



UNIVERSIDAD FINIS TERRAE
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
ESCUELA DE ODONTOLOGÍA

**FISIOLOGÍA DEL DOLOR: CANALES DE POTENCIAL
TRANSITORIO (TRP) EN LA PULPA DENTAL.
REVISIÓN NARRATIVA DE LA LITERATURA.**

MARÍA IGNACIA BARAYÓN IRRAZABAL
MARÍA IGNACIA BUCAREY FUENZALIDA

Revisión de la Literatura presentada a la Facultad de Odontología de la
Universidad Finis Terrae, para optar al grado de Licenciado en Odontología.
Título Profesional Cirujano Dentista.

Profesor guía: Dr. René Castro Cid.
Profesor guía: Dr. Edgardo Fuentes Anabalón.

Santiago, Chile

2017

ÍNDICE DE CONTENIDOS

INTRODUCCIÓN.....	1
MARCO TEÓRICO.....	3
I. Dolor	
I.1 Definición.....	3
I.2 Neurofisiología y neuroanatomía del dolor.....	3
I.3 Inervación sensitiva dentinopulpar.....	7
I.4 Vías nerviosas del dolor dentinopulpar	9
I.5 Estímulos nociceptivos que generan dolor pulpar.....	11
I.6 Neuronas en la percepción de temperatura.....	12
II. Teorías del dolor pulpar.....	13
II.1 Teoría Neural.....	13
II.2 Teoría de la Transducción Odontoblástica.....	13
II.3 Teoría Hidrodinámica.....	14
III. Canales TRP.....	16
III.1 Definición.....	16
III.2 Relevancia.....	17
III.3 Clasificación.....	17
III.4 Estructura.....	18
III.5 Distribución tisular.....	18
III.6 Canales iónicos TRP y percepción de la temperatura.....	19
III.7 Canales iónicos TRP y Nocicepción.....	20
III.8 Canales iónicos TRP y dolor pulpar.....	21
III.8.1. Canales TRP termosensibles en el dolor pulpar.....	22
A. Canales TRP que responden a temperaturas calientes.....	22
B. Canales TRP termosensibles que responden a temperaturas frías....	24
C. Canales TRP termo-sensibles expresados en odontoblastos.....	26

III.8.2 Canales TRP mecanosensitivos en el dolor pulpar.....	27
A. Canales TRP mecanosensitivos expresados en neuronas.....	28
B. Canales TRP mecanosensitivos expresados en odontoblastos.....	29
OBJETIVOS.....	31
MATERIALES Y MÉTODOS.....	32
DISCUSIÓN.....	34
CONCLUSIONES.....	41
BIBLIOGRAFÍA.....	42
ANEXOS.....	54

ÍNDICE DE TABLAS

Item

Página

Tabla I.

Procesos neurofisiológicos que participan en el dolor.....4

Tabla II.

Características de las fibras nerviosas pulpaes.....8

Tabla III.

Estímulos activantes de canales TRP.....20

ÍNDICE DE FIGURAS

Item

Página

Figura 1.

Proceso Neurofisiológico de la nocicepción. La transducción del dolor es el proceso por el cual el estímulo nervioso es convertido en una señal eléctrica en los nociceptores. La transmisión es el segundo estadio de la señal nociceptiva, es donde la información es transmitida a la médula espinal, luego al tálamo y finalmente a la corteza cerebral. La modulación es el proceso por el que la transmisión es atenuada en distintos niveles. La percepción es el proceso final de la transducción, transmisión y modulación. Es subjetiva y se percibe como dolor.....**5**

Figura 2.

Ramas del Nervio trigémino: V1 Oftálmica, V2 maxilar y V3 mandibular. Delta apical.....**9**

Figura 3.

Transmisión del dolor dentinopulpar hacia el núcleo espinal del trigémino. I Nervio oftálmico, II Nervio maxilar: III Nervio mandibular. Núcleos trigeminales A) Núcleo mesencefálico; B) Núcleo sensitivo principal; C) Núcleo espinal (C1. subnúcleo oral, C2. Subnúcleo interpolar, C3 subnúcleo caudal); D) Núcleo Motor.**10**

Figura 4.

Tres hipótesis que explican la nocicepción dental. (A) Teoría Neural. Terminaciones nerviosas dentro del túbulo dentinario son activadas directamente por el estímulo externo. (B) Teoría hidrodinámica. Movimientos de fluido dentro del túbulo dentinario es detectado por las terminaciones nerviosas. (C) Teoría de la transducción odontoblástica. Odontoblastos actúan como células receptoras de dolor, transmitiendo los estímulos externos a las terminaciones nerviosas.....16

Figura 5.

Estructura primaria del canal TRP. Cada canal está conformado por seis subunidades transmembranales. S1-S4 constituyen un tetrámero y S5-S6 forman el poro central.....18

Figura 6.

Estímulos de activación de los principales canales TRP implicados en la detección de sensaciones dolorosas21

Figura 7.

Canales TRP sensibles a altas temperaturas expresados en neuronas.....24

Figura 8.

Canales TRP sensibles a bajas temperaturas expresados en neuronas26

Figura 9.

Canales TRP expresados en odontoblastos. Receptores TRAKK Y TREK-1 actúan sinérgicamente con los canales TRP en la percepción de estímulos térmicos.....	27
--	-----------

Figura 10

Canales TRP mecanosensitivos expresados en terminaciones nerviosas.....	29
---	-----------

Figura 11.

Canales TRP mecanosensitivos expresados en odontoblastos.....	30
---	-----------

RESUMEN

El hombre tiene una fina capacidad para discriminar cambios de temperatura, lo cual sugiere la existencia de sensores que presentan umbrales térmicos variables. Recientes investigaciones demuestran que existe una familia de canales, denominados TRP, que actúan en la transducción de estímulos sensoriales de tipo térmico, mecánico y químico. A pesar de la alta incidencia de dolor dental, el mecanismo subyacente a su generación es mayormente desconocido. Se han propuesto tres teorías que intentan explicar este mecanismo, asociadas a la participación de los canales TRP en cada una de ellas.

El objetivo de esta revisión es reconocer la expresión de canales TRP en la teoría del dolor, su clasificación, distribución y propiedades biológicas funcionales que han estado implicados en diversas condiciones nociceptivas en la pulpa dental humana.

Palabras clave: Canales TRP, dolor, pulpa dental, termotransducción, mecanotransducción.

INTRODUCCIÓN

El dolor es una experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada con un daño tisular, real o potencial.¹ Es una experiencia compleja, que incluye no solo la transducción del estímulo nocivo, sino también, el procesamiento cognitivo y emocional por parte del cerebro, a nivel de las áreas corticales.²

Existen tres tipos de estímulos que producen dolor pulpar, mecánicos, químicos y térmicos, siendo este último el principal causante de dolor pulpar en la población adulta.

3-4-5

El diente es el único tejido que percibe rangos extremos de temperatura.³ La temperatura dentro de la cavidad oral puede cambiar de frío a caliente en pocos segundos dependiendo de los alimentos consumidos.³ A diferencia de otros tejidos en el cuerpo, en el diente la temperatura nociva caliente o fría no provoca nocicepción en circunstancias normales, debido a la capacidad de aislamiento térmico de la capa externa del diente, el esmalte.³ Cuando este esmalte se descompone o se desgasta y se expone la dentina, los pequeños cambios de temperatura y los toques ligeros como el soplo de aire o el chorro de agua pueden provocar dolor repentino e intenso en el diente.³

Es por lo tanto bastante razonable sugerir que los dientes tienen un mecanismo nociceptivo distinto por el cual detectan estímulos nocivos en condiciones inflamatorias o cuando la dentina está expuesta.

Los receptores de potencial transitorio (TRP) son transductores de estímulos físicos y químicos, que se ubican en la membrana celular de toda célula viva.³ Se ha estudiado la expresión de varios miembros de los canales TRP en neuronas aferentes primarias de origen dentario y en los odontoblastos por sus funciones como transductores de temperatura nociva o estrés mecánico.³ En la actualidad, aún se investiga el mecanismo exacto que provoca el inicio del dolor dentario.⁷

Esta revisión discute la participación de los canales TRP termo sensibles y mecano sensibles en las teorías que buscan explicar la generación de dolor dental.

MARCO TEÓRICO

I. DOLOR

I.1.- Definición

La Asociación Internacional del Estudio del **Dolor (IASP)** define el dolor como una experiencia sensorial o emocional desagradable asociada a un daño real o potencial en un tejido".¹

Actualmente se entiende el dolor como la integración de tres componentes: el componente sensitivo, que hace referencia al impulso desencadenado desde los receptores del dolor; el componente cognitivo que se relaciona con el aprendizaje cultural respecto al dolor y con las conductas que se toman con relación a éste, y en el que se integran factores tales como el entorno social y cultural; y el componente emotivo-afectivo, que hace referencia a las emociones frente al dolor y la manera en que estas pueden influir en la interpretación del mismo.⁸ La percepción final del dolor es consecuencia de la integración de estos tres componentes y depende de la contribución relativa de uno u otro, de cada persona y del tipo de dolor. Así, el dolor se considera como la experiencia humana más compleja y la causa más común de estrés psíquico y fisiológico.⁸

I.2.- Neurofisiología y Neuroanatomía del dolor

La neuroanatomía y neurofisiología de la nocicepción se inicia periféricamente en tejidos donde una población celular lesionada, genera una modificación en el microambiente de las células nociceptoras, desencadenando una compleja secuencia de eventos que engloban al aferente primario, al ganglio de la raíz posterior, a la asta dorsal medular y al resto de la vía nociceptiva.⁹ Las respuestas

neuronales van a depender de eventos eléctricos, moleculares y químicos de carácter multifactorial con alta dependencia al tiempo y a la temperatura de exposición, cuyo resultado es mucho más que la simple suma de los factores intervinientes.⁹

La percepción del dolor precisa de la participación del sistema nervioso central (SNC) y del sistema nervioso periférico (SNP). El dolor desencadena una serie de reacciones en ambos sistemas que permite la percepción del mismo, con la finalidad de disminuir la causa y limitar las consecuencias. Los mensajes nociceptivos son transmitidos, modulados, e integrados en diferentes niveles del sistema nervioso, que van desde la periferia por vía medular a centros superiores (tálamo, córtex).¹⁰

Tabla I. Procesos neurofisiológicos que participan en el dolor.¹⁰

- | |
|--|
| 1. Activación y sensibilización de los nociceptores periféricos. |
| 2. Transmisión de los estímulos nociceptivos a través de las aferencias primarias. |
| 3. Modulación e integración de la respuesta nociceptiva a nivel de la asta dorsal medular. |
| 4. Transmisión por las vías ascendentes (espino- encefálicas). |
| 5. Integración de la respuesta en los centros superiores (estructuras encefálicas). |
| 6. Control descendente por las vías encéfalo- espinales. |

Los cambios bioquímicos que tienen lugar en la transmisión y/o modulación del dolor, los podemos agrupar en tres niveles:¹⁰

1. Periférico: mecanismo por el cual una serie de estímulos son capaces de excitar los receptores periféricos.¹⁰

2. Medular: mecanismos de transmisión y modulación en el asta posterior.¹⁰
3. Central: aquellos neurotransmisores y mecanismos implicados en la percepción cerebral y medular del dolor, y los mecanismos inhibidores de dicha sensación.¹⁰

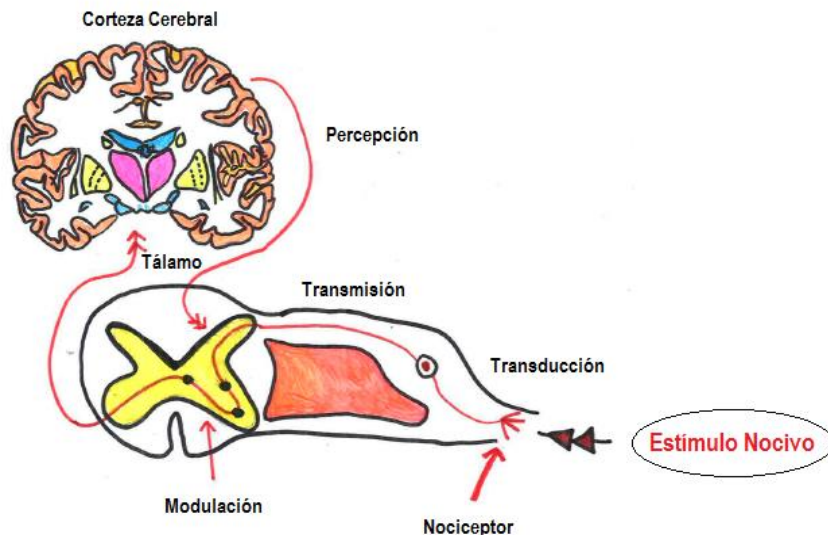


Figura 1. Proceso Neurofisiológico de la nocicepción. La transducción del dolor es el proceso por el cual el estímulo nervioso es convertido en una señal eléctrica en los nociceptores. La transmisión es el segundo estadio de la señal nociceptiva, es donde la información es transmitida a la médula espinal, luego al tálamo y finalmente a la corteza cerebral. La modulación es el proceso por el que la transmisión es atenuada en distintos niveles. La percepción es el proceso final de la transducción, transmisión y modulación. Es subjetiva y se percibe como dolor.¹¹

Los estímulos causantes del dolor se llaman “noxas” y son detectados por receptores sensoriales específicos llamados “nociceptores”.

Los nociceptores son terminaciones nerviosas libres con cuerpos celulares en los ganglios de las raíces dorsales con terminación en el asta dorsal de la médula espinal. Los podemos encontrar en todo el cuerpo, pero están más extensamente localizados en el periostio, pared arterial, pulpa dental, superficie articular y bóveda craneana.¹¹ Su activación implica sustancias sensibilizantes como mediadores (bradiquinina, citocinas, ciclosanoides), neurotransmisores (serotonina, noradrenalina), iones de potasio (K^+) e hidrógeno (H^+), ácido láctico, histaminas, diversos péptidos (sustancia P, opioides) y ciertas sustancias como prostaglandinas y leucotrienos que disminuyen la activación de los nociceptores. El resultado final es la modificación en la permeabilidad iónica y la génesis del impulso nervioso que viaja al SNC.¹⁰

Los nociceptores son identificados como fibras A δ y fibras C; los cuales responden selectivamente a estímulos contribuyendo con la función defensiva.¹² En la médula espinal los nociceptores liberan mensajes a través de la liberación de neurotransmisores del dolor: glutamato, sustancia P, péptido relacionado con el gen de la calcitonina (PRGC).¹¹ Estos neurotransmisores activan la neurona de segundo orden, esta cruza la médula espinal al lado contralateral, y viaja por el haz espinotalámico hasta alcanzar el tálamo. En el tálamo se activa la neurona de tercer orden, y viaja a la corteza somatosensorial, la cual percibe el dolor.¹¹

Las fibras A- δ y fibras C se caracterizan por:¹⁰⁻¹¹

- Fibras A- δ (delta): fibras mielínicas, conducen señales de dolor de corta latencia que precisan de respuestas rápidas.¹⁰
- Fibras C: son fibras amielínicas que transmiten estímulos nociceptivos térmicos, mecánicos y químicos, informando sobre las sensaciones de dolor quemante y de larga latencia.¹⁰

I.3.- Inervación sensitiva dentinopulpar

El aporte vásculo nervioso de la pulpa humana proviene de los plexos alveolares, que penetran en el diente a través del foramen apical y conductos laterales o accesorios (delta apical, figura 2A). Por el foramen apical de cada diente humano pasan de 1000 a 2000 fibras nerviosas. De ellas el 75% corresponden a fibras C amielínicas y el 25% a fibras mielínicas, la mayoría A δ y pocas A β . Las ramificaciones de las fibras A δ penetran de 100 a 200 micrómetros en aproximadamente la mitad de los túbulos dentinarios, innervando la porción más interna de la dentina. Es por esto que son las primeras en reaccionar y transmitir el estímulo doloroso, responsables de la nocicepción aguda, lancinante, punzante y bien localizada cuando no existe daño tisular irreversible.^{3 -13} Si la intensidad del estímulo doloroso aumenta, las fibras C son reclutadas y el dolor es transformado en una sensación ardiente, las que denotan que el daño pulpar es irreversible.¹³

Tabla II: Características de las fibras nerviosas pulpares.¹⁴

Fibras	Mielina	Diametro (Um)	Velocidad de conducción	Umbral de excitación	Activación	Tipo de dolor
A δ	Si	2-5	12-30	Bajo	Mecanismo hidrodinámico: el estímulo puede ser externo. Estímulos térmicos, táctiles u osmóticos.	Rápido, agudo, intenso, bien localizado.
A β		5-12	30-70	Mediano		
C	No	<2	0.5-2	Alto	El estímulo debe alcanzar la pulpa. Mediadores de la inflamación. Calor prolongado	Lento, irradiado, de larga duración.

Las terminaciones de las fibras nerviosas funcionan como receptores. Existirían tres grupos de receptores intradentarios: nociceptores específicos, receptores polimodales y posiblemente mecano receptores. Los dos primeros proveen información de alerta frente al daño tisular y su estimulación produce sensaciones dolorosas.¹⁵

Las fibras nerviosas que inervan las piezas dentarias son motoras y sensitivas, proveniendo estas últimas del nervio trigémino o V par craneano.¹²⁻¹⁵ Dicho nervio

se divide en tres ramas; oftálmica (V1), maxilar (V2) y mandibular (V3).¹⁵⁻¹⁶ Las piezas dentarias superiores están inervadas por los nervios alveolares superiores anteriores, medios y posteriores, ramas del nervio maxilar. Mientras que las piezas dentarias inferiores se encuentran inervadas por las ramas pulpaes del nervio alveolar inferior, a su vez, son ramas del nervio mandibular (figura 2A).¹⁶

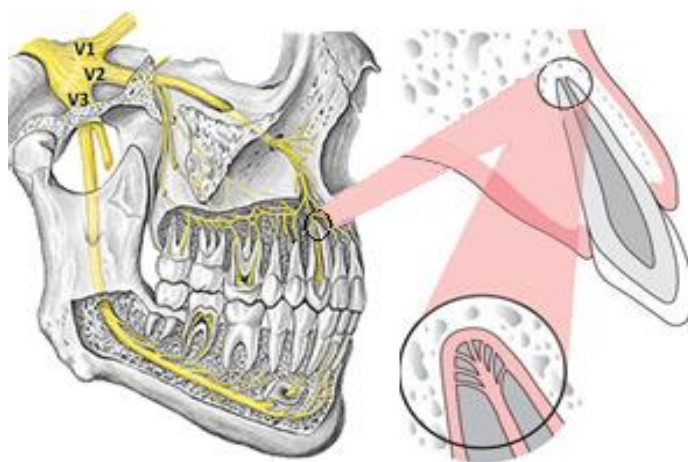


Figura 2. Ramas del Nervio trigémino: V1 Oftálmica, V2 maxilar y V3 mandíbula; y delta apical.¹⁷⁻¹⁸

I.4.- Vías nerviosas del dolor dentinopulpar (Figura 3).

Las vías del dolor dentinopulpar se originan en los nociceptores y receptores polimodales. Éstos son terminaciones libres de fibras nerviosas aferentes A δ y C, los cuales se encuentran en la dentina y en la pulpa dental. Las fibras transcurren por las ramas maxilar y mandibular del nervio trigémino, y el cuerpo de esta primera neurona sensitiva se ubica en el ganglio de Gasser.¹⁹⁻²⁰

La primera neurona presenta dos prolongaciones nerviosas: una periférica que llega a los receptores, y otra central que ingresa al tronco cerebral por la raíz sensitiva del nervio trigémino, en la cara ventral de la protuberancia. Esta fibra hace sinapsis con la segunda neurona de la vía, en el núcleo espinal del trigémino y luego se dirige al subnúcleo caudal, ubicado en el bulbo. Este subnúcleo se

extiende caudalmente hacia los primeros segmentos de la médula cervical encargándose de la información térmica y dolorosa.¹⁹⁻²⁰

El axón de la segunda neurona, tiene dos destinos, el primero se conecta con el núcleo motor del trigémino para desencadenar reflejos rápidos protectores, y la segunda vía es de convergencia bilateral de varios dientes, así como también se encarga de la entrada de información desde la cara y miembro superior.²¹

Existen dos vías que se encargan de transmitir el dolor dentinopulpar²¹:

- A. Vía neobulbotalámica: esta vía informa sobre la intensidad, la calidad y localización del dolor dentinopulpar. Es una vía rápida que alerta al SNC sobre el daño tisular.²¹
- B. Vía paleobulbotalámica: esta vía modula la información dolorosa a través de interneuronas en el núcleo espinal del trigémino. Es una vía de conducción más lenta y se conecta con múltiples estructuras del SNC como la formación reticular, el hipotálamo, el tálamo, el sistema límbico y la corteza cerebral. Esta vía se vincula con las reacciones afectivas del dolor, como la ansiedad, irritación, angustia, miedo y depresión que acompañan en mayor o menor medida el dolor dentinopulpar.²¹

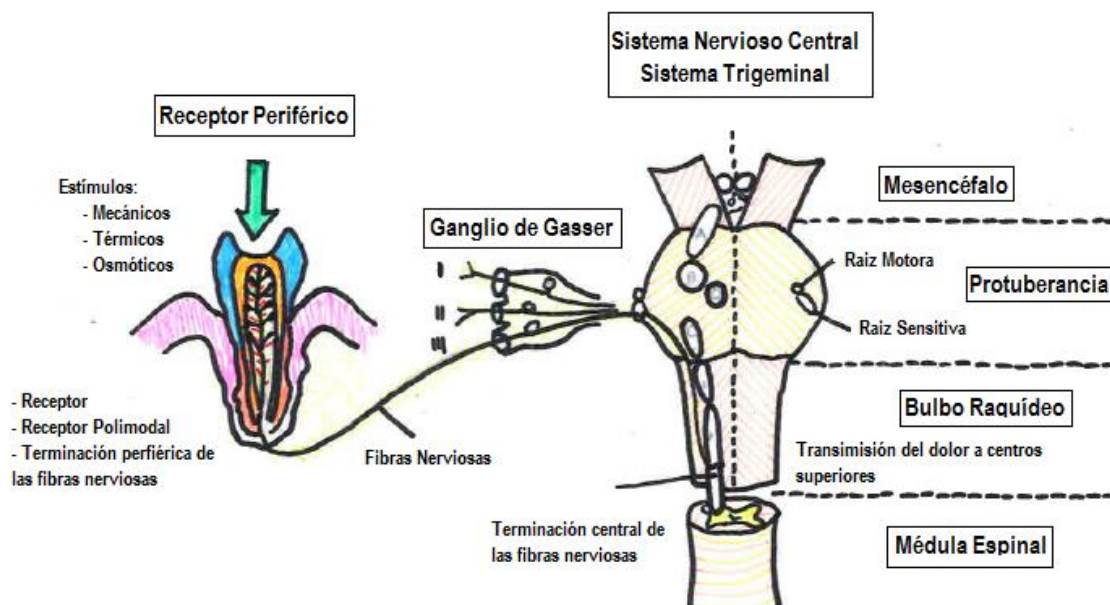


Figura 3. Transmisión del dolor dentinopulpar hacia el núcleo espinal del trigémino. I Nervio oftálmico, II Nervio maxilar: III Nervio mandibular. Núcleos trigeminales A) Núcleo mesencefálico; B) Núcleo sensitivo principal; C) Núcleo espinal (C1. subnúcleo oral, C2. Subnúcleo interpolar, C3 subnúcleo caudal); D) Núcleo Motor.²²

I.5.- Estímulos nociceptivos que generan dolor pulpar

Existen tres tipos de estímulos que generan dolor pulpar: los estímulos químicos como alimentos dulces, ácidos y cítricos; estímulos mecánicos como el cepillado dental, hábitos orales, instrumentos dentales, retenedores de dentaduras parciales removibles y pérdida de esmalte en pacientes bruxomanos; y por último los estímulos térmicos causados por la ingesta de alimentos fríos o calientes o cuando el aire frío contacta con zonas de dentina expuesta.⁴⁻⁵

Los estímulos químicos son producidos por una distorsión de la membrana celular del odontoblasto, ocasionando liberación de cloruro de potasio para despolarizar la fibra nerviosa asociada.⁵ El dolor que produce un alimento dulce o ácido en contacto con la dentina expuesta se mantiene después de retirar el estímulo, esto se debe a la deshidratación que genera.⁵

Los estímulos mecánicos son principalmente ocasionados por el cepillado dental incorrecto, causando retracción gingival y abrasión de la superficie radicular. Factores como el método y frecuencia de cepillado, tipo de cepillo y el dentífrico usado se relacionan con los efectos producidos sobre los tejidos duros y blandos.⁵

Por último, los estímulos térmicos son incitadores hidrodinámicos eficaces por las diferencias en los coeficientes de expansión o contracción de los líquidos pulpodentinarios, es decir, que la aplicación de frío produce una contracción volumétrica más rápida del líquido en el túbulo dentinario que la ocurrida en la

dentina. Esta diferencia de cambios volumétricos ocasiona presiones intrapulpares negativas que desplazan los mecanorreceptores y producen dolor.⁵ El calentamiento tiene un efecto contrario, pero causa el mismo resultado. Los estímulos por aire causan deshidratación y dolor debido al movimiento del fluido tubular y al desplazamiento resultante de los odontoblastos.⁵

I.6.- Neuronas en la percepción de temperatura:

Las neuronas son células especializadas en la transmisión de información, llevando señales desde todos los tejidos del cuerpo hacia el SNC y viceversa. Algunos tipos de neuronas son sensibles a estímulos térmicos, ya que ciertos rangos de temperatura generan potenciales de acción en estas células. Dichos potenciales de acción se propagan a través de fibras nerviosas desde los tejidos periféricos hasta la médula espinal y al cerebro, donde se interpreta la información térmica.¹³⁻²³

Existe un tipo especializado de neuronas sensibles a estímulos dolorosos, denominados nociceptores. Algunos nociceptores se activan a temperaturas altas que pueden resultar dañinas (temperaturas superiores a 43°C); dicha activación se interpreta en el cerebro como la sensación de calor quemante.¹³⁻²⁴ De igual manera existen otros receptores neuronales que responden a temperaturas peligrosamente bajas (menores a 15°C), dando como resultado la sensación de frío intenso.¹³⁻²⁴

El análisis de las sensaciones evocadas por diferentes temperaturas ha permitido establecer un rango asociado a cuatro categorías de percepción térmica; frío y calor inocuo; y frío y calor lesivo.²⁵ A nivel celular, cada una de estas categorías se asocia a la señalización mediada por un subgrupo de fibras aferentes primarias, en las cuales la expresión funcional de canales iónicos TRP, las dota de la capacidad para responder preferentemente a este tipo de estímulos. A nivel anatómico las fibras implicadas en la detección del frío y calor corresponden a la

subpoblación de fibras tipo C amielínicas y tipo A- δ mielinizadas, cuyos somas se encuentran en los ganglios raquídeo y trigeminal.²⁵⁻²⁶

II. TEORÍAS DEL DOLOR PULPAR

El modo exacto en que se transmite el estímulo (térmico, químico, mecánico) a través de la dentina no es del todo claro, sin embargo, se han propuesto varias teorías que intentan explicar este fenómeno, dentro de las cuales se destacan tres.²⁷⁻²⁸

II.1.- Teoría Neural:

Esta teoría fue la primera en formularse. Plantea que existen fibras nerviosas amielínicas en el interior de los túbulos dentinarios que acompañan a las prolongaciones odontoblásticas²⁹; su estimulación directa explicaría la aparición del dolor. La teoría neural describe el papel que cumplen las neuronas nociceptivas del ganglio trigeminal que inervan la pulpa (es decir, aferentes primarias dentales). Para desempeñar un papel sensorial, la neurona debe expresar un receptor que forme parte de la transición de un estímulo específico a un impulso eléctrico. Investigaciones sobre los receptores nociceptivos revelaron la expresión de varios canales funcionales TRP termo-sensibles en neuronas ganglionares trigeminales y, más específicamente, en las neuronas aferentes primarias.⁶

II.2.- Teoría de la transducción odontoblástica

Los odontoblastos constituyen una capa celular que se ubica en la parte más externa de la pulpa dental. Su ubicación estratégica sugiere que los

odontoblastos podrían funcionar como células receptoras capaces de transmitir los estímulos externos a las terminaciones nerviosas localizadas en la unión dentinopulpar.³⁰ Para confirmar esto se deben cumplir tres criterios: (1) que exista una expresión funcional de receptores para estímulos específicos, (2) que tenga la capacidad de transmitir señales después de la activación de receptores, y (3) que se produzca una sinapsis entre odontoblastos y la terminación nerviosa.³⁰

Apoyando los primeros criterios existe evidencia suficiente que demuestra la expresión de varios miembros de los canales TRP en odontoblastos humanos.⁶

II.3.- Teoría Hidrodinámica

Teoría propuesta por Gysi en el año 1900³¹ y retomada por Brännström en 1966.³²

Esta teoría reporta que aunque la mitad periférica de la dentina carece de nervios o prolongaciones odontoblásticas, sugiere que el movimiento del líquido dentro de la dentina pudiera ser responsable de evocar el inicio de impulsos en las terminaciones nerviosas de la pulpa. ³²⁻³³⁻³⁴

El aumento de flujo de líquido dentinario dentro del túbulo causa un cambio de presión en toda la dentina, lo que activa las fibras nerviosas tipo A δ en el límite pulpodentinario o dentro de los túbulos dentinarios.³⁵ Los odontoblastos y las terminaciones nerviosas A δ funcionan juntos a modo de unidades sensitivas intradentales, y pueden ser considerados como una cápsula sensitiva periférica.³²⁻³⁶

Los estímulos térmicos son incitadores hidrodinámicos eficaces por las diferencias en los coeficientes de expansión o contracción de los líquidos pulpodentinarios y sus receptáculos en el esmalte y dentina⁵, es decir, cuando se aplican estímulos de calor, el líquido intratubular se expande, fluyendo hacia la pulpa ; y cuando se aplican estímulos fríos, estos líquidos

se contraen, generando movimientos hacia el exterior.⁷⁻³⁷ En ambas situaciones el movimiento del líquido dentro del túbulo dentinario produce una estimulación a través de la cual ocurren deformaciones de los mecanorreceptores que se encuentran en la pulpa, convirtiendo la energía mecánica en energía eléctrica.³²⁻³³⁻³⁵ Estos movimientos de líquidos se producirían también por estímulos químicos, por la distorsión de la membrana celular del odontoblasto, ocasionando la liberación de cloruro de potasio para despolarizar la fibra nerviosa asociada.⁵ Las soluciones de alta osmolaridad, como las soluciones ricas en sal o azúcar, al estar en contacto con la dentina expuesta producen dolor, aún cuando el estímulo se retire. En cambio las soluciones de baja osmolaridad, no producen dolor alguno al aplicarse sobre la dentina. Esto se debe a que las soluciones de alta osmolaridad producen un medio hipertónico en la zona externa de la dentina, lo que produce desplazamiento de fluidos desde los túbulos dentinarios hacia el exterior, generando una deshidratación local, lo que produciría una estimulación de receptores sensitivos en la pulpa.⁵⁻³⁷ Por último, los estímulos por aire causan deshidratación y dolor debido al movimiento del fluido tubular y al desplazamiento resultante de los odontoblastos.⁵

En conclusión, la teoría hidrodinámica determina que los estímulos que producen dolor aumentan el flujo centrífugo del contenido de los túbulos, provocando una modificación de presión en toda la dentina estimulando a las terminaciones nerviosas.⁷⁻³⁸

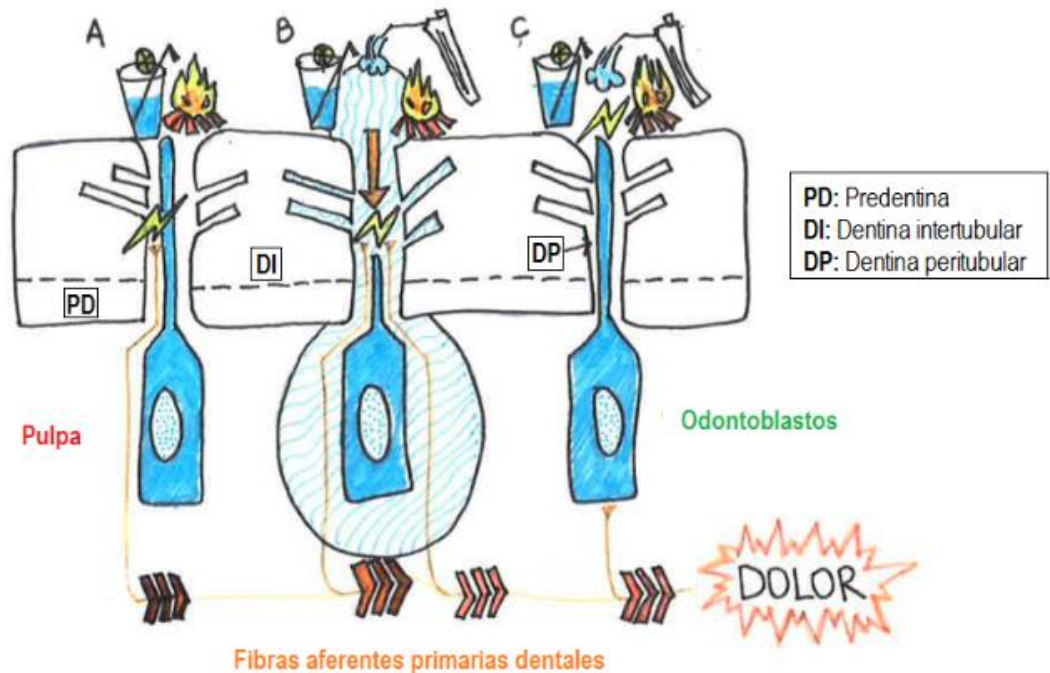


Figura 4. Tres hipótesis que explican la nocicepción dental.⁶ (A) Teoría Neural. Terminaciones nerviosas dentro del túbulo dentinario son activadas directamente por el estímulo externo. (B) Teoría hidrodinámica. Movimientos de fluido dentro del túbulo dentinario es detectado por las terminaciones nerviosas. (C) Teoría de la transducción odontoblástica. Odontoblastos actúan como células receptoras de dolor, transmitiendo los estímulos externos a las terminaciones nerviosas.

III. CANALES TRP

III. 1.- Definición

Los canales TRP son canales iónicos.²³ Estos son proteínas transmembranales que se ubican en la membrana de toda célula viva, se encargan de controlar el paso de iones a través de la membrana celular,²⁶ actuando como compuertas que se cierran o se abren en respuesta a determinados estímulos.²³ Estas proteínas desempeñan papeles fundamentales en la fisiología de las células y,

por ende, de los organismos.²⁶

III. 2.- Relevancia:

El estudio de los canales TRP se originó aproximadamente hace 20 años a través de investigaciones experimentales en *Drosophila melanogaster*.²³ Durante la última década ha habido una explosión en el campo de estudio enfocado a entender las bases moleculares que subyacen en la función de los sistemas sensoriales.²³ Se ha encontrado que varios de estos canales desempeñan un papel importante en la fisiología sensorial de los organismos, detectando estímulos mecánicos, térmicos, químicos, cambios en el gradiente osmótico, etc.²³

III. 3.- Clasificación:

Los canales TRP han sido clasificados basándose en su homología y en la presencia de ciertos dominios estructurales, los cuales cumplen diversas funciones sensoriales.²⁶ Estos constituyen una extensa familia subdividida en 8 subfamilias:

- TRPC (Transient receptor potential canonical)
- TRPM (Transient receptor potential melastatin)
- TRPV (Transient receptor potential vanilloid)
- TRPA (Transient receptor potential Ankyrin)
- TRPP (Transient receptor potential Polycystin)
- TRPML (Transient receptor potential Mucolipin)
- TRPN (Transient receptor potential no mechanoreceptor potencial C) presente en invertebrados.
- TRPY expresada en levaduras.²⁶

En mamíferos se han reconocido 20 tipos de canales TRP que participan en el

reconocimiento de la luz, las feromonas, la mecano-sensación, el gusto, la temperatura y el dolor.²⁶

III. 4.- Estructura:

La estructura primaria común de los canales TRP se asemeja a la de los canales de Potasio (K⁺). Constan de 6 dominios alfa-hélice transmembranales (S1-S6), unidos a un extremo amino y carboxilo terminal intracelular.²⁶⁻³⁹ El poro central está formado por el ensamblaje de dos dominios transmembrana (S5 y S6). Las demás subunidades constituyen un tetrámero que rodea dicho poro (S1-S4)²⁶ (Figura 5). Además de la estructura primaria, los canales TRP poseen dominios diferenciales que han definido su clasificación en diversas subfamilias.²⁶

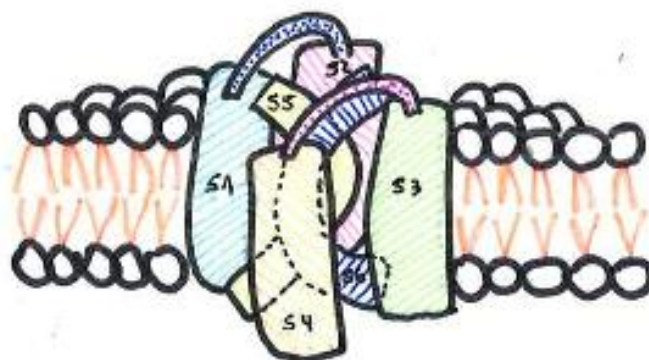


Figura 5. Estructura primaria del canal TRP.³⁹ Cada canal está conformado por seis subunidades transmembranales. S1-S4 constituyen un tetrámero y S5-S6 forman el poro central.³⁹

III. 5.- Distribución tisular:

La familia de canales TRP se expresa en una gran variedad de organismos multicelulares, estando ampliamente distribuidos sobre estos.⁴⁰ Se expresan en

casi todos los tipos celulares, donde presentan distintas isoformas. Se ha descrito la expresión de canales iónicos TRPC en el sistema nervioso central, sistema vascular, sistema músculo esquelético y en pulmones; canales iónicos TRPV se han encontrado en el sistema nervioso periférico, corazón, piel, vejiga, músculo esquelético, riñón e intestino; y los canales iónicos TRPM se han descrito en el sistema nervioso periférico, sistema inmune, piel, próstata, riñón, páncreas e hígado.⁴¹

III. 6.- Canales iónicos TRP y percepción de la temperatura:

Los canales TRP termosensibles se activan en respuesta a cambios en la temperatura local; siendo cada canal sensible a un rango de temperatura específico. Estos canales actúan juntos, percibiendo temperaturas que van desde el calor nocivo hasta el frío nocivo.⁴² En relación a la termo-transducción, varios canales TRP han sido propuestos, los cuales responden con distintos umbrales de activación y se ubican en diversos tejidos.²⁶⁻⁴³ Cuatro canales de la subfamilia TRPV se han involucrado en el reconocimiento de temperaturas intermedias y altas, que varían entre 23° y 52°C. El canal TRPV1 responde a temperaturas nocivas mayores de 43°C, el TRPV2 se activa con temperaturas superiores a 52°C, en tanto que el TRPV3 reconoce estímulos térmicos entre 23-39°C; por último, el TRPV4 es activado por temperaturas inocuas (27- 34°C). Además el canal TRPV4 ha sido postulado como un osmosensor dado que su función se inhibe con incrementos de la osmolaridad y se activa el edema celular inducido por soluciones hipotónicas, se ha sugerido su papel en la termorregulación, al considerar su ubicación en el hipotálamo y en las células endoteliales vasculares. Los receptores TRPA1 y TRPM8 participan respectivamente, en la percepción del frío inocuo y del frío nocivo; sin embargo, a diferencia de los receptores de calor, poco se conoce acerca de su funcionamiento.^{26-43.}

Los receptores TRPA1 se activan con temperaturas menores a 17°C y los canales TRPM8 con temperaturas menores a 28°C. Ambos canales responden a temperaturas frías menores a 30°C.⁴⁴

Tabla III. Estímulos activantes de canales TRP implicados en la detección de temperatura.²²

Canal TRP	Estímulo activante
TRPV1	Temperatura mayor a 42°C, capsaicina, alcanfor, óxido nítrico, protones, endocannabinoides, resiniferatoxina, metabolitos araquidónicos.
TRPV2	Temperatura mayor a 52°C.
TRPV3	Temperaturas entre 23-39°C.
TRPV4	Temperatura mayor a 32°C, osmolaridad, pH ácido, citrato, ésteres de forbol, metabolitos araquidónicos, endocannabinoides, óxido nítrico.
TRPA1	Temperatura menor a 17°C, Mentol, timol, estrés mecánico, calcio.
TRPM8	Temperatura menor a 28°C, mentol, eucaliptol, aumento del pH intracelular, icilina y calcio.

III. 7.- Canales iónicos TRP y Nocicepción:

La nocicepción es la recepción de señales bioquímicas y/o eléctricas en el sistema

nervioso central que resulta de la activación selectiva de ciertos receptores sensoriales por estímulos que pueden lesionar los tejidos.⁴⁵⁻⁴⁶ Los receptores sensoriales o también conocidos como nociceptores responden de forma directa a algunos estímulos nocivos, como a los estímulos mecánicos, los térmicos intensos y a las sustancias químicas irritantes.¹⁴⁻¹⁵ Numerosas evidencias relacionan a diversos miembros de la familia de canales iónicos TRP con la detección de estímulos intensos de origen térmico y mecánico, así también a estímulos químicos.⁴⁵⁻⁴⁶ Los principales canales asociados a sensaciones dolorosas son TRPV1, TRPV2, TRPA1 y TRPM8.⁴⁷ 6. Estímulos de activación de los principales canales TRP implicados en la detección de sensaciones dolorosas.⁴⁷

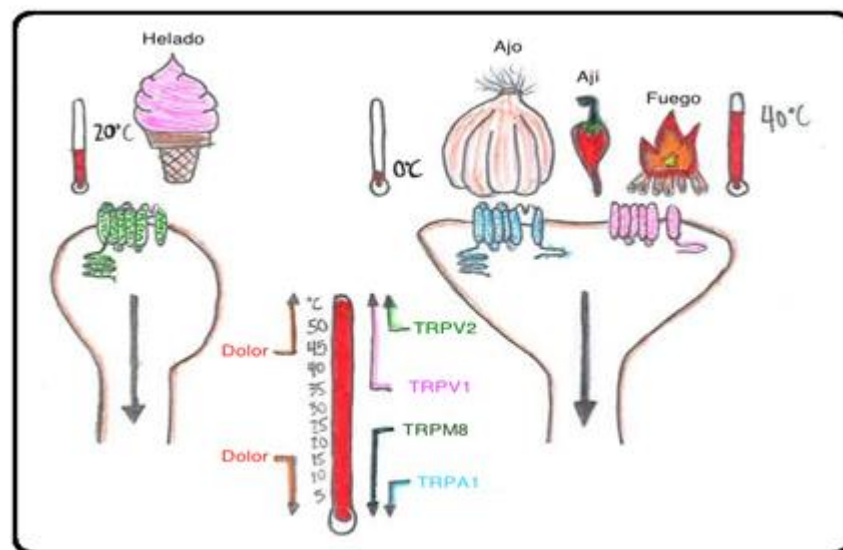


Figura 6. Estímulos de activación de los principales canales TRP implicados en la detección de sensaciones dolorosas.

III. 8.- Canales iónicos TRP y dolor pulpar:

A pesar de la alta incidencia de dolor dental, el mecanismo subyacente a su generación es mayormente desconocido. La expresión funcional de receptores sensibles a temperaturas tales como TRPV1, TRPV2, TRPV3, TRPM8 y TRPA1 en

neuronas aferentes primarias y TRPV1, TRPV2, TRPV3, TRPV4 y TRPM3 en odontoblastos ha sido demostrado y sugerido como responsable del dolor provocado por alimentos calientes y fríos.⁴³ Por otro lado, se ha descrito la expresión de canales TRP mecanosensitivos en neuronas aferentes primarias y en odontoblastos. La presencia de estos canales explicaría la aparición de dolor pulpar provocado por estímulos mecánicos.⁶

III. 9.- Canales TRP termosensibles en el dolor pulpar

Los canales TRP termosensibles son descritos como transductores del dolor dental, esto se debe a que se expresan en las fibras nerviosas del trigémino. Es por esto que se sugirió que estos canales al tener esa ubicación se activaban directamente por los estímulos nocivos.⁴⁴⁻⁴⁸ Esta sugerencia contradice completamente la teoría hidrodinámica en la que todos los estímulos dolorosos son percibidos como resultado de cambios en las presiones hidráulicas dentro de túbulos dentinarios.⁴⁴

III. 9. A.- Canales TRP que responden a temperaturas calientes:

Dado que el diente está frecuentemente expuesto a temperaturas extremas, la detección de la temperatura nociva es crucial para evitar el daño tisular severo.³

Se ha descrito la expresión de canales TRPV1 y TRPV2 en neuronas aferentes primarias dentales y en neuronas del ganglio trigeminal. Ambos canales se activan por rangos de temperatura altos.³

El canal TRPV1 denominado también como nociceptor es el principal detector de calor nocivo en el sistema nervioso periférico.⁴⁹ Se expresa en un 45% en neuronas del ganglio trigeminal y entre un 45-85% en neuronas dentarias aferentes primarias. Este canal es activado por capsaicina y por

temperaturas nocivas por sobre los 42 °C.³ El umbral de temperatura del TRPV1 no es estático, debido a que su actividad aumenta ante la presencia de condiciones y sustancias pro-inflamatorias como el pH ácido, el factor de crecimiento neuronal, la bradiquinina, la proteinkinasa A y C, prostaglandinas, los productos derivados de la lipo-oxigenasa, el ATP y componentes LPS de bacterias Gram negativas.³⁻³⁹ Es por esta razón que este canal además de participar en la termorregulación se le atribuye un rol en la integración de estímulos nocivos y en el fenómeno de hiperalgesia térmica.³⁻³⁹ Los mecanismos fisiológicos propuestos para la activación del TRPV1 son controversiales, pues es posible que además de la influencia directa de la temperatura, intervenga la participación de un mensajero difusible liberado desde los depósitos intracelulares de Ca^{2+} .³⁹

El canal TRPV2 ha sido propuesto como un transductor molecular de alto umbral térmico que responde a temperaturas iguales o superiores a 52°C y comparte un 49% de similitud genética con el canal TRPV1.³⁹ Se expresa en un 37% en neuronas aferentes primarias y en un 14% en neuronas del ganglio trigeminal.³ Este canal también se encuentra en sistemas diferentes al sensorial, lo que sugiere su participación en funciones adicionales.³⁹ TRPV2 a diferencia del TRPV1 es insensible a la capsaicina y a los cambios de pH. Hasta la fecha no se ha demostrado que otros moduladores afecten su actividad. El canal TRPV2 exhibe el fenómeno de desensibilización, tras la aplicación de una serie de estímulos térmicos umbrales mayores o iguales a 52°C, el canal empieza a responder a temperaturas inferiores, cercanas a 40°C.³⁹

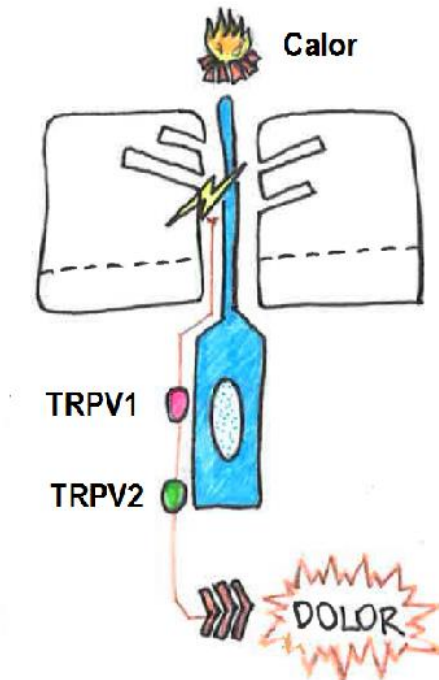


Figura 7. Canales TRP sensibles a altas temperaturas expresados en neuronas. ⁶

III. 9. B.- Canales TRP termosensibles que responden a temperaturas frías

La sensibilidad al frío dental es uno de los síntomas más consultados por pacientes adultos. Sin embargo, nuestro conocimiento sobre los mecanismos de nocicepción fría no son del todo claros, están comenzando a ser dilucidados. ³

Considerando que el estímulo térmico frío produce más a menudo dolor pulpar que el estímulo térmico caliente, es razonable asumir que las fibras aferentes dentales expresan canales TRP que se activan por temperaturas frías. ³ Las bajas temperaturas han sido clasificadas según su intensidad, en inocuas y nocivas. Las primeras varían en un rango de 15-30°C, mientras que las nocivas corresponden a temperaturas inferiores a 15°C. ³⁶

Estudios inmunohistoquímicos revelaron la presencia de canales TRPA1 y TRPM8 sensibles a temperaturas frías en neuronas aferentes primarias dentales.³⁻⁵⁰

El canal TRPA1 se expresa principalmente en las neuronas nociceptivas y desempeña un papel crucial en la percepción de frío nocivo.⁵¹ También es responsable de la hipersensibilidad al frío después de la inflamación y la lesión nerviosa.³ Su umbral de activación es de 17°C⁵¹, además del estímulo térmico, su apertura es generada por componentes naturales, como la bradicinina y los péptidos inflamatorios, los cuales actúan sobre los receptores acoplados a proteína G para generar su activación.²⁶

El canal TRPM8 se encuentra fuertemente expresado en una subpoblación de neuronas sensoriales primarias de los ganglios trigeminales y en odontoblastos.⁵² Este canal ha sido propuesto como el principal receptor del frío inocuo, dado que responde a temperaturas menores a 25°C, mostrando su máxima actividad a 8°C, lo que sugiere también su participación en la detección de frío nocivo.²⁶ El canal TRPM8 además de ser activado por temperatura es activado por mentol, eucaliptol, por un aumento del pH intracelular, icilina y por calcio.³⁹

Una característica de este canal es que funciona como un receptor polimodal, lo que significa que es capaz de integrar diferentes tipos de señales físicas y químicas.²⁵⁻⁵³

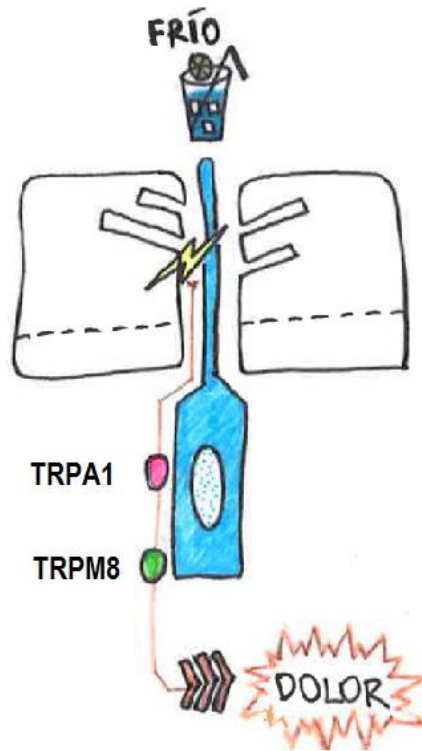


Figura 8. Canales TRP sensibles a bajas temperaturas expresados en neuronas.⁶

III. 9. C.- Canales TRP termo-sensibles expresados en odontoblastos

Se han llevado a cabo múltiples investigaciones que buscan revelar la expresión de canales TRP en odontoblastos. Sin embargo los resultados siguen siendo controversiales.³ La expresión de canales TRPV1, TRPA1 y TRPM8 en odontoblastos humanos de terceros molares ha sido recientemente confirmada mediante PCR, Western Blotting e inmunohistoquímica.⁵⁴

Estudios recientes demuestran cooperación entre los canales TRP con los canales TRAAK y TREK-1 en la percepción de estímulos térmicos fríos y calientes.³

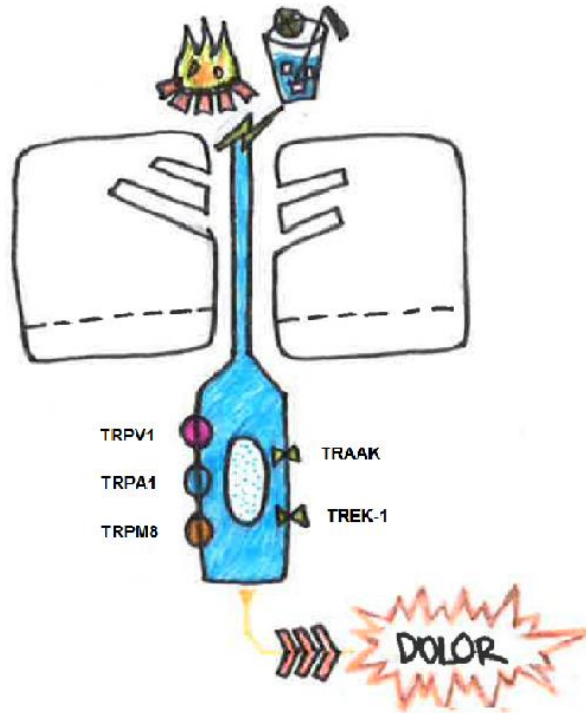


Figura 9. Canales TRP expresados en odontoblastos.⁶ Receptores TRAAK Y TREK-1 actúan sinérgicamente con los canales TRP en la percepción de estímulos térmicos.⁶

III. 10.- Canales TRP mecanosensitivos en el dolor pulpar

Los canales TRP activados por estímulos mecánicos están siendo investigados, ya que tanto su identidad como su mecanismo de activación son mayormente desconocidos.⁶

Los canales TRP en general tienen una amplia función sensorial, especialmente la mecanosensación en células receptoras. En algunos casos, los canales parecen ser activados directamente por el estímulo mecánico y en otros casos parece ser activado por segundos mensajeros.⁶

Determinar el mecanismo específico de activación de estos canales mecanosensibles en la pulpa dental sigue siendo un desafío.⁶⁻⁵⁵

III. 10. A.- Canales TRP mecanosensitivos expresados en neuronas

Dentro de los canales TRP mecanosensitivos exhibidos se incluyen TRPC1, TRPC6, TRPV1, TRPV2, TRPV4, TRPM3, TRPM4, TRPM7, TRPA1 y TRPP2.³ De todos estos canales, se ha demostrado la expresión de TRPV1, TRPV2 y TRPA1 en neuronas aferentes primarias. Por otro lado, se reportó la expresión de canales TRPV4 y TRPM3 en neuronas del ganglio trigeminal.

Ha la fecha no se han publicado investigaciones en relación a la expresión de canales TRPC1, TRPC6, TRPM4, TRPM7 y TRPP2.³

Dentro de todos los canales mecanosensitivos, el más importante en relación al dolor pulpar es el canal TRPA1, ya que este receptor se encuentra presente en fibras nerviosas aferentes primarias dentales, lo que sugiere su participación en la detección de movimientos de fluidos dentro de los túbulos dentinarios.³ Además estos canales se ubican en estrecha relación con las células receptoras, donde la función de la mecanotransducción de los movimientos de fluido dentinario es crucial.³⁻⁶

El doble papel que cumple el canal TRPA1 en fibras aferentes primarias dentales como mecanotransductor y como termotransductor podría explicar por qué el dolor dental es a menudo confundido con hiperalgesia fría. Sin embargo, el rol que cumple este canal en la generación de dolor pulpar necesita ser verificado.³

La información disponible sobre la mecanosensación de canales TRPV1 es controversial. Análisis sobre estos canales en fibras aferentes demostraron una reducida respuesta mecanosensitiva.³

En relación a la expresión de canales TRPV2, TRPV4 y TRPM3 en neuronas se demostró su función mecanosensitiva. Sin embargo es necesario realizar investigaciones mas detalladas para así proveer una explicación certera sobre el mecanismo del dolor pulpar.³

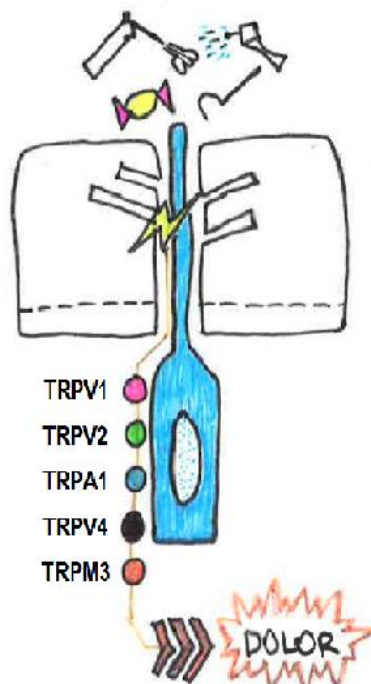


Figura 10. Canales TRP mecanosensitivos expresados en terminaciones nerviosas.⁶

III. 10. B.- Canales TRP mecanosensitivos expresados en odontoblastos.

El odontoblasto es una célula que tiene un cuerpo celular ovoide y un proceso citoplasmático que se extiende dentro los túbulos dentinarios, específicamente en la predentina.³⁻⁵⁶ Esta característica morfológica junto con su ubicación espacial dentro de la pulpa condujo a la investigación de canales mecanosensibles en el odontoblasto.³ Los canales TRP

mecanosensitivos expresados en odontoblastos fueron los TRPV1,TRPV2, TRPV4 y TRPM3.³ La mayoría de los canales mecanosensitivos encontrados en el odontoblasto, informan también sobre estímulos mecánicos en la pulpa dental.⁵⁷

Los odontoblastos además de expresar canales TRP, expresan canales de potasio y de calcio en la membrana celular⁴³, los cuales podrían contribuir a la mecanotransducción del fluido dentinario.

Los canales TRP mecanosensibles expresados en odontoblastos podrían tener un papel central en la detección de presión hidrostática intrapulpar.³

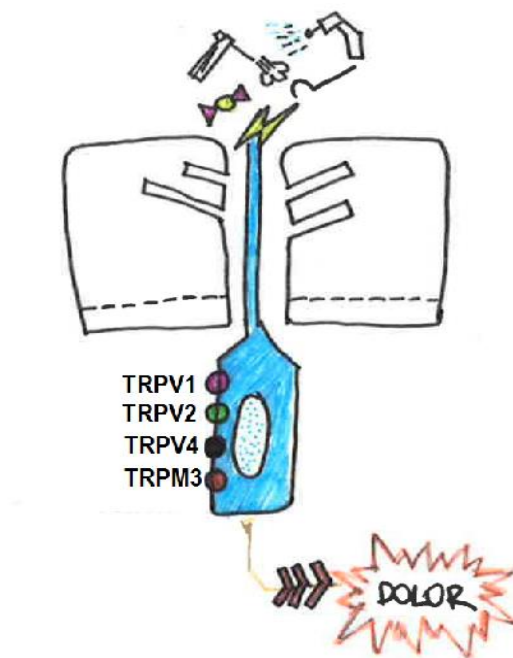


Figura 11. Canales TRP mecanosensitivos expresados en odontoblastos.⁶

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

Consiste en identificar, analizar, valorar e interpretar el cuerpo de conocimiento en la literatura relacionada con dolor pulpar asociado a los canales de potencial transitorio (TRP).

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1. Conocer el mecanismo del dolor en la pulpa dental.
2. Identificar y analizar las funciones biológicas que cumplen los canales TRP en la percepción nociceptiva pulpar, su clasificación y su distribución.
3. Valorar el rol de los canales TRP en la percepción de la temperatura y del dolor asociado a diferentes tipos de estímulo..
4. Identificar la expresión de canales TRP en la pulpa y analizar la participación de éstos en la nocicepción dental.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estrategia de Búsqueda:

Se realizó una selección de acuerdo al título, abstract de los artículos y libros relacionados con el tema desde el año 2004 hasta hoy, en las bases de datos Pubmed y Scielo, donde se utilizaron los siguientes términos MeSH; sensory TRP channels and dental pulp, TRPV1 and dental pulp, TRPV1 channel and expression in dental pulp, TRP channels function, TRP channels clasification. Los textos serán seleccionados de acuerdo a los criterios de elegibilidad propuestos y descritos a continuación

Selección de Artículos:

Se realizó una selección de acuerdo al título y abstract de cada artículo relacionado con el tema, independiente de su diseño, en la que participaron tutores y alumnos. Cualquier desacuerdo respecto de la inclusión de un artículo fue resuelto mediante una discusión.

Criterios de Elegibilidad:

a) Inclusión:

Se realizó una selección de acuerdo al título y resumen de cada artículo relacionado con el tema desde el 2005 hasta hoy, en las bases de datos Pubmed y Scielo, utilizando los términos MeSH; sensory TRP channels and dental pulp, TRPV1 and dental pulp, TRPV1 channel and expression in dental pulp, TRP channels function, TRP channels clasification.

De cada uno de los artículos seleccionados se extrajeron los siguientes datos; autor; año; país (lugar de estudio), diseño del estudio, información clave sobre canales TRP en la pulpa dental, su clasificación, distribución,

funciones biológicas, percepción de la temperatura, percepción del dolor, participación de los canales TRP en el dolor pulpar y su expresión en la pulpa dental.

b) Exclusión:

Se excluyeron todos aquellos estudios que no se consideraron pertinentes en relación al tema, información repetida en varios artículos, textos incompletos, publicaciones anteriores al año 2004.

La búsqueda se limitó a artículos en los idiomas inglés, español, portugués y francés.

DISCUSIÓN

Durante la última década ha habido una explosión en el campo de estudio enfocado a entender las bases moleculares que subyacen la función de los sistemas sensoriales.²³ Se ha encontrado que ciertos canales TRP desempeñan un papel importante en la fisiología sensorial de los organismos, detectando estímulos mecánicos, térmicos, químicos y cambios en el gradiente osmótico.²³ Investigaciones experimentales demostraron la expresión de canales TRP termosensitivos y mecanosensitivos en fibras nerviosas aferentes primarias dentales y en odontoblastos.³⁻⁶ Producto de lo anterior se ha hecho necesario analizar e interpretar los conocimientos disponibles sobre la participación de los canales TRP en la transducción del estímulo doloroso al sistema nervioso central en la pulpa dental, lo que explicaría y permitiría comprender de mejor forma la fisiología del dolor pulpar.

Se han postulado varias teorías que intentan explicar el mecanismo del dolor pulpar, siendo tres las más aceptadas.²⁷⁻²⁸ La teoría neural plantea que las terminaciones nerviosas presentes en los túbulos dentinarios son activadas directamente por el estímulo nocivo externo.⁶⁻²⁹ Para poder desempeñar un papel sensorial, la neurona debe expresar un receptor que participe en la transducción del estímulo específico a un impulso eléctrico.⁶ Chung y cols⁶ investigaron sobre los receptores nociceptivos revelando la expresión de varios canales funcionales TRP termo-sensibles en neuronas ganglionares trigeminales y, más específicamente, en las neuronas aferentes primarias. Además, reportaron la expresión de canales TRP mecanosensitivos en neuronas aferentes primarias.³⁻⁶ Estos hallazgos permiten comprender la participación de los canales TRP en el mecanismo del dolor pulpar postulado en la teoría neural. Sin embargo, debido al paso de los años y el avance tecnológico esta teoría ha perdido prestigio, esto se debe a que se ha demostrado a través de estudios neuroanatómicos, que las terminaciones nerviosas son escasas y penetran en la dentina no más de 100 a 200 μm , lo que corresponde entre un 10 a un 20% de la distancia desde la pulpa hasta el límite amelo dentinario⁵⁸, es decir, la dentina periférica no presenta fibras

nerviosas.⁵⁹⁻⁶⁰ Esto nos permitiría entender por qué la aplicación de productos nocivos como la acetilcolina y la bradiquinina no generan ninguna respuesta al ser aplicadas sobre la dentina y si al hacerlo sobre otros tejidos que presentan terminaciones nerviosas.⁶¹ Además de agregar que la sensibilidad dentinaria no disminuye con la aplicación anestesia tópica.⁶¹

Por lo tanto, el dolor causado por la estimulación de la dentina superficial no se puede considerar una consecuencia de la irritación directa de las terminaciones nerviosas, debido a que estas se localizan en la profundidad de la dentina. La activación de las fibras aferentes primarias dentales por estímulos nocivos que actúan sobre la dentina periférica ha de explicarse por una vía de estimulación indirecta.

Otra de las teorías propuestas es la de la transducción odontoblástica. Esta propone que los odontoblastos actúan como células receptoras de dolor, transmitiendo los estímulos externos a las terminaciones nerviosas.⁶ Para confirmar que el odontoblasto actúa como célula sensitiva se deben cumplir tres criterios³⁰: (1) que exista una expresión funcional de receptores para estímulos específicos, (2) que tenga la capacidad de transmitir señales después de la activación de receptores, y (3) que se produzca una sinapsis entre odontoblastos y la terminación nerviosa.³⁰ Apoyando los primeros criterios, existe evidencia suficiente que demuestra la expresión de varios miembros de los canales TRP en odontoblastos humanos.⁶

Ikhla A. El Karim y cols⁵² mediante PCR y Westernblotting demostraron por primera vez que los odontoblastos humanos expresan canales TRP termosensibles y que estas células pueden detectar estímulos ambientales a través de la expresión de canales TRP.⁵² Para que esta teoría pudiese ser comprobada sería necesario que se dieran dos circunstancias: (1) que la prolongación odontoblástica llegará hasta el tercio externo de la dentina y (2) que existiera una sinapsis química entre el odontoblasto y la terminación nerviosa.³⁰ La

información disponible en relación a si la prolongación odontoblástica llega a la superficie dentinaria es controversial. Esto podría deberse a la técnica de preparación de las muestras empleadas. Brännström³² realizó un estudio clínico e histológico en el que extrajo dientes con sensibilidad dentinaria diagnosticada clínicamente.³² Al observarlos al microscopio de luz, vió que las prolongaciones odontoblásticas no llegaban a la dentina periférica. Además, afirma que los odontoblastos son células de origen mesenquimal, por lo tanto son incapaces de recibir estímulos.³² Bergenholtz y cols⁶² en un estudio realizado en 1985 identificaron componentes citoplasmáticos del odontoblasto en el límite amelo dentinario, apoyando la idea de que la prolongación odontoblástica llegaría a la periferia de la dentina.

En relación con la sinapsis entre el odontoblasto y las terminaciones nerviosas, Byers y Matthews⁶³ y Gunji⁶⁰ no encontraron evidencia morfológica para apoyarla. Ikhlas A. El Karim y cols⁵² afirman que a la fecha no está claro cómo los odontoblastos transmiten señales nocivas a las fibras aferentes dentales. Sin embargo Gunji⁶⁰ propuso que el odontoblasto y las fibras nerviosas sensoriales podrían formar complejos mecanorreceptores.

Observó engrosamientos en las terminaciones nerviosas en forma de gota en el lugar donde la fibra se junta con el proceso odontoblástico y determinó que estos engrosamientos podrían funcionar como mecanorreceptores, los cuales se activan cuando el odontoblasto es deformado por un estímulo externo.⁶⁰ En un estudio ultra estructural encontraron varios tipos de relaciones entre las fibras nerviosas y los odontoblastos, en la mayoría de los túbulos las fibras nerviosas acompañaban al proceso odontoblástico ubicándose en las concavidades del mismo (relación Tipo I) y en algunos casos el proceso citoplasmático del odontoblasto envolvía la parte terminal de la fibra nerviosa (relación Tipo II).⁶⁴ Los autores afirman que el desarrollo de estas zonas de mayor densidad encontradas en las membranas odontoblásticas demuestran que existe una relación tipo sinapsis entre el proceso odontoblástico y la terminación nerviosa.⁶⁴ Aunque esta hipótesis es muy atractiva

no explica porque la dentina sigue siendo sensible tras la destrucción experimental de la capa de odontoblastos⁶⁵ o tras la destrucción de las fibras nerviosas por cambios inflamatorios en la pulpa periférica.⁶⁶ Por otro lado, varios estudios encuentran que el odontoblasto es una célula con unas características especiales. Bermejo y Peydró⁶⁷ hacen una revisión sobre las características histológicas y ultraestructurales de los odontoblastos y afirman que son células que se originan del ectodermo por lo que sugieren que podrían comportarse de modo parecido a los elementos nerviosos. Allard B. y cols⁶⁸ reportaron que los odontoblastos son células excitables que generan potenciales de acción.⁶⁸ Por su parte, Närhi⁶⁹ afirma que el potencial de membrana de un odontoblasto es de -80 meV, inusualmente alto para una célula de origen mesenquimal que suele ser de -20 meV., aunque no llega al de -90 meV. que es lo que necesita una célula nerviosa para despolarizarse.⁶⁹

Producto de todo lo anterior, resulta difícil creer que el odontoblasto no intervenga de alguna manera en el proceso de producción del dolor pulpar.

Por último, se postula la teoría hidrodinámica de Brännström, la cual sugiere que los movimientos de fluido dentro de los túbulos dentinarios son detectados por las terminaciones nerviosas.⁶ Brännström explica que la dentina es un tejido duro que presenta capilares que atraviesan todo su espesor y contienen líquido en su interior.³² El razona y presume que este líquido podría obedecer las leyes físicas de los líquidos en los capilares de vidrio.³² Realizó un estudio clínico e histológico en el que preparó cavidades exponiendo la dentina de la cara vestibular de dientes con indicación de extracción ortodóncica. Su objetivo era ver si la aplicación de ciertos estímulos generaba dolor y observar si se producía la aspiración del odontoblasto dentro del túbulo dentinario. Encontró que frente a estímulos como chorro de aire, succión, calor seco y la colocación de papel absorbente sobre la dentina expuesta se producía dolor y aspiración del núcleo del odontoblasto dentro del túbulo. En todos los casos se produjo evaporación y desplazamiento hacia el exterior del contenido tubular como resultado de la fuerza capilar. Concluyó que el

dolor se debía a la evaporación y a la salida de líquido y no a la aspiración odontoblástica ya que para que esta última se produjera era necesario que la evaporación se mantuviera de forma continuada durante 30 segundos, mientras que el dolor aparecía inmediatamente después de la aplicación del estímulo evaporativo.³² De esta manera quedaba formulada la Teoría Hidrodinámica.

Apoyando esta teoría, Pashley⁷⁰ expone un caso en el que aplica lidocaína tópica al 5% en un diente con sensibilidad dentinaria. El paciente experimenta inmediatamente dolor que no cede tras el lavado del anestésico, solo tras la inyección de anestesia. Al día siguiente el diente no presenta ninguna alteración, salvo la sensibilidad dentinaria. La única explicación lógica que Pashley encuentra para justificar este fenómeno, es que se cumpla la teoría hidrodinámica, es decir, que una solución hipertónica (incluso si es un anestésico) causa dolor si su osmolaridad induce movimientos de fluidos. Pues el dolor inmediato no se puede justificar por la difusión del anestésico hasta las terminaciones nerviosas ya que esto toma varios minutos, mientras que el movimiento de fluidos es instantáneo. Este produce estimulación de las fibras nerviosas, deshidratación, desplazamiento del núcleo de los odontoblastos hasta el túbulo dentinario e incluso su posterior degeneración y sin embargo, la sensibilidad dentinaria puede persistir.⁷⁰

Gillam⁷¹ propone un mecanismo alternativo para la teoría hidrodinámica que denomina “Difusión Iónica Directa”. Se basa en estudios de Kim⁷² y Markowitz y Kim⁷³ sobre los iones de potasio. Estos autores afirman que al aumentar la permeabilidad dentinaria la concentración de potasio intrapulpar disminuye ya que este ion difunde hacia el exterior a través del fluido dentinario. Esto produciría una alteración de la bomba de sodio potasio, que disminuiría el umbral de excitación de las fibras nerviosas pulpares. Por el contrario, cuando la dentina sensible es tratada con nitrato potásico el umbral de excitación aumenta inhibiéndose o dificultando la excitación nerviosa.⁷²⁻⁷³

Basándose en estas observaciones Gillam⁷¹ sostiene que la sensación dolorosa será mayor o menor en función de los iones que previamente hayan penetrado la

dentina por difusión iónica.⁷¹ Sin embargo, esta modificación de la teoría hidrodinámica precisa de más estudios para ser aceptada.

En relación a la participación de los canales TRP en la teoría hidrodinámica, existen dolores repentinos e intensos provocados por estímulos inocuos tales como el rocío de agua, aire o sustancias dulces.³⁻⁶ Esta amplia gama de dolores dentales no pueden explicarse únicamente por la transducción de la temperatura nociva a través de los canales TRP termosensibles.⁶ El dolor pulsátil descrito con frecuencia por los pacientes con pulpitis crónica sugiere que el dolor dental puede ser inducido por la presión hidrostática aplicada al tejido pulpar inflamado dentro de la estructura dentinaria.⁶ La generación de dolor podría implicar la detección de fuerza mecánica. De hecho, los registros de fibras nerviosas *in vivo* de perros Beagle revelaron que el 75% de los nervios pulpares mandibulares respondían a la estimulación mecánica de la pulpa expuesta.⁶ Chung y cols⁶ reportaron que el modo en que se activan las fibras nerviosas para convertir el estímulo mecánico, en estímulo eléctrico es mediante receptores mecanosensitivos, los cuales están siendo recientemente elucidados.⁶ Los receptores propuestos son principalmente canales de potencial transitorio TRP mecanosensibles.⁶

Para terminar, es importante tener en cuenta, que aunque la teoría hidrodinámica es la más aceptada por la mayoría de los autores no explica todos los casos de dolor pulpar.⁶¹⁻⁷⁴ Además, mientras el flujo de líquido no pueda ser medido *in vivo*, la evidencia que la apoya sigue siendo insuficiente.⁷⁴

En consecuencia, ninguna de las tres teorías logran explicar totalmente el mecanismo del dolor dental, sin embargo, todas tienen en común que para que el estímulo doloroso llegue al sistema nervioso central es necesario depolarizar la fibra nerviosa aferente mediante la activación de un receptor termosensitivo y/o mecanosensitivo. Los canales TRP que presentan estas características se expresan en fibras aferentes primarias dentales y en odontoblastos por lo que esto

sugiere que estos canales cumplen un rol central en el mecanismo del dolor dental.

El desarrollo de intervención farmacológica dirigida a estos canales TRP termosensitivos y mecanosensitivos podría proporcionar una estrategia terapéutica novedosa contra el dolor dental.

CONCLUSIONES

Con los antecedentes expuestos en esta revisión se puede concluir que:

1. A pesar de la alta incidencia de dolor dental, el mecanismo subyacente a su generación es mayormente desconocido.
2. Los canales TRP son canales iónicos que se encuentran distribuidos ampliamente por el organismo. Estos canales desempeñan un papel central en la nocicepción bajo condiciones fisiológicas y patológicas.
3. Durante los últimos años se ha establecido que algunos canales TRP contribuyen en la detección primaria de estímulos térmicos en el diente, donde la expresión funcional de receptores termosensibles en neuronas aferentes primarias dentales y en odontoblastos ha sido demostrado y sugerido como responsable del dolor provocado por alimentos calientes y fríos.
4. Recientes investigaciones han abordado la participación de los canales TRP en la mecanotransducción. Sin embargo, nuestra comprensión de los roles funcionales de esta superfamilia de canales es limitada.
5. La información disponible sobre los canales TRP no permite inclinarse por ninguna de las teorías del dolor, sin embargo, es posible comprender de mejor forma la fisiología del dolor pulpar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Merskey H, Bogour N. Classification of chronic Ram: Description of chronic Ram Syndromes and Definitions of Ram Terms. IASP Press, Settle, 1994.
2. Martinez G, Souto R, Valdés S, Minaberriet E. Canales iónicos receptores de potencial transitorio y su papel protagónico en la terapia analgésica. Rev. Cubana Invest Bioméd [Internet]. 2015 Sep.[Cited 2017 Jun 19]: 34(3). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&
3. Chung G. Bae S. TRP Channels in Dental Pain. The open Pain Journa[Internet]. 2013, Vol.6,(Suppl 1:M5) 31-36 [about 8 p.]. Disponible en: <https://benthamopen.com/contents/pdf/TOPAINJ/TOPAINJ-6-31.pdf>
4. Tortolini P. Sensibilidad dentaria. Av Odontoestomatol [Internet]. 2003 Oct [citado 2017 Jul 19] ; 19(5): 233-237. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-12852003000500004&lng=es
5. Medina A. Hipersensibilidad dentinal: Una revisión de su etiología, patogénesis y tratamiento. Av. Odontoestomatol [Internet]. 2009 Sep [citado 2008 Sep 11]; 25(3): 137-146. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/odonto/v25n3/original2.pdf>
6. Chung G., Jung SJ., Oh SB. Cellular and molecular mechanisms of dental nociception. Journal Of dental Research. 2013 Ago [cited 2013 Nov]; 92(11):948-955. [about 8 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23955160>
7. Espinoza.J., González.L., Ruiz. P. Tratamiento de la hipersensibilidad dentaria post terapia periodontal, mediante uso de dos dentífricos desensibilizantes. Revista clínica de periodoncia, implantología y rehabilitación oral. 2012 Dic [cited 2013 Abr]; Vol 6. Issue2:S78-82. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0718539113701265>
8. Pérez T., Castañeda J., Fisiopatología del dolor agudo: alteraciones cardiovasculares, respiratorias y de otros sistemas y órganos. Revista

- cubana de Anestesiología y reanimación [Internet]. 2012 Abr [citado 2017 Jul 10] ; 11(1): 19-26. Disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-67182012000100004&lng=es.
9. Blen-Zajjur A,. Neurofisiología de la nocicepción. Gac Méd Caracas [Internet]. 2005 Dic [citado 2017 Jul 10] ; 113(4): 466-473. Disponible en: http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0367-47622005000400003&lng=es.
 10. Perena MJ, Perena MF, Rodrigo-Royo MD and Romera E. Neuroanatomy of pain. Rev Soc Esp Dolor 2000; 7: Supl. II, 5-10. [about 5 p.]. Disponible en: http://revista.sedolor.es/pdf/2000_10_03.pdf
 11. Zegarra J,. Physiopathological bases of the pain. Acta Med Per [Internet]. 2007 Dic [citado 2007] ; 24(2): Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/amp/v24n2/a07v24n2>
 12. Gómez N., Actualización bibliográfica: Función Sensitiva de la Pulpa Dental. Dolor. Electronic Journal Of Endodontics Rosario [Internet]. 2011 May. [citado Oct 2011]. Supl. II, 1-14. [about 14 p.]. Disponible en: http://biblioteca.puntoedu.edu.ar/bitstream/handle/2133/1756/ejer_021061s.p.pdf?sequence=1&isAllowed=y
 13. Salgado AR.,Vaca LA. Las Bases Moleculares de la Percepción de Temperatura en el Humano. Revista de educación bioquímica [Internet]. 2008 Jul. [citado Abr. 2009]; Supl 2(Vol.28), 36-41. [about 6 p.]. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/revedubio/reb-2009/reb092b.pdf>
 14. Okeson J. Bell's Oral and Facial Pain [Libro electrónico]. 7th ed. USA (Kentucky); Quintessence Publishing Co, Inc; 2014 [cited 2017 Jul 15] disponible en: http://www.quintpub.com/display_detail.php3?psku=b6546#.WXtZ5R1JmWc
 15. Morris M., Kolenc F., Ingver C. Bases neurofisiológicas para el manejo clínico del complejo dentinopulpar. Actas Odontológicas. Jun 2004. [citado Enr. 2004]; (1)1; 15-26 [about 12 p.] Disponible en:

<https://revistas.ucu.edu.uy/index.php/actasodontologicas/article/viewFile/900/899>

16. López E., Salazar J., Osuna E., Descripción anatómica, fisiológica y embriológica del nervio trigémino en marco conceptual de la terapia neural, como sustrato frecuente de campo interferente. Actas Odontológicas. Nova. Publicación científica en ciencias biomédicas Nov. 2012. [citado Mar. 2012]; Vol (10): 1794-2470 [about 18 p.] Disponible en: http://www.unicolmayor.edu.co/invest_nova/NOVA/nova17_art7.pdf
17. Pérez-Cajaraville J., Pagola M., Molina P., Arranz J., AbejonD.. Neuralgia del trigémino: radiofrecuencia ganglio de Gasser. Rev. Soc. Esp. Dolor [Internet]. 2013 Abr [citado 2017 Jul 24] ; 20(2): 89-100. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-80462013000200007&lng=es.
18. Rodrigues Clarissa Teles, Oliveira-Santos Christiano de, Bernardineli Norberti, Duarte Marco Antonio Hungaro, Bramante Clovis Monteiro, Minotti-Bonfante Paloma Gagliardi et al . Prevalence and morphometric analysis of three-rooted mandibular first molars in a Brazilian subpopulation. J. Appl. Oral Sci. [Internet]. 2016 Oct [cited 2017 July 24] ; 24(5): 535-542. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1678-77572016000500535&lng=en
19. (Sgarbi N., Saibene A., Telis O., Doassans I., Boschi J., Soria V. Anatomía del nervio trigémino. Claves anatómicas para el estudio por RM de la neuralgia trigeminal. Revista de imagenología. Espacio de neuroradiología 2011, Vol.12,(Suppl 2:M5) 28-34 [about 6 p.].Disponible en: http://webcir.org/revistavirtual/articulos/diciembre11/uruguay/uru_espanol_a.pdf
20. Oberti C., D'Acuña E. Estudio Estructural y Ultraestructural de la Inervación y Vascularización del Órgano Pulpar Humano. Aspectos Endodónticos. Revista dental de Chile. [Internet]. 2002 Mar. [Citado Jul 2002]. 93 (1): 21-28.[about 7 p.]. Disponible en:

http://www.revistadentaldechile.cl/temas%20abril%202002/PDFs_abril_2002/Estudio%20Estructural%20y%20Ultraestructural....pdf.

21. Mizraji M., Kolene F., Ingver C.. Bases neurofisiológicas para el manejo clínico del complejo dentinopulpar. Actas Odontológicas. [Internet] 2004 Ene. [Citado 2004 Jun 12]. 13 :(1) 15 - 26 [About 11 p.]. Disponible en: <https://revistas.ucu.edu.uy/index.php/actasodontologicas/article/viewFile/900/899>.
22. Pérez Ruiz A. El estomatólogo, su relación con el dolor y la sangre [libro electrónico]. 1 Ed. Habana (Cuba). Editorial Ciencias médicas; 2008 [cited 2017 Jul 24]. Disponible en: <http://gsdl.bvs.sld.cu/cgi-bin/library?e=d-00000-00---off-0estomato--00-0----0-10-0---0---0direct-10---4-----0-1--11-es-50---20-about---00-0-1-00-0-0-11-1-0utfZz-8-00&a=d&cl=CL1&d=HASH01cf2d3a5bf3c43aa0d79677.fc>
23. Salazar H., Jara-Oseguera A., Rosenbaum T.. El canal TRPV1 como diana para tratar el dolor. Rev. Neurol. 2009 Abr [cited 2009 May]; 48:357-364 [about 8 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/articles/19319817/>
24. Ferrer-Montiel A., Fernández-Carvajal A., Planells-Cases R., Fernández-Ballester G., González-Ros JM., Messeguer A., González-Muñiz R. Advances in modulating thermosensory TRP channels. Expert Opinion of therapeutic patents. 2012 Sep. [citado Jul. 2012]; 22(9):999-1017 [about 20 p.] Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/230572040_Advances_in_modulating_thermosensory_TRP_channels?enrichId=rgreq-80904a0977d08d270af09564e702fc96-XXX&enrichSource=Y292ZXJQYWdlOzIzMDU3MjA0MDtBUzoxMDMzNTU2NjU4NzkwNDhAMTQwMTY1MzMxOTU5Nw%3D%3D&el=1_x_2&esc=publicationCoverPdf
25. González A., Pertusa, M., Madrid R.. Papel del canal iónico termosensible trpm8 en la transducción sensorial del frío y la generación de hipersensibilidad dolorosa al frío en respuesta a lesión. Fisiología

- (SECF) [Internet] . 2014.17(1): 8-12. Disponible en:
[https://www.researchgate.net/publication/264761994 TRPM8 en la transduccion sensorial del frio y la generacion de hipersensibilidad dolorosa al frio en respuesta a lesion.](https://www.researchgate.net/publication/264761994_TRPM8_en_la_transduccion_sensorial_del_frio_y_la_generacion_de_hipersensibilidad_dolorosa_al_frio_en_respuesta_a_lesion)
26. Herrera E., Galindo R., Díaz I., Vargas L., Los canales TRP y su participación en la termotransducción. Revista de la Universidad Industrial de Santander. Salud [serial on the internet] 2008 May [cited 2008 Ago]; 40: 110-119 [about 9 p.]. Disponible en:
[<http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=343835680006>](http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=343835680006)
 27. Salazar P Diego, Nakouzi M Jorge. Evaluación Clínica de Barniz de Flúor en el Manejo de la Hipersensibilidad Dentinaria. Int. J. Odontostomat. [Internet]. 2017 Abr [citado 2017 Jul 19] ; 11(1): 41-46. Disponible en:
[http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-381X2017000100006&lng=es.](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-381X2017000100006&lng=es) <http://dx.doi.org/10.4067/S0718-381X2017000100006>
 28. Romero A, Ilusión M, Escalona L, Acevedo A. Teorías y factores etiológicos involucrados en la hipersensibilidad dentinaria. Acta odontol. venez [Internet]. 2009 Mar [citado 2017 Jul 19] ; 47(1): 260-269. Disponible en:
http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-63652009000100029&lng=es
 29. Stenvik A, Mjör IA. Pulp and dentine reactions to experimental tooth intrusion. A histologic study of the initial changes. Am J Orthod. [Internet]. 1970 Apr [Citado 2008 Jul 22];57(4):370-85. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5265007>
 30. West N, Lussi A, Seong J, Hellwig E. Dentin hypersensitivity: pain mechanisms and aetiology of exposed cervical dentin. Clinical Oral Investigations. [Internet]. 2013 Mar [Citado 2012 Dic 9]; 17(1): 9-19. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3585766>
 31. Gysi A. An attempt to explain the sensitiveness of dentin. Br J Dent Sci. [Internet]. 1900 [Citado 2002 Apr 20];43:865–868. Disponible en:

- <https://books.google.cl/books?hl=es&id=2qG3AAAAIAAJ&focus=searchwithinvolume&q=An+attempt+to+explain+the+sensitiveness+of+dentin.>
32. Brannström M. Sensitivity of dentine. Oral Surg. Oral Med Oral Pathol [Internet]. 1996 Apr [Citado 2006 Sep 20]; 21(4): 517-526. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5218158.>
33. Addy M. Hipersensibilidad dentinaria: nuevas perspectivas sobre un antiguo problema. International Dent J [Internet] 2002 Mar [Citado 2002 Mar 25]; 52(1), 367-375. Disponible en: <https://es.scribd.com/document/58909495/Hipersensibilidad-Dent-in-Aria-Nuevas-Perspectivas-Sobre-Un-Antiguo-Problema-Leelo.>
34. Pérez A, Cabrera Duranza Manuel, Santos Rodríguez Pablo E.. Hipótesis actuales relacionadas con la sensibilidad dentinal. Rev Cubana Estomatol [Internet]. 1999 Ago [citado 2017 Jul 25] ; 36(2): 171-175. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75071999000200005&lng=es
35. Romero A, Ilusión M, Escalona L, Acevedo A. Teorías y factores etiológicos involucrados en la hipersensibilidad dentinaria. Acta odontol. venez [Internet]. 2009 Mar [citado 2017 Jul 19] ; 47(1): 260-269. Disponible en: http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-63652009000100029&lng=es.
36. Trowbridge HO, Kim S. Estructura y función de la pulpa. En Cohen. Endodoncia los caminos de la pulpa. Panamericana; [Internet] 1998. p. 392-446
37. Navarro H., Rivera S.. Hipersensibilidad Dentinaria: Enfoques Acerca de su Diagnóstico y Tratamiento. Rev Dent de Chile. [Internet]. 2002 Sep. [Citado 2002 Abr 8]; 93(2): 20-24. Disponible en: http://www.revistadentaldechile.cl/temas%20agosto%202002/PDFs_agosto_2002/Hipersensibilidad%20Dentinaria....pdf.
38. Cuniberti N, Rossi G. Lesiones cervicales no cariosas: La lesión dental del futuro. Edición médica panamericana ,Buenos Aires; 2009. p.121. Disponible en: <http://www.gadornet.com.ar/iyd/fao/fao48.pdf.>

39. Clapham D., Julius D., Montell C., Schultz G. international Union of Pharmacology. XLIX. Nomenclature and Structure-Function Relationships of Transient Receptor Potential Channels. Pharmacological Reviews December 1, [cited 2005]; 57 (4) [about 23 p.] ; Disponible en: <http://pharmrev.aspetjournals.org/content/57/4/427#sec-2>
40. Bidaux G., Sgobba M., Lemonnier L., Borowiec A., Noyer L., Jovanovic S., Zholos A., Haider S., Functional and Modeling Studies of the Transmembrane Region of the TRPM8 Channel. Biophys J. 2015 Nov 3 [cited 2015 Nov 4]; 109(9): 1840–1851[about 11 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26536261>.
41. Aaron D. Mickle. Andrew J. Shepherd. Durga P. Mohapatra. Progress in Molecular Biology and Translational Science [EBook]. 1 edition. Academic Press; [March 2, 2015]. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/journal/18771173/131/supp/C>.
42. Hudson A.S.R., Kunstetter A.C., Damasceno W.C., Wanner S.P.. Involvement of the TRPV1 channel in the modulation of spontaneous locomotor activity, physical performance and physical exercise-induced physiological responses. Braz J Med Biol Res [Internet]. 2016 [cited 2017 July 19] ; 49(6): e5183. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-879X2016000600301&lng=en.
43. Sook Kim Y., Kap H., Kyung T., Soo C., Hyun J., Kuk D., Chul Y, Expression of Transient Receptor Potential Ankyrin 1 in Human Dental Pulp. J Endod. 2012 Ago [cited 2012 Nov]; 38(8): 1087–1092 [about 5 p.]. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0099239912004207>
44. Egbuniwe O. Evaluation of the role of odontoblasts in dental pain. Biomaterials, Biomimetics and Biophotonics Dental institute, King`s College London.[Internet]. 2012 Jul. [citado Feb 2013]. (1)1; 29-64 [about 35 p.] Disponible en: <https://kclpure.kcl.ac.uk/portal/>
45. Balemans D, Boeckxstaens GE, Talavera K, Wouters MM. Transient Receptor Potential Ion Channel Function in Sensory Transduction and

- Cellular Signaling Cascades Underlying Visceral Hypersensitivity. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2017 Apr 6 [cited 2016 Dic]; 30(8): 1062–1070 [about 8 p.]. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28385695>.
46. Mickle AD, Shepherd AJ, Mohapatra DP, Nociceptive TRP Channels: Sensory Detectors and Transducers in Multiple Pain Pathologies. *Pharmaceuticals (Basel)* [Internet]. 2016 Nov 14 [cited 2016 Nov]; 9(4): [about 4 p.]. Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27854251>.
47. Lorenzo P., Moreno A., Lizasoain I., Leza JC, . Moro M.A., Portolés A. Velázquez Farmacología Básica y Clínica [libro electrónico]. 18a Ed. Madrid (ES). Editorial médica panamericana; 2009 jul [cited 2017 Jul 11]. Disponible en:
https://books.google.cl/books?id=BeQ6D40wTPQC&pg=PA76&lpg=PA76&dq=CANALES+TRP+N&source=bl&ots=LNrZemFT3m&sig=o9aJ_Dj4KsR1VziYfz2D33FNXy0&hl=es&sa=X&ved=0ahUKEwiGs8nKscXUAhVHWSYKHZwwA6kQ6AEIOzAE#v=onepage&q&f=false
48. Zanotto K., Merrill A., Carstens M., Carstens E. Neurons in Superficial Trigeminal Subnucleus Caudalis Responsive to Oral Cooling, Menthol, and Other Irritant Stimuli. *J Neurophysiol* 97 [Internet]. 2006 Sep 18. [Citado 2006 Nov 23]; 97: 966-978. Disponible en:
<http://jn.physiology.org/content/jn/97/2/966.full.pdf>.
49. Patwardhan AM, et al. Heat generates oxidized linoleic acid metabolites that activate TRPV1 and produce pain in rodents. *J Clin Invest* [Internet]. 2010. [Citado 2010 sep]; 120:1617-1626. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2860941/#B6>
50. Paulsen CE, Armache JP, Gao Y, Cheng Y, Julius D. Structure of the TRPA1 ion channel suggests regulatory mechanisms. *Nature*. [Internet]. 2015 Apr. [Citado 2015 Apr 25]; 520(7548):511-7. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25855297>.

51. Ombretta Caspani¹ and Paul A. Heppenstall. TRPA1 and Cold Transduction: An Unresolved Issue?. J Gen Physiol. [Internet]. 2009 Mar; 133(3): 245–249. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2654088/>
52. Karim I., Linden G., Curtis T., About I., McGahon M., Irwin C.. Human Odontoblasts express functional thermo-sensitive TRP channels;; implications for dentin sensitivity. Pain [Internet]. 2010. 152: 2211-2223. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21168271>
53. Latorre R, Brauchi S, Madrid R, Orio P. "A cool channel in cold transduction." Physiology (Bethesda) [Internet]. 2001. 26(4): 273-285. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21841075>
54. Karim El IA, Linden GJ, Curtis TM, et al. Human dental pulp fibroblasts express the “cold-sensing” transient receptor potential channels TRPA1 and TRPM8. J Endod 2011; 37: 473-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21419293>.
55. Lin SY, Corey DP. TRP channels in mechanosensation. Curr Opin Neurobiol. [Internet]. 2005. Jun;15(3):350-7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15922584>.
56. Nanci A., Ten Cate's Oral Histology Development, Structure and function [Libro electrónico]. 8th ed. Canada: Elsevier; 2012 [cited 2017 Jun 30]. Disponible en: <https://www.elsevier.com/books/ten-cates-oral-histology/nanci/978-0-323-07846-7>
57. Magloire H, Maurin JC, Couble ML, Shibukawa Y, Tsumura M, Thivichon-Prince B, Bleicher F. Topical review. Dental pain and odontoblasts: facts and hypotheses. J Orofac Pain. [Internet]. 2010. Fall;24(4):335-49. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21197505>.
58. Byers MR. Dental sensory receptors. International Review of Neurobiology [Internet]. 1984 [citado 2008 Abr. 23]; Vol.25: 39-94 Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6206015>
59. Lilja J. Innervation of different parts of the predentin and dentin in young human premolars. Acta Odontol Scand. [Internet]. 1979 [Citado 2006 Sep

- 12]; 37(6):339-46. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/297429>.
60. Gunji T. Morphological research on the sensitivity of dentin. Archivum Histologicum Japonicum [Internet]. 1982 Feb; 45(1): 45-67. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7103692>
61. Trowbridge HO. Review of dental pain- Histology and physiology. Journal of Endodontics [Internet]. 1986 Jul.; Vol.12: Issue7, 445-452. Disponible en:
[http://www.jendodon.com/article/S0099-2399\(86\)80112-1/abstract](http://www.jendodon.com/article/S0099-2399(86)80112-1/abstract).
62. Bergenholtz G, Mjör IA, Cotton WR, Hanks CT, Kim S, Torneck CD, Trowbridge HO. Consensus Report: The biology of dentin and pulp . J Dent Res [Internet] 1985 April 01; Vol.64 Issue.4: 631 - 633. Disponible en:
<http://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/002203458506400422?journalCode=jdrb>.
63. Byers MR., Matthews B. Autoradiographic demonstration of ipsilateral and contralateral sensory nerve endings in cat dentin, pulp, and periodontium. Anat Rec. [Internet]. 1981 Oct [citado Nov 2005]. 201(2):249-60. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=byers+1981+odontoblast>.
64. Carda C., Peydró A. Ultrastructural patterns of human dentinal tubules, odontoblasts processes and nerve fibres. Tissue Cel [Internet]. 2006 Apr [Citado 20 Mar 2006]; ;38(2):141-50. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Card%C3%A1+odontoblast+2006>.
65. Lilja J, Nordenvall KJ, Bränström M. Dentin sensitivity, odontoblasts and nerves under desiccated or infected experimental cavities. A clinical, light microscopic and ultrastructural investigation. 1982 Nov. [Citado 2004 Ago 20]; ;6(3):93-103. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6955990>.

66. Brännström M, Johnson G, Nordenvall KJ. Resin impregnation of sensitive dentin surfaces. *Odontoiatr Prat* [Internet]. 1981;16(1):5-18. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6943475>.
67. Bermejo A., Peydró A. [Histological and ultrastructural characteristics of odontoblasts and dentin sensitivity]. *Arch Odontoestomatol* [Internet]. 1985 Ene-Feb; 2 (1): 1-14. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Bermejo+1985+odontoblast>.
68. 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. *The Journal of Biological Chemistry* [Internet]. 2006 Sept. 29 [citado 2006 Jul. 10];281(39): 29002-10. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16831873>
69. Närhi M. The neurophysiology of the teeth. *Dent Clin North Am* [Internet]. 1990 Jul; 34(3):439-48. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Narhi+M%5BAuthor%5D+1990>
70. Pashley DH. Pain produced by topical anesthetic ointment. *Endod Dent Traumatol* [Internet]. 1987 Abr. [citado 2006 Abr. 27]; 3 (2): 80-82. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3472882>.
71. Gillam DG. Mechanisms of stimulus transmission across dentin--a review. *J West Soc Periodontol Periodontal Abstr* [Internet]. 1995;43(2):53-65. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=gillam+%5BAuthor%5D+ionic+direct+difusion>.
72. Kim S. Hypersensitive teeth: desensitization of pulpal sensory nerves. *J endod.* [Internet]. 1986 Oct; 12(10):482-5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3465853>.
73. Markowitz K¹, Kim S. Hypersensitive teeth. Experimental studies of dentinal desensitizing agents. *Dent Clin North Am* [Internet]. 1990 Jul; 34(3):491-501. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2197123>.

74. Närhi MV. Dentin sensitivity: a review. J Biol Buccale [Internet]. 1985 Jun; 13(2):75-96. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3860500>.

ANEXOS

1. Flujograma Metodología de Búsqueda

