a la familia P2X. La aplicación de agonistas,

					antagonistas y moduladores selectivos reveló que los receptores P2X4Y y P2X7 son funcionales en OB. Evidencia de una vía de señalización odontoblástica a través del ATP, involucrando la fosfolipasa C.
2017	Shiozaki et al. (66)	Técnica de grabación de pinza de parche de células enteras	Células de linaje odontoblástico de ratón.	Receptores P2X	Los odontoblastos expresan funcionalmente subtipos de receptores P2X, P2X4 y P2X7), pero no P2X1, P2X2/3, P2X3 y P2X4/6 receptores. Los receptores P2X4 tienen alta permeabilidad a Ca^{+2}, mientras que los receptores P2X7

					tienen conductancia Na^{+}, con un Ca^{+2} bloqueo dependiente.

OB: Odontoblastos, VNUT: Nucleótido vesicular transportador, RT-PCR: Reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa, TRP: Canales potenciales de receptores transitorios, NCX: Intercambiador de Sodio y Calcio, ATP: Adenosin Trifosfato, TMC: Proteína similar a canal de transmembrana, BPA: Neuronas primarias aferentes dentales, Cx: Conexina, C-fos: Fosfolipasa C.

Tabla 8- F. Continuación resultados de búsqueda.

Año	Autor	Metodología de estudio	Célula/ tejido estudiado	Canal/ molécula / proteína involucrada	Hallazgos principales
2018	Michot et al. (67)	Inmunofluorescencia, estimulación por frío e inmunotinción de c-Fos.	Neuronas del ganglio trigémino que inervan la pulpa dental, la piel de la mejilla y la mucosa bucal.	TRPM8 y TRPA1.	TRPA1 se expresó en mayor proporción en neuronas que inervan la mucosa oral que en la pulpa dental. En cuanto a la distribución de tamaño neuronal, la proporción de neuronas grandes es significativamente mayor en la población neuronal que inerva la pulpa dental que la piel o la mucosa. La sensibilidad de la pulpa dental a la estimulación por frío es independiente de TRPM8 y TRPA1 ya que la ligera estimulación mecánica sin la concomitante estimulación por frío no

					induce activación de TRPM8 y TRPA1 en la pulpa dental. La deleción genética de TRPM8 y el bloqueo farmacológico de TRPA1 no redujo la regulación positiva de c-Fos inducida por estimulación fría en el núcleo del trigémino, por lo que estos receptores pueden tener una menor contribución en la percepción del frío nocivo en la pulpa dental. En condiciones fisiológicas, la sensibilidad de la pulpa dental a los estímulos fríos implica mecanismos independientes de TRPM8 y TRPA1.

OB: Odontoblastos, VNUT: Nucleótido vesicular transportador, RT-PCR: Reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa, TRP: Canales potenciales de receptores transitorios, NCX: Intercambiador de Sodio y Calcio, ATP: Adenosin Trifosfato, TMC: Proteína similar a canal de transmembrana, BPA: Neuronas primarias aferentes dentales, Cx: Conexina, C-fos: Fosfolipasa C.

Tabla 8- G. Continuación resultados de búsqueda.

Año	Autor	Metodología de estudio	Célula/ tejido estudiado	Canal/ molécula / proteína involucrada	Hallazgos principales
2018	Won et al. (68)	RT-PCR. Imágenes radiométricas de Calcio. Inmunocitoquímica.	Odontoblastos de Rata.	Piezo 1,Piezo 2,TMC1,TMC2 Y TRPM7.	TRPM7 media la mecanosensibilidad en la mayoría de los odontoblastos, mostrando un patrón de expresión heterogéneo según las regiones subcelulares de los odontoblastos, con mayor expresión en el proceso odontoblástico. TRPM7 tiene un papel como sensor ambiental del sistema pulpar.

OB: Odontoblastos, VNUT: Nucleótido vesicular transportador, RT-PCR: Reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa, TRP: Canales potenciales de receptores transitorios, NCX: Intercambiador de Sodio y Calcio, ATP: Adenosin Trifosfato, TMC: Proteína similar a canal de transmembrana, BPA: Neuronas primarias aferentes dentales, Cx: Conexina, C-fos: Fosfolipasa C.

Tabla 8- H. Continuación resultados de búsqueda.

Año	Autor	Metodología de estudio	Célula/ tejido estudiado	Canal/ molécula / proteína involucrada	Hallazgos principales
2020	Lee et al. (69)	RT-PCR. Imágenes de Calcio. Estimulación Hiperosmolar de dientes. Inmunohistoquímica.	Neuronas DPA de rata.	TRPM8	TRPM8 expresado por las neuronas DPA en el desarrollo del dolor dental provocado por estímulos hiperosmolares como los alimentos dulces.
2021	Bernal et al. (70)	Electrofisiología. Inmunohistoquímica. Histología.	Neuronas del Gánglio Trigeminal. Pulpa de molar de ratón.	TRPC5. TRPA1. TRPM8.	TRPC5 es un sensor de frío en dientes sanos y, con TRPA1, es suficiente para la detección de frío. En condiciones inflamatorias humanas con pulpa dental lesionada o permeable, la expresión de TRPC5 aumenta en los axones sensoriales.

					TRPM8 está regulado a la baja en la inflamación y puede desencadenar más respuestas transitorias al frío o indicar una función diferente. TRPC5 puede indicar dolor prolongado y actuar como sensor de estrés oxidativo durante la inflamación.

OB: Odontoblastos, VNUT: Nucleótido vesicular transportador, RT-PCR: Reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa, TRP: Canales potenciales de receptores transitorios, NCX: Intercambiador de Sodio y Calcio, ATP: Adenosin Trifosfato, TMC: Proteína similar a canal de transmembrana, BPA: Neuronas primarias aferentes dentales, Cx: Conexina, C-fos: Fosfolipasa C.

DISCUSIÓN

Teoría neural o de los aferentes dentales

Esta teoría corresponde a la primera hipótesis propuesta realizada para comprender la codificación del dolor dental la cual tuvo una amplia aceptación en la comunidad odontológica. Desarrolla la idea de que el dolor dental se expresa por medio del sistema nervioso periférico a través de las terminaciones nerviosas ubicadas en la pulpa provenientes del ganglio trigeminal que se ramifican formando el Plexo de Raschkow en la periferia de la pulpa y la zona celular adyacente a esta (29). Es en está zona en donde se expresarían funcionalmente los canales receptores de potenciales transitorios, los cuales reconocen estímulos térmicos a través de la aferente primaria dentaria, cuyas fibras involucradas en la percepción son, fibras A delta y fibras C por su parte, con axones mielinizados y no mielínizados, respectivamente (71,72). Por ejemplo, El Karim et al. reportó la expresión funcional de TRPV1 y TRPV2 en neuronas aferentes dentales de ratas, como también su activación con estímulos térmicos.

Se ha reportado la expresión funcional de TRPV1 y TRPV2 en neuronas aferentes dentales de ratas, como también su activación con estímulos térmicos (9). Un estudio reveló que un 45~85% de las neuronas aferentes dentales expresan TRPV1, mientras que el 65~71% de los aferentes marcados respondieron a la aplicación de capsaicina. A su vez, otro estudio realizado mediante un registro electrofisiológico en neuronas del ganglio trigémino reveló que un 14,3% ~ 38,8% obtuvo respuesta frente a la aplicación de capsaicina (30).

Por otro lado, TRPV2, homólogo de TRPV1 pero con un umbral más alto para el calor nocivo se detectó en gran medida en neuronas de tamaño mediano y grande. Es interesante destacar que se demostró un nivel de expresión mayor de TRPV2 en neuronas aferentes dentales que las neuronas del ganglio trigémino (30).

Un estudio publicado por Johnsen et al., explica que el número de fibras nerviosas dentro de la pulpa dental es un indicador de la capacidad sensorial del diente. A través de una evaluación cuantitativa logra dilucidar que, el desarrollo neural está completo en dientes maduros, pero no así en dientes jóvenes e inmaduros con ápice aún abierto. A su vez explica que los axones mielinizados cambiaron en número, más no en tamaño, cuando se compararon dientes jóvenes y maduros. Asimismo los axones amielínicos, tendían a ser menores en dientes maduros que en jóvenes. Finalmente, frente a estímulos eléctricos, el umbral disminuyó significativamente en dientes maduros (73), entregando así las primeras evidencias sobre la respuesta y la presencia de aferentes en la pulpa dental de los dientes.

A su vez, durante el desarrollo de esta primera teoría se tenía la idea de que las fibras aferentes Aδ y C, estarían encargadas de la recepción de estímulos térmicos (74), sin extenderse hasta los túbulos dentinarios, sino que, llegaban hasta la predentina, volviendo hacia el plexo de Raschkow, captando de esta forma los estímulos provenientes del exterior. Por otra parte, se ponía en duda y no existía aún evidencia científica que conectara al odontoblasto con las terminaciones nerviosas aferentes (29,75,76). Sin embargo, se ha evidenciado que las terminaciones nerviosas de la pulpa dental humana tienen la capacidad de extenderse hacia la periferia (77), y de esta forma, ser parte de los túbulos dentinarios. La evidencia ha sido sustentada por diversos estudios en los cuales se ha podido examinar el comportamiento del crecimiento espacio-temporal de los axones y la localización su localización desde su salida del ganglio trigeminal hasta la llegada a la pulpa dental y posterior posicionamiento en la dentina (78), que hasta este punto, aún no había sido dilucidado.

De esta manera se puede concluir que el primer acercamiento hacia la transducción del dolor e hipersensibilidad dentinaria del diente humano, es a través de la teoría neural o de aferentes primarios dentales, quienes reciben estímulos desde el medio exterior a través de fibras tanto mielínicas como no mielínicas, provocando de está manera la respuesta y reacción de dolor.

Expresión funcional de canales iónicos en fibras nerviosas del ganglio trigémino

Las fibras nerviosas del ganglio trigémino coexpresan canales TRP, como TRPV1, TRPA1, TRPV2 y TRPM8 y canales TREK, canales de K^+ sensibles a estímulos físicos y químicos como el estiramiento de membrana, ácidos grasos saturados, pH y cambios de temperatura (33,54).

Existe expresión de canales TREK-1, TREK-2 y TRAAK en el ganglio trigémino de rata los cuales modulan la función sensorial de fibras pequeñas además de regular la temperatura umbral de los canales TRP (79). Se ha identificado una alta expresión de TRPV1 en neuronas aferentes primarias además de la co expresión de canales TRPV1 con TRPA1 en subconjuntos de neuronas aferentes primarias (33).

Teoría hidrodinámica del dolor

No es hasta la década del 50 cuando Brännstrom se realizó preguntas respecto a cómo los dientes podían sensibilizarse ante un mínimo tacto, o por qué un pulido no causa dolor en la misma zona en que una ráfaga de viento sí, debido a que hasta ese entonces, el mecanismo del dolor no había considerado los movimientos del fluido presente en los túbulos dentinarios.

La teoría hidrodinámica de la hipersensibilidad dentinaria, se desarrolló por primera vez en un experimento que se centró en la búsqueda de fibras nerviosas en el líquido dentro de los túbulos dentinarios (80), ya que, la transducción de sensaciones nocivas en los dientes no podían ser explicadas únicamente por canales TRP termosensibles o aferencias primarias (29,38,81).

Se ha sugerido que el dolor dental o la hipersensibilidad también podría estar de la mano de los cambios de presión dentro de el engranaje anatómico de la dentina, por lo que comienza a surgir la idea de que, dentro del sistema sensitivo del diente también existen receptores de fuerzas mecánicas (29,38).

De esta manera la teoría hidrodinámica se ha propuesto como una de las más plausibles para explicar la nocicepción dental y el fenómeno de la hipersensibilidad dentinaria, la cual, se explica mediante el movimiento de fluidos dentro de los túbulos dentinarios provocados por cambios térmicos, físicos u osmóticos, que estimulan canales especializados presentes en las neuronas y conduce la señal neuronal provocando finalmente la sensación dolorosa (82).

Un experimento realizado por Lin et al., utilizando cortes de dientes de gato, en donde se estudió la velocidad del flujo normal dentro de los túbulos dentinarios (460 µm/s), comprobaron que al aplicar estimulación fría (0ºC a 5ºC) provocan un cambio en la velocidad del flujo dentro del túbulo que oscila entre 531.2 µm/s a 849.9 µm/s; mientras que la estimulación caliente (55ºC) provoca un cambio de la velocidad del flujo de entre 354.1 µm/s a 779.1 µm/s (39).

Por otra parte, Charoenlarp et al., expuso premolares humanos con indicación de extracción a estímulos de presión hidrostática durante 5 segundos, de 400 mmHg sobre y por debajo de la presión atmosférica. Los resultados obtenidos mostraron que el umbral para los estímulos de presión positiva fue significativamente mayor que para los estímulos de presión negativa, lo que indicaría que el mecanismo de transducción del dolor sería más sensible al flujo hacia afuera que hacia adentro a través de los túbulos dentinarios (83).

Además del movimiento de fluidos dentro de los túbulos, se ha propuesto que el diámetro, el estado de permeabilidad y el número de túbulos abiertos, serían factores que probablemente estarían implicados en la distinción de un diente con hipersensibilidad dentinaria en comparación con un diente sin hipersensibilidad (23,34,82).

A pesar de que la teoría hidrodinámica ha sido la más aceptada durante años, no logra dilucidar por completo la trayectoria, ni tampoco, la reacción dolorosa a estímulos, tales como, sabores ácidos, amargos, entre otros.

Expresión de canales iónicos en el odontoblasto

Como se ha mencionado anteriormente, los odontoblastos expresan diferentes tipos de canales iónicos, ya sea mecanosensibles como los canales Piezo 1 y 2, metabotrópicos, de potasio, panexinas, conexinas, canales sensibles a estiramiento, canales activados por temperatura, entre otros (43,61,62,70,84,85) que los hacen un candidato atractivo para apoyar la teoría del odontoblasto transductor. Sin embargo, esta teoría no intenta imponerse como la única que explique el fenómeno de la nocicepción dental, sino que pretende explicarlo sugiriendo un mecanismo en conjunto con la teoría hidrodinámica.

Para el estudio de la expresión de canales iónicos presentes ya sea en el odontoblasto o en células asociadas a la nocicepción dental se siguen pautas similares de experimentos basados en la lógica *estímulo - célula - respuesta*.

Expresión y función de canales TRP

Un tipo de canal iónico que explica la nocicepción dental son los canales receptores de potencial transitorios (TRP). Estos canales son proteínas integrales de membrana que actúan como canales de iones con baja selectividad (86). Actualmente se han identificado siete subfamilias; TRPA y TRPN que poseen un miembro, TRPC con siete miembros, TRPM con ocho miembros, TRPML, TRPP con tres miembros y TRPV con seis miembros (53).

Hasta la fecha, se han reportado miembros de la subfamilia TRPV (1-4), de la familia TRPM (2-3-7-8), TRPC con tres miembros (1-5-6) y el miembro de la familia TRPA, TRPA1 (32,56,60,61,68,70).

El canal TRPV1 responde a temperaturas nocivas mayores a 42ºC y a la capsaicina, ingrediente activo de los ajíes y a protones, mientras que su respuesta se suprime en presencia de capsazepina (87,88). Por otra parte, TRPV2 es activado por temperaturas mayores a 52ºC, tensiones mecánicas y algunos ligandos. Generalmente se encuentra

ubicado en el retículo endoplasmático pero una vez estimulada la célula este se transloca a la membrana plasmática cumpliendo su rol de canal catiónico (89). TRPV3 a diferencia de TRPV1 y TRPV2 detecta temperaturas que oscilan entre 31°C y 39°C. Se expresa mayormente en las células epiteliales de la piel, la cavidad bucal y el tracto gastrointestinal (90). Dentro de los estímulos que activan a TRPV4 se encuentran los cambios osmóticos en el entorno celular, estímulos mecánicos, químicos e incluso temperatura cálida inocua que oscila entre 27ºC y 35ºC (85,91).

Por otro lado, los canales de la subfamilia TRPA, TRPA1 responden a temperaturas menores a 18ºC además de ser sensibles al mentol, cinamaldehído e icilina. Sumado a su rol en la sensación de temperaturas frías nocivas, TRPA1 es activado por estrés oxidativo, estrés mecánico, péptidos inflamatorios e irritantes ambientales (92,93). Con estímulos similares, el canal TRPM8 se activa con temperaturas que oscilan entre 8ºC a 28ºC, por compuestos como el mentol, eucaliptol, WS3, WS12 e icilina (47,94).

La primera evidencia de expresión de canales TRP funcionales termosensibles en odontoblastos fue en el año 2011, demostrada a través de la medición de respuestas frente a estímulos de distinta naturaleza, donde se identificaron a los canales TRPA1, TRPM8 y TRPV1 (55). Se propone así, que los canales TRPM8 juegan un papel frente a la estimulación de la dentina con temperaturas nocivas junto con los canales TRPA1. (60) Por el contrario, en el estudio de Yeon et al. no se observó un aumento de la concentración de Ca^{+2} intracelular luego de la aplicación de temperaturas nocivas de 12ºC y 42ºC además de la aplicación de agonistas como la capsaicina, mentol e icilina (95). Mismo resultado se observó frente a la aplicación de icilina, agonista de TRPM8 en concentraciones de hasta 10 µm sin tener efecto sobre la concentración de Ca^{+2} intracelular (61).

La presencia de estos canales y su capacidad para sensar una amplia gama de estímulos podría explicar el fenómeno de hipersensibilidad dentinaria y la causa de dolores dentales generados por ejemplo, por la aplicación ligera de aire sobre la superficie del diente.

Se ha observado que frente a lesiones y/o exposiciones pulpares existe un aumento transitorio de ciertos canales. La expresión de TRPA1 en neuronas del ganglio trigémino aumenta por un periodo de hasta cuatro días luego de un daño en la dentina y exposición pulpar disminuyendo a los siete días, otorgando la primera evidencia de que existe una mayor expresión de ciertos canales TRPA1 en el ganglio trigémino luego de una exposición pulpar (56). Resultados similares obtuvo Wells con el aumento de expresión de Nav1.9 en el ganglio trigémino y la pulpa dental (96).

Shibukawa et al. ha sido uno de los mayores exponentes de la teoría del odontoblasto transductor. En el año 2015 realizó una serie de experimentos con cultivos primarios de odontoblastos obtenidos de ratones. Estos consistieron en la aplicación de un estímulo mecánico que consistió en ejercer presión descendente con una pipeta sobre el odontoblasto. Una manera simple para medir esta actividad es a través de un producto que se genere a través de esta vía, en este caso, el Ca^{+2}. Mientras más intenso es el desplazamiento que genera la pipeta sobre el odontoblasto, más intensa es la señal de Ca^{+2}. Estas diferencias se miden a través de un delta de fluorescencia, es decir, la fluorescencia inicial del Ca^{+2} versus los aumentos generados en el tiempo de aplicación del estímulo.

Este experimento replica la lógica utilizada por Brännstrom pero ahora aplicando el estímulo directamente sobre el odontoblasto.

Se demostró que el canal TRPV1 expresado en odontoblastos de cultivo primario es capaz de mediar un incremento de la señal de Ca^{+2} intracelular bajo una estimulación mecánica (43).

Anteriormente, Kim et al. obtuvo resultados similares respecto a la expresión de canales TRPV1 en la pulpa dental humana (97) y Okumura et al. en el año 2015 indicó una expresión significativa de canales TRPV1 en odontoblastos (45). Conclusiones similares fueron obtenidas por Sato et al. donde se sugiere que los odontoblastos pueden actuar

como sensores que detectan los estímulos aplicados a la dentina expuesta impulsando una cascada de funciones celulares, incluida la transducción sensorial (44).

Rol del Ca^{+2} y ATP

Luego de la aparición de diversos estudios que avalan la expresión funcional de canales TRP, se comenzó a investigar la relación entre la activación de ellos y la respuesta producida además de generar un aumento de Ca^{+2} intracelular. Ya que, como es sabido, el Ca^{+2} intracelular es un segundo mensajero responsable de una gran cantidad de procesos celulares (98–100). Si bien, la expresión de estos canales sugiere la mecanosensibilidad de los odontoblastos, estos no pueden contribuir por sí solos al mecanismos de nocicepción dental.

Antiguamente el ATP se consideraba una molécula para la transferencia de energía intracelular, pero actualmente se ha descubierto que cumple muchas otras funciones, como su participación en la señalización intracelular y extracelular como también el rol de neurotransmisor (101).

El ATP es una molécula involucrada en la transducción del dolor periférico como también transmisor neuronal y modulador de la transmisión de señales de dolor en el sistema nervioso (102), pero por si solo no puede producir la transmisión de la señal de ATP. NTPDasa2 se expresa en las células de Schwann a lo largo de las fibras nerviosas de la pulpa que se proyectan a la capa de odontoblastos (58) lo que apoya el rol del ATP en la transmisión sensorial de los odontoblastos a las fibras nerviosas pulpares.

Canales y transportadores asociados al ATP

Se ha identificado expresión de canales de panexina en la capa de odontoblastos (33,58), los cuales corresponden a canales iónicos sensibles a despolarización de la membrana, estimulación mecánica y son permeables a moléculas de tamaño pequeño como lo es el ATP y UTP (63,103), al igual que VNUT, transportador vesicular de

nucleótidos; lo que podría contribuir a la liberación de ATP luego de una estimulación térmica a través de los canales TRP presentes en el odontoblasto (64).

Por otro lado, existe liberación de glutamato hacia el espacio extracelular a través de canales aniónicos permeables a este generando una comunicación paracrina a través de mGluR. Si bien el glutamato impulsa la formación de dentina, también es capaz de mediar la neurotransmisión entre los odontoblastos y las fibras nerviosas presentes en la pulpa permitiendo la modulación de la transmisión de señales sensoriales (104).

La estimulación mecánica de un odontoblasto produce la activación de los odontoblastos cercanos y de aferentes dentales primarias. Además, el uso de antagonistas de panexina genera una menor respuesta tanto en odontoblastos vecinos, como en aferentes dentales primarias (43). Al utilizar 10 µm de mefloquina, un inhibidor de PANX-1, durante la aplicación de un estímulo mecánico se ha reportado un aumento de Ca^{+2} intracelular en el odontoblasto estimulado mientras que en los odontoblastos vecinos no existe un aumento significativo (62), sugiriendo que panexinas median la salida de ATP desde el odontoblasto. Este resultado es consistente con el estudio de Liu et al. (63) donde frente a la aplicación de bloqueadores de canales de unión de panexinas se redujo significativamente la liberación de ATP. PANX-2 también se encuentra presente en los odontoblastos pero no en las células de la pulpa dental, mientras que PANX-3 no se observó en odontoblastos ni en otras estructuras (63).

Otro canal involucrado es la conexina 43 la cual se expresa en odontoblastos pulpares humanos con mayor predominancia en la capa de odontoblastos (58). Sin embargo, en un estudio realizado por Shibukawa et al. sugiere que conexina 43 no participa en la señalización tanto entre odontoblastos como entre éstos y la neuronas de ganglio trigémino, debido a que al bloquear estos hemicanales no se ve afectado el Ca^{+2} en los odontoblastos estimulados, los vecinos, como tampoco las fibras nerviosas. Determinando la participación de canales TRP, ATP a través de PANX-1 y activación de receptores de ATP (12).

Receptores purinérgicos en fibras nerviosas del ganglio trigémino

El ATP activa receptores purinérgicos presentes en la membrana plasmática de la célula receptora. Estos se clasifican en ionotrópicos (P2X) y acoplados a proteína G (P2Y) (105). En cuanto a los receptores P2X, estos son canales selectivos de cationes con una permeabilidad significativa al Ca^{+2} mientras que poseen poca discriminación entre los cationes Na^{+} y K^{+} (106).

Estudios han demostrado que el receptor P_2X_3 se encuentra expresado en las fibras nerviosas del ganglio trigémino (66). Por otro lado, Lee et al. demostró la expresión de canales P_2Y_2, P_2Y_4, P_2X_2, P_2X_4, P_2X_6Y, P_2X_7 en odontoblastos de rata aislados sugiriendo que el ATP extracelular podría actuar como un potencial mediador en las funciones de odontoblasto (65), junto con los subtipos de la familia P_2Y los cuales participan en la señalización entre el odontoblasto estimulado y los vecinos, mientras que P_2X_3 media la señalización entre el odontoblasto y las fibras que inervan la pulpa (43,62,64).

En cuanto a la expresión de canales P2X, es sabido que presentan una alta permeabilidad al Ca^{+2}, pero en odontoblastos el canal P2X4 presenta una mayor permeabilidad que el canal P2X7. Si bien estos canales se encuentran presentes en el odontoblasto, no participan del fenómeno de nocicepción dental (12,106).

Los odontoblastos deben ser capaces de expresar receptores específicos, ser capaces de transmitir la señal luego de la estimulación de ese receptor y finalmente estar ligado a un componente sináptico capaz de generar una conexión con las fibras nerviosas aferentes (29). Hasta donde se ha investigado, el primer criterio es respaldado por múltiples estudios que demuestran la expresión de distintas subfamilias pertenecientes a los canales TRP, como TRPV1, TRPV4, TRPM7 y TRPC5 (43,61,68,70).

Existe evidencia de que los odontoblastos son capaces de generar corrientes de Na^{+} dependientes de voltaje sensibles a la tetrodotoxina (TTX) y potenciales de acción (46).

Como también otro tipo de canales como K^+ dependientes de voltaje que involucran otras funciones del odontoblasto (107).

El tercer criterio es avalado por la expresión de canales de PANX-1 principalmente y la liberación de ATP al medio extracelular junto con la presencia de NTPDasa2 en la pulpa dental (63,63–65) generando un ambiente rico en ATP, para luego entablar un mecanismo de señalización con las fibras aferentes dentales ubicadas en la capa odontoblástica a través de la activación de receptores P2X y subtipos de la familia P2Y (37,43,66).

Shibukawa demostró que el ATP es liberado del odontoblasto a través de PANX-1 como respuesta a la activación del canal TRP generando un aumento de Ca^{+2} intracelular en las fibras nerviosas del ganglio trigémino regulado vía P_2X_3. Además, las amplitudes del aumento de la concentración de Ca^{+2} son inversamente proporcionales a la distancia que existe entre el odontoblasto estimulado mecánicamente y los odontoblastos vecinos o las neuronas del ganglio trigémino, lo que apunta a que la molécula liberada por el odontoblasto estimulado difunde a través del medio extracelular y actúa tanto en odontoblastos como fibras nerviosas (43).

Sin embargo, la evidencia sobre la existencia de la comunicación entre estas células ha sido ambigua. Es más, otros estudios han rebatido por completo esta teoría, indicando que no hay expresión de canales TRPV1, TRPV2, TRPM8 y TRPA1 como tampoco el aumento de calcio intracelular al aplicar temperaturas nocivas o agonistas como capsaicina o mentol. Cabe destacar que estos resultados indican que es poco probable que el odontoblasto sea un sensor de temperatura, lo que no descarta la posibilidad de ser un mecanosensor (53), tal como lo indican otros estudios, dada la expresión de canales de la familia TRP y TREK (30).

Estimulación térmica y evidencia que soporta el papel del odontoblasto como una pieza clave en el fenómeno de codificación de estímulos dolorosos

Las neuronas sensoriales responsables de la inervación pulpar tienen características morfológicas y funcionales únicas en comparación con aquellas que inervan otros tejidos del cuerpo. La estimulación de las aferencias pulpares dentarias sea cual sea la modalidad o intensidad del estímulo, produce un intenso dolor (108,109).

Dentro de los distintos estímulos que lo desencadenan, se encuentra el frío (110). Subtipos de canales iónicos del potencial de receptor transitorio (TRP) se activan fuertemente por enfriamiento, actuando como sensores moleculares en la piel y las membranas mucosas, despolarizando terminales nerviosas, provocando potenciales de acción (111). Los canales TRPM8 y TRPA1 tienen una acción sinérgica en la piel, siendo sensores claves del enfriamiento ambiental (112). En la pulpa dental diversos autores han planteado la participación de los canales ya mencionados en la nocicepción frente a estímulos fríos.

El Karim et al, evidenciaron mediante PCR, Western Blot e Inmunohistoquímica, la expresión molecular y proteica de los canales TRPA1 y TRPM8 en cultivos de fibroblastos de pulpa humana, además investigaron mediante microfluorimetría de Calcio, uso de ligandos químicos y estímulos térmicos, la expresión funcional de estos, pudiendo sugerir de sus resultados una mediación específica de TRPA1 frente al frío nocivo y de TRPM8 ante frío moderado (57).

Los resultados expuestos se contraponen a lo evidenciado por Michot et al, donde mediante la utilización de ratones KnockOut para TRPM8 y antagonista para TRPA1 no se obtuvieron diferencias significativas en la cuantificación de inmunotinción de c-Fos (marcador de actividad neuronal), en los núcleos del nervio trigémino, tanto para los casos donde se realizó una exposición pulpar, como para los que no. Esto infiere que la sensibilidad de la pulpa dental a la estimulación por frío es independiente de los canales TRPA1 y TRPM8 (67), existiendo más canales involucrados.

Recientemente, Bernal et al, incorporan al canal TRPC5 dentro de los posibles responsables de la nocicepción dental ante estímulos fríos. En un diseño experimental

donde se realizó una lesión a la pulpa dental en ratones KnockOut para los canales TRPC5, TRPA1 y TRPM8 y donde se midió el consumo de agua con sacarosa al 5% de la temperatura ambiente, que debería aumentar frente a estímulos dolorosos (113). Con este modelo se pudo evidenciar que solamente en los ratones donde se expresaba el canal TRPC5, hubo una variación notable respecto al consumo de sacarosa. Estos datos indican que el TRPC5 es sensible al frío y relevante para el comportamiento asociado con el dolor inflamatorio de los dientes (70), abriendo el abanico respecto a los canales involucrados en la nocicepción dental de estímulos térmicos fríos.

En cuanto a la validez interna de la investigación, si bien se realizó una búsqueda bibliográfica estratégica y reproducible, también se realizó una búsqueda manual debido al déficit actual de información disponible respecto al tema abordado. Sin embargo, esto aporta un componente positivo a la investigación debido a que se abarcó gran parte de la literatura existente respecto al mecanismo de nocicepción dental. Por lo tanto, es un buen referente para revisar las teorías actuales que explican el mecanismo.

Si bien el tema es específico, recomendamos realizar una búsqueda bibliográfica exhaustiva con términos meSH y booleanos adecuados para poder restringir la búsqueda a aquellos artículos que correspondan al tema para así mejorar y agilizar la lectura de títulos y resúmenes de los artículos seleccionados.

Entender el mecanismo de nocicepción dental no debe quedar sólo en clases de fisiología, sino que se debe aplicar a la práctica clínica, explotando los conocimientos actuales para poder realizar procedimientos eficaces y una experiencia confortable para el paciente. Es por ello que realizó a modo de resumen un esquema que representa lo presentado en el trabajo en el Anexo 1.

Diferente sería la práctica clínica entendiendo este mecanismo en su totalidad, donde las técnicas anestésicas serían completamente diferentes a las actuales, inhibiendo selectivamente a los canales implicados en la nocicepción, evitando la anestesia innecesaria de zonas del sistema estomatognático, mejorando así la experiencia del

paciente en la atención odontológica. Conjuntamente, el conocimiento derivado de los estudios mencionados en esta revisión también entrega luces respecto de canales que podrían estar mediando procesos inflamatorios a los cuales los dientes están expuestos.

CONCLUSIONES

En base a la presente revisión crítica de la literatura y los antecedentes expuestos se concluye que:

1. Si bien existe una alta prevalencia de hipersensibilidad dentinaria, los mecanismos subyacentes a su formación aún no han sido completamente dilucidados.

2. Actualmente existen tres teorías principales que intentan explicar el fenómeno de la nocicepción dental: la teoría neural, la teoría hidrodinámica y la teoría del odontoblasto transductor.

3. Existe presencia de canales iónicos mecanosensibles, metabotrópicos, de potasio, panexinas, conexinas, canales sensibles a estiramiento, canales activados por temperatura, entre otros en el odontoblasto.

4. El ATP es un potencial candidato en la transmisión sensorial entre los odontoblastos y las fibras nerviosas pulpares.

5. Los odontoblastos son capaces de expresar receptores y canales específicos, de transmitir señales luego de su estimulación y están ligados a un componente sináptico capaz de generar una conexión con las fibras nerviosas aferentes.

6. La teoría del odontoblasto sensorial, es actualmente la que integra el mayor número de mecanismos celulares y moleculares involucrados en la transducción de la nocicepción dental.

7. Se propone realizar nuevos estudios que abarquen la implicancia de los canales asociados al dolor dental y su relación con la caries, la co expresión de canales frente a estímulos de distinta naturaleza y la comparación de la expresión

funcional de los canales en dientes sin exposición de dentina, en dientes con caries dentinaria y su relación con bacterias y sus productos.

8. Como también se sugiere indagar sobre la expresión de ciertos canales bajo situaciones patológicas, como por ejemplo dientes que posean una mayor cantidad de dentina terciaria reparativa versus dentina terciaria reaccional.

9. Es notorio que si bien en los últimos años se ha estudiado bastante este mecanismo, queda mucho por investigar. Es por ello que esta revisión invita a realizar una revisión de las teorías actuales e incentivar a realizar nuevas investigaciones respecto a las interrogantes existentes.

10. Es de suma importancia entender las bases fisiológicas que explican los mecanismos de la nocicepción dental, ya que componen un sustento metodológico para poder ejercer una práctica clínica responsable.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Favaro Zeola L, Soares PV, Cunha-Cruz J. Prevalence of dentin hypersensitivity: Systematic review and meta-analysis. J Dent. 2019; 81:1-6.
2. Sanz M, Lussi A, Bartlett D, Bouchard P, Bourgeois D. Prevalence of dentine hypersensitivity and study of associated factors: A European population-based cross-sectional study. J Dent. 2013; 41(10):841-51.
3. Ardila C. Gingival recession: a review of its aetiology, pathogenesis and treatment. Av. Periodoncia. 2009; 21(1):35-43.
4. Chabanski MB, Gillam DG, Bulman JS, Newman HN. Clinical evaluation of cervical dentine sensitivity in a population of patients referred to a specialist periodontology department: a pilot study. J Oral Rehabil. 2008; 24(9):666-72.
5. The Prevalence of Dentine Hypersensitivity among Adult Patients Attending a Nigerian Teaching Hospital. Oral Health Prev Dent. 2007; 5(1):49-53.
6. Izurieta C. Prevalencia de hipersensibilidad dentinaria en los pacientes que acuden al servicio estomatológico del Hospital Yerovi Mackuart de la ciudad de Salcedo durante el mes de julio del 2011. 2011; 93 p.
7. Amarasena N, Spencer J, Ou Y, Brennan D. Dentine hypersensitivity in a private practice patient population in Australia. J Oral Rehabil. 2011; 38(1):52-60.
8. Bahşi E, Dalli M, Uzgur R, Turkal M, Hamidi MM, Colak H. An analysis of the aetiology, prevalence and clinical features of dentine hypersensitivity in a general dental population. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2012; 16(8):1107-16.
9. Chung G, Jung SJ, Oh SB. Cellular and molecular mechanisms of dental nociception. J Dent Res. 2013; 92(11):948-55.
10. Magloire H. Odontoblast and dentin thermal sensitivity. Pain. 2011; 152(10):2191-2.
11. Idon PI, Sotunde OA, Ogundare TO. Beyond the Relief of Pain: Dentin Hypersensitivity and Oral Health-Related Quality of Life. Front Dent. 2019; 16(5):325-34.
12. Shibukawa Y, Sato M, Kimura M, Sobhan U, Shimada M, Nishiyama A, et al. Odontoblasts as sensory receptors: transient receptor potential channels, pannexin-

1, and ionotropic ATP receptors mediate intercellular odontoblast-neuron signal transduction. Pflugers Arch. 2015; 467(4):843-63.

13. Liu X-X, Tenenbaum HC, Wilder RS, Quock R, Hewlett ER, Ren Y-F. Pathogenesis, diagnosis and management of dentin hypersensitivity: an evidence-based overview for dental practitioners. BMC Oral Health. 2020; 20:220.
14. Canadian Advisory Board on Dentin Hypersensitivity. Consensus-based recommendations for the diagnosis and management of dentin hypersensitivity. J Can Dent Assoc. 2003; 69(4):221-6.
15. Alcântara PM, Barroso NFF, Botelho AM, Douglas-de-Oliveira DW, Gonçalves PF, Flecha OD. Associated factors to cervical dentin hypersensitivity in adults: a transversal study. BMC Oral Health. 2018; 18:155.
16. Cuniberti N, Rossi G. Lesiones cervicales no cariosas. RAAO. 2017; 57(2):35-40.
17. Kolak V, Pešić D, Melih I, Lalović M, Nikitović A, Jakovljević A. Epidemiological investigation of non-carious cervical lesions and possible etiological factors. J Clin Exp Dent. 2018;10(7):648-56.
18. Warreth A, Abuhijleh E, Almaghribi MA, Mahwal G, Ashawish A. Tooth surface loss: A review of literature. Saudi Dent J. 2020; 32(2):53-60.
19. Conceição N. Operatoria Dental. 2º. Médica Panamericana; 2008. 560 p.
20. Colombet I. Lesiones no cariosas cervicales Diagnóstico y tratamiento. 2014. 2014; 36 p.
21. Wiegand A, Schlueter N. The role of oral hygiene: does toothbrushing harm? Monogr Oral Sci. 2014; 25:215-9.
22. Dominiak M, Gedrange T. New perspectives in the diagnostic of gingival recession. Adv Clin Exp Med Off Organ Wroclaw Med Univ. 2014; 23(6):857-63.
23. West NX, Lussi A, Seong J, Hellwig E. Dentin hypersensitivity: pain mechanisms and aetiology of exposed cervical dentin. Clin Oral Investig. 2013; 17(1):9-19.
24. Espinoza J, González L, Ruiz P. Tratamiento de la hipersensibilidad dentinaria post terapia periodontal, mediante el uso de dos dentífricos desensibilizantes. Rev Clínica Periodoncia Implantol Rehabil Oral. 2013; 6(2):78-82.

25. Von Troil B, Needleman I, Sanz M. A systematic review of the prevalence of root sensitivity following periodontal therapy: Prevalence of root sensitivity following periodontal therapy. J Clin Periodontol. 2002; 29:173-7.
26. Bae Y-C, Yoshida A. Morphological foundations of pain processing in dental pulp. J Oral Sci. 2020; 62(2):126-30.
27. Maurin J-C, Couble M-L, Thivichon-Prince B, Magloire H. [Odontoblast: a key cell involved in the perception of dentinal pain]. Med Sci MS. 2013; 29(3):293-9.
28. Magloire H, Couble M-L, Thivichon-Prince B, Maurin J-C, Bleicher F. Odontoblast: a mechano-sensory cell. J Exp Zoolog B Mol Dev Evol. 2009; 312B(5):416-24.
29. Chung G, Jung SJ, Oh SB. Cellular and molecular mechanisms of dental nociception. J Dent Res. 2013; 92(11):948-55.
30. Chung G, Oh SBh. TRP Channels in Dental Pain. Open Pain J. 2013: 6:31-36.
31. Tominaga M, Caterina MJ. Thermosensation and pain. J Neurobiol. 2004; 61(1):3-12.
32. Haas ET, Rowland K, Gautam M. Tooth injury increases expression of the cold sensitive TRP channel TRPA1 in trigeminal neurons. Arch Oral Biol. 2011; 56(12):1604-9.
33. Park C-K, Kim MS, Fang Z, Li HY, Jung SJ, Choi S-Y, et al. Functional expression of thermo-transient receptor potential channels in dental primary afferent neurons: implication for tooth pain. J Biol Chem. 2006; 281(25):17304-11.
34. Kawabata M, Hector MP, Davis GR, Parkinson CR, Rees GD, Anderson P. Diffusive transport within dentinal tubules: an X-ray microtomographic study. Arch Oral Biol. 2008; 53(8):736-43.
35. Braennstroem M, Astroem A. A study on the mechanism of pain elicited from the dentine. J Dent Res. 1964; 43:619-25.
36. Brännström M, Lindén LA, Aström A. The hydrodynamics of the dental tubule and of pulp fluid. A discussion of its significance in relation to dentinal sensitivity. Caries Res. 1967;1(4):310-7.
37. Magloire H, Maurin JC, Couble ML, Shibukawa Y, Tsumura M, Thivichon-Prince B, et al. Topical review. Dental pain and odontoblasts: facts and hypotheses. J Orofac Pain. 2010; 24(4):335-49.

38. Brannstrom M. The hydrodynamic theory of dentinal pain: sensation in preparations, caries, and the dentinal crack syndrome. J Endod. 1986; 12(10):453-7.
39. Lin M, Luo ZY, Bai BF, Xu F, Lu TJ. Fluid Mechanics in Dentinal Microtubules Provides Mechanistic Insights into the Difference between Hot and Cold Dental Pain. PLoS ONE. 2011; 6(3):e18068.
40. Yumoto H, Hirao K, Hosokawa Y, Kuramoto H, Takegawa D, Nakanishi T, et al. The roles of odontoblasts in dental pulp innate immunity. Jpn Dent Sci Rev. 2018; 54(3):105-17.
41. Yoshida S, Ohshima H. Distribution and organization of peripheral capillaries in dental pulp and their relationship to odontoblasts. Anat Rec. 1996; 245(2):313-26.
42. Goldberg M, Kulkarni AB, Young M, Boskey A. Dentin: Structure, Composition and Mineralization. Front Biosci Elite Ed. 2011;3:711-35.
43. Shibukawa Y, Sato M, Kimura M, Sobhan U, Shimada M, Nishiyama A, et al. Odontoblasts as sensory receptors: transient receptor potential channels, pannexin-1, and ionotropic ATP receptors mediate intercellular odontoblast-neuron signal transduction. Pflugers Arch. 2015;467(4):843-63.
44. Sato M, Sobhan U, Tsumura M, Kuroda H, Soya M, Masamura A, et al. Hypotonic-induced stretching of plasma membrane activates transient receptor potential vanilloid channels and sodium-calcium exchangers in mouse odontoblasts. J Endod. 2013;39(6):779-87.
45. Okumura R, Shima K, Muramatsu T, Nakagawa K-I, Shimono M, Suzuki T, et al. The odontoblast as a sensory receptor cell? The expression of TRPV1 (VR-1) channels. Arch Histol Cytol. 2005;68(4):251-7.
46. Allard B, Magloire H, Couble ML, Maurin JC, Bleicher F. Voltage-gated sodium channels confer excitability to human odontoblasts: possible role in tooth pain transmission. J Biol Chem. 2006;281(39):29002-10.
47. Allard B, Couble ML, Magloire H, Bleicher F. Characterization and gene expression of high conductance calcium-activated potassium channels displaying mechanosensitivity in human odontoblasts. J Biol Chem. 2000;275(33):25556-61.

48. Magloire H, Lesage F, Couble ML, Lazdunski M, Bleicher F. Expression and localization of TREK-1 K+ channels in human odontoblasts. J Dent Res. 2003;82(7):542-5.
49. Lohman AW, Isakson BE. Differentiating connexin hemichannels and pannexin channels in cellular ATP release. FEBS Lett. 2014;588(8):1379-88.
50. Alavi AM, Dubyak GR, Burnstock G. Immunohistochemical evidence for ATP receptors in human dental pulp. J Dent Res. 2001;80(2):476-83.
51. Kawaguchi A, Sato M, Kimura M, Ichinohe T, Tazaki M, Shibukawa Y. Expression and function of purinergic P2Y12 receptors in rat trigeminal ganglion neurons. Neurosci Res. 2015;98:17-27.
52. Gees M, Owsianik G, Nilius B, Voets T. TRP channels. Compr Physiol. 2012;2(1):563-608.
53. Li H. TRP Channel Classification. Adv Exp Med Biol. 2017;976:1-8.
54. Lamas JA, Rueda-Ruzafa L, Herrera-Pérez S. Ion Channels and Thermosensitivity: TRP, TREK, or Both? Int J Mol Sci. 2019;20(10):2371.
55. El Karim IA, Linden GJ, Curtis TM, About I, McGahon MK, Irwin CR, et al. Human odontoblasts express functional thermo-sensitive TRP channels: implications for dentin sensitivity. Pain. 2011;152(10):2211-23.
56. Haas ET, Rowland K, Gautam M. Tooth injury increases expression of the cold sensitive TRP channel TRPA1 in trigeminal neurons. Arch Oral Biol. 2011;56(12):1604-9.
57. El Karim IA, Linden GJ, Curtis TM, About I, McGahon MK, Irwin CR, et al. Human dental pulp fibroblasts express the «cold-sensing» transient receptor potential channels TRPA1 and TRPM8. J Endod. 2011;37(4):473-8.
58. Liu X, Yu L, Wang Q, Pelletier J, Fausther M, Sévigny J, et al. Expression of ecto-ATPase NTPDase2 in human dental pulp. J Dent Res. 2012;91(3):261-7.
59. Kuroda H, Sobhan U, Sato M, Tsumura M, Ichinohe T, Tazaki M, et al. Sodium-calcium exchangers in rat trigeminal ganglion neurons. Mol Pain. 2013;9:22.
60. Tsumura M, Sobhan U, Sato M, Shimada M, Nishiyama A, Kawaguchi A, et al. Functional Expression of TRPM8 and TRPA1 Channels in Rat Odontoblasts. PLoS ONE. 2013;8(12):e82233.

61. Egbuniwe O, Grover S, Duggal AK, Mavroudis A, Yazdi M, Renton T, et al. TRPA1 and TRPV4 Activation in Human Odontoblasts Stimulates ATP Release. J Dent Res. 2014;93(9):911-7.
62. Sato M, Furuya T, Kimura M, Kojima Y, Tazaki M, Sato T, et al. Intercellular Odontoblast Communication via ATP Mediated by Pannexin-1 Channel and Phospholipase C-coupled Receptor Activation. Front Physiol. 2015;6:326.
63. Liu X, Wang C, Fujita T, Malmstrom HS, Nedergaard M, Ren YF, et al. External Dentin Stimulation Induces ATP Release in Human Teeth. J Dent Res. 2015;94(9):1259-66.
64. Ikeda E, Goto T, Gunjigake K, Kuroishi K, Ueda M, Kataoka S, et al. Expression of Vesicular Nucleotide Transporter in Rat Odontoblasts. Acta Histochem Cytochem. 2016;49(1):21-8.
65. Lee BM, Jo H, Park G, Kim YH, Park CK, Jung SJ, et al. Extracellular ATP Induces Calcium Signaling in Odontoblasts. J Dent Res. 2017;96(2):200-7.
66. Shiozaki Y, Sato M, Kimura M, Sato T, Tazaki M, Shibukawa Y. Ionotropic P2X ATP Receptor Channels Mediate Purinergic Signaling in Mouse Odontoblasts. Front Physiol. 2017;8:3.
67. Michot B, Lee CS, Gibbs JL. TRPM8 and TRPA1 do not contribute to dental pulp sensitivity to cold. Sci Rep. 2018;8(1):13198.
68. Won J, Vang H, Kim JH, Lee PR, Kang Y, Oh SB. TRPM7 Mediates Mechanosensitivity in Adult Rat Odontoblasts. J Dent Res. 2018;97(9):1039-46.
69. Lee PR, Lee JY, Kim HB, Lee JH, Oh SB. TRPM8 Mediates Hyperosmotic Stimuli-Induced Nociception in Dental Afferents. J Dent Res. 2020;99(1):107-14.
70. Bernal L, Sotelo-Hitschfeld P, König C, Sinica V, Wyatt A, Winter Z, et al. Odontoblast TRPC5 channels signal cold pain in teeth. Sci Adv. 2021;7(13):eabf5567.
71. Närhi M. The neurophysiology of the teeth. Dent Clin North Am. 1990;34(3):439-48.
72. Närhi M, Jyväsjärvi E, Virtanen A, Huopaniemi T, Ngassapa D, Hirvonen T. Role of intradental A- and C-type nerve fibres in dental pain mechanisms. Proc Finn Dent Soc Suom Hammaslaakariseuran Toim. 1992;88(1):507-16.
73. Nair PN, Luder HU, Schroeder HE. Number and size-spectra of myelinated nerve fibers of human premolars. Anat Embryol (Berl). 1992;186(6):563-71.

74. Solé-Magdalena A, Martínez-Alonso M, Coronado CA, Junquera LM, Cobo J, Vega JA. Molecular basis of dental sensitivity: The odontoblasts are multisensory cells and express multifunctional ion channels. Ann Anat - Anat Anz. 2018;215:20-9.
75. Pérez A, Cabrera M, Santos P. Hipótesis actuales relacionadas con la sensibilidad dentinal. 1999;36(2):171-5.
76. Dowell P, Addy M. Dentine hypersensitivity - A review. J Clin Periodontol. 1983;10(4):341-50.
77. Couve E, Osorio R, Schmachtenberg O. The amazing odontoblast: activity, autophagy, and aging. J Dent Res. 2013;92(9):765-72.
78. Luukko K, Kvinnsland IH, Kettunen P. Tissue interactions in the regulation of axon pathfinding during tooth morphogenesis. Dev Dyn. 2005;234(3):482-8.
79. Yamamoto Y, Hatakeyama T, Taniguchi K. Immunohistochemical colocalization of TREK-1, TREK-2 and TRAAK with TRP channels in the trigeminal ganglion cells. Neurosci Lett. 2009;454(2):129-33.
80. Brännström M. Sensitivity of dentine. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1966;21(4):517-26.
81. Lee K, Lee B-M, Park C-K, Kim YH, Chung G. Ion Channels Involved in Tooth Pain. Int J Mol Sci. 2019;20(9):2266.
82. Shiau HJ. Dentin hypersensitivity. J Evid-Based Dent Pract. 2012;12(3):220-8.
83. Charoenlarp P, Wanachantararak S, Vongsavan N, Matthews B. Pain and the rate of dentinal fluid flow produced by hydrostatic pressure stimulation of exposed dentine in man. Arch Oral Biol.2007;52(7):625-31.
84. Xiao R, Xu XZS. Mechanosensitive channels: in touch with Piezo. Curr Biol CB. 2010; 20(21):936-38.
85. Hossain MZ, Bakri MM, Yahya F, Ando H, Unno S, Kitagawa J. The Role of Transient Receptor Potential (TRP) Channels in the Transduction of Dental Pain. Int J Mol Sci. 2019;20(3):526.
86. Nilius B, Owsianik G. The transient receptor potential family of ion channels. Genome Biol. 2011;12(3):218.

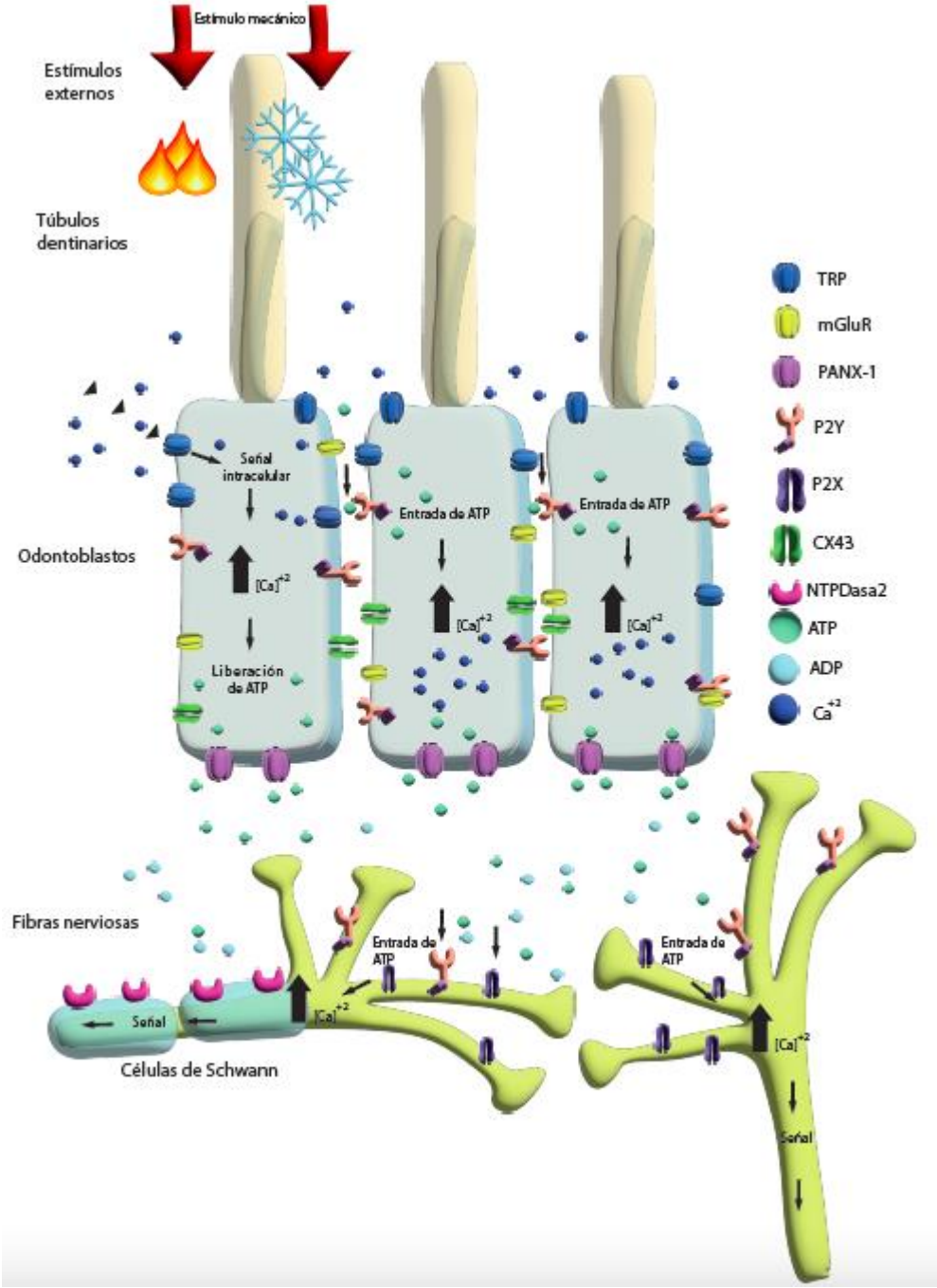
87. Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M, Rosen TA, Levine JD, Julius D. The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. Nature. 1997;389(6653):816-24.
88. Samanta A, Hughes TET, Moiseenkova-Bell VY. Transient Receptor Potential (TRP) Channels. Subcell Biochem. 2018;87:141-65.
89. Nilius B, Flockerzi V. Mammalian transient receptor potential (TRP) cation channels. Preface. Handb Exp Pharmacol. 2014;223:5-7.
90. Moqrich A, Hwang SW, Earley TJ, Petrus MJ, Murray AN, Spencer KSR, et al. Impaired thermosensation in mice lacking TRPV3, a heat and camphor sensor in the skin. Science. 2005;307(5714):1468-72.
91. Garcia-Elias A, Mrkonjić S, Jung C, Pardo-Pastor C, Vicente R, Valverde MA. The TRPV4 channel. Handb Exp Pharmacol. 2014;222:293-319.
92. Peier AM, Moqrich A, Hergarden AC, Reeve AJ, Andersson DA, Story GM, et al. A TRP channel that senses cold stimuli and menthol. Cell. 2002;108(5):705-15.
93. Bandell M, Story GM, Hwang SW, Viswanath V, Eid SR, Petrus MJ, et al. Noxious cold ion channel TRPA1 is activated by pungent compounds and bradykinin. Neuron. 2004;41(6):849-57.
94. Behrendt H-J, Germann T, Gillen C, Hatt H, Jostock R. Characterization of the mouse cold-menthol receptor TRPM8 and vanilloid receptor type-1 VR1 using a fluorometric imaging plate reader (FLIPR) assay. Br J Pharmacol. 2004;141(4):737-45.
95. Yeon KY, Chung G, Shin MS, Jung SJ, Kim JS, Oh SB. Adult rat odontoblasts lack noxious thermal sensitivity. J Dent Res. 2009;88(4):328-32.
96. Wells JE, Bingham V, Rowland KC, Hatton J. Expression of Nav1.9 channels in human dental pulp and trigeminal ganglion. J Endod. 2007;33(10):1172-6.
97. Kim YS, Kim YJ, Paik SK, Cho YS, Kwon TG, Ahn DK, et al. Expression of metabotropic glutamate receptor mGluR5 in human dental pulp. J Endod. 2009;35(5):690-4.
98. Herrera-Navarro AM, Terol-Villalobos IR, Jiménez-Hernández H, Peregrina-Barreto H, Gonzalez-Barboza J-J. Detection and Measurement of the Intracellular Calcium Variation in Follicular Cells. Comput Math Methods Med. 2014;2014:1-10.

99. Berridge MJ, Lipp P, Bootman MD. The versatility and universality of calcium signalling. Nat Rev Mol Cell Biol. 2000;1(1):11-21.
100. Berridge MJ. Elementary and global aspects of calcium signalling. J Exp Biol. 1997;200(Pt 2):315-9.
101. Wirkner K, Sperlagh B, Illes P. P2X3 receptor involvement in pain states. Mol Neurobiol. 2007;36(2):165-83.
102. Burnstock G. Purinergic receptors and pain. Curr Pharm Des. 2009;15(15):1717-35.
103. Harris AL. Connexin Channel Permeability to Cytoplasmic Molecules. Prog Biophys Mol Biol. 2007;94(1-2):120-43.
104. Nishiyama A, Sato M, Kimura M, Katakura A, Tazaki M, Shibukawa Y. Intercellular signal communication among odontoblasts and trigeminal ganglion neurons via glutamate. Cell Calcium. 2016;60(5):341-55.
105. Burnstock G, Kennedy C. Is there a basis for distinguishing two types of P2-purinoceptor? Gen Pharmacol. 1985;16(5):433-40.
106. Samways DSK, Li Z, Egan TM. Principles and properties of ion flow in P2X receptors. Front Cell Neurosci. 2014;8:6.
107. Kojima Y, Kimura M, Higashikawa A, Kono K, Ando M, Tazaki M, et al. Potassium Currents Activated by Depolarization in Odontoblasts. Front Physiol. 2017;8:1078.
108. Fried K, Sessle BJ, Devor M. The paradox of pain from tooth pulp: low-threshold «algoneurons»? Pain. 2011;152(12):2685-9.
109. Gibbs JL, Melnyk JL, Basbaum AI. Differential TRPV1 and TRPV2 channel expression in dental pulp. J Dent Res. 2011;90(6):765-70.
110. Hewlett ER. Etiology and management of whitening-induced tooth hypersensitivity. J Calif Dent Assoc. 2007;35(7):499-506.
111. Vriens J, Nilius B, Voets T. Peripheral thermosensation in mammals. Nat Rev Neurosci. 2014;15(9):573-89.
112. Winter Z, Gruschwitz P, Eger S, Touska F, Zimmermann K. Cold Temperature Encoding by Cutaneous TRPA1 and TRPM8-Carrying Fibers in the Mouse. Front Mol Neurosci. 2017;10:209.

113. Gibbs JL, Urban R, Basbaum AI. Paradoxical surrogate markers of dental injury-induced pain in the mouse. Pain. 2013;154(8):1358-67.

ANEXOS

Anexo 1. Esquema resumen de teorías actuales que explican la nocicepción dental.



Elaboración propia.