

Fundamentos moleculares de la hipersensibilidad dentinaria. Función del odontoblasto como célula sensorial de la pulpa.

Molecular basis of dentinal hypersensitivity. Role of the odontoblast as a pulp sensing cell.

Marcos Agustín Muñoz-Lino*

RESUMEN

La hipersensibilidad dentinaria es un dolor agudo y breve que surge como respuesta a estímulos térmicos, táctiles, osmóticos o químicos, por exposición de los túbulos de la dentina. Existen tres hipótesis que explican la patogenia de la hipersensibilidad: la hipótesis hidrodinámica, la sensibilidad nerviosa y la transducción odontoblastica. La hipótesis hidrodinámica propone que el dolor es causado por cambios en el flujo del líquido en los túbulos dentinarios. La sensibilidad nerviosa sugiere que el dolor se origina por la inervación de fibras A delta y C de la dentina. La hipótesis de transducción odontoblastica postula que los odontoblastos actúan como receptores sensoriales. Los odontoblastos, derivados de la cresta neural, tienen una función sensitiva que se evidencia a través de su cilio primario, la capacidad de relacionarse con las fibras nerviosas pulpaes y responsable de detectar señales externas. Receptores polimodales como Piezo, ASIC, TRPA, TRPC, TRPV, TRPM, responden a estímulos térmicos, químicos, ácidos, osmóticos y mecánicos. Además, TRPC5 es fundamental en la percepción del frío en el diente, aunque se requieren más estudios en humanos para validar estos hallazgos. Los tratamientos para la HD buscan obliterar los túbulos dentinarios expuestos o hiperpolarizar los nervios y odontoblastos. Así, un enfoque combinado de las tres hipótesis en paralelo con los mecanismos de acción del tratamiento parece ser la mejor explicación del fenómeno de la HD.

Palabras clave: hipersensibilidad dentinaria, dolor pulpar, odontoblasto.

ABSTRACT

Dentin hypersensitivity is a brief, acute pain arising from exposed dentin in response to thermal, tactile, osmotic, or chemical stimuli, and cannot be attributed to other dental defects. There are three hypotheses that explain the pathogenesis of hypersensitivity: the hydrodynamic hypothesis, nerve sensitivity, and odontoblastic transduction. The hydrodynamic hypothesis proposes that pain is caused by changes in fluid flow in dentinal tubules. Nerve sensitivity suggests that pain originates from the innervation of dentin. The odontoblastic transduction hypothesis postulates that odontoblasts act as sensory receptors. Odontoblasts, derived from the neural crest, have a sensory function that is evidenced through their primary cilium, the ability to relate to pulp nerve fibers and responsible for detecting external signals. Polymodal receptors such as Piezo, ASIC, TRPA, TRPC, TRPV, TRPM, respond to thermal, chemical, acid, osmotic and mechanical stimuli. In addition, TRPC5 is essential in the perception of cold in the tooth, although further studies in humans are required to validate these findings. Treatments for HD seek to obliterate exposed dentinal tubules or hyperpolarize nerves and odontoblasts. Thus, a combined approach of the three hypotheses in parallel with the treatment mechanisms seems to be the best explanation of the HD phenomenon.

Keywords: dentin hypersensitivity, pulp pain, odontoblast.

* Profesor Investigador del Departamento de Atención a la Salud de la Universidad Autónoma Metropolitana, unidad Xochimilco. Profesor titular de la Escuela Militares de Graduados de Sanidad, Universidad del Ejército y Fuerza Aérea Mexicanos. Doctor en Ciencias en Infectómica y Patogénesis Molecular.

Recibido: 09 de octubre 2024. Aceptado: 13 de noviembre de 2024.

Citar como: Muñoz-Lino MA. Fundamentos moleculares de la hipersensibilidad dentinaria. Función del odontoblasto como célula sensorial de la pulpa. Rev ADM. 2024; 81 (6): 341-348. <https://dx.doi.org/10.35366/118782>



INTRODUCCIÓN

La hipersensibilidad dentinaria (HD) es definida como un dolor agudo, de corta duración y que se origina en la dentina expuesta como respuesta a estímulos térmicos, evaporativos, táctiles, osmóticos o químicos y que no se puede atribuir a ninguna otra forma de defecto o patología dental.¹ La HD ha sido considerada por algunos autores como un verdadero síndrome doloroso que, aunque no provoca incapacidad severa, es relevante en la calidad de vida de los pacientes.² La HD ocurre cuando los túbulos dentinarios permanecen permeables como consecuencia de la pérdida de esmalte o cemento inducida por factores físicos, químicos, biológicos o patológicos como la abrasión, atrición, abfracción, erosión e importantemente, recesión gingival, etcétera.^{3,4}

La prevalencia de la HD ha sido analizada en diferentes poblaciones con resultados muy variables, sin embargo, la revisión sistemática y metaanálisis más reciente muestra que de 77 estudios publicados desde la década de los 60, al menos 11.5% de la población analizada presentó HD y el promedio de prevalencia de todos los estudios fue de 33.5%.⁵

Las herramientas que ha desarrollado la investigación en biología molecular y bioquímica han sido fundamentales para la comprensión de los mecanismos fisiológicos de la célula, así como de los mecanismos etiopatogénicos de las enfermedades y ha permitido desarrollar métodos diagnósticos y tratamientos cada vez más precisos. La visión desde la biología molecular de la hipersensibilidad dentinaria ha permitido una concepción más exacta de los mecanismos que subyacen a esta condición y ha permitido discernir nuevas hipótesis sobre su origen y un conocimiento más exacto de su tratamiento. En este artículo analizamos los datos más recientes arrojados por la investigación molecular en hipersensibilidad dentinaria, con énfasis en los receptores de superficie de los odontoblastos.

El origen evolutivo de la sensibilidad dental

Los primeros ancestros de los dientes se originaron durante la era paleozoica, en el gran evento de biodiversificación del ordovícico, aproximadamente hace 485 a 445 millones de años.⁶ Existen dos hipótesis sobre el origen evolutivo de los dientes. La hipótesis *outside-in* (de afuera hacia adentro) establece que los dientes se originaron a partir escamas sensitivas en la superficie dérmica de peces antiguos agnatos y que estas escamas posteriormente migraron hacia la parte cefálica de estas especies, introduciéndose en la cavidad bucal primitiva,

dando origen a los primordios evolutivos de los dientes y coadyuvando al desarrollo de las mandíbulas a partir de espinas de los arcos branquiales.⁷⁻¹¹ Estas estructuras llamadas odontodos con forma de placas y tubérculos en la superficie dérmica de peces primitivos estaban recubiertas por tejidos duros llamados ortodentina y esmaltoide. La ortodentina primitiva tenía porosidades que comunicaban al esmaltoide con una cavidad sanguínea y que al parecer esto configuraba un sistema sensor rudimentario de temperatura, sustancias químicas y concentración osmótica de los entornos marinos^{10,12} (Figura 1).

La hipótesis *inside-out* (de adentro hacia afuera) establece que los dientes evolucionaron de estructuras faríngeas de peces primitivos que después migraron hacia el exterior de estos animales.^{10,13} Aunque esta hipótesis tiene menos consenso entre la comunidad científica, también establece una posible función sensitiva de estas estructuras antiguas.^{10,14} La percepción primitiva de sensaciones mecánicas, osmóticas, químicas y de temperatura apareció en las especies hace unos 500 millones de años,¹⁵ las escamas, placas y tubérculos dérmicos que dieron origen a los dientes, eran en sí, sistemas de percepción del entorno, es decir, nuestros órganos dentarios tuvieron un origen sensor millones de años antes de que dieran paso a su función masticatoria.

Hipótesis sobre la etiopatogenia de la hipersensibilidad dentinaria

El dolor por HD no se puede explicar del todo utilizando los mecanismos de generación del dolor somático, en el cuál la producción enzimática y liberación de mediadores químicos del dolor y de la inflamación como prostaglandinas a partir de fosfolípidos de membrana, bradicininas, sustancia P o histamina, sensibilizan y responden al daño de los tejidos.¹⁶ La HD es una condición en la que el dolor aparece incluso sin la presencia de un estímulo realmente nocivo, como el tacto delicado, temperaturas no perjudiciales o un aumento poco drástico de la osmolaridad de la saliva por ingesta de algunos tipos de alimentos.^{3,17} Tampoco la estimulación directa de nociceptores específicos a presión cortante, temperatura y mecánica o multimodales tuvo mucha influencia en el estudio inicial de la HD.¹⁸

Existen tres hipótesis principales que explican los mecanismos de generación del dolor por HD: hipótesis hidrodinámica, sensibilidad nerviosa y transducción odontoblastica. Las tres hipótesis tienen evidencias y desventajas precisas y al parecer una combinación de los mecanismos de las tres explican la HD y su tratamiento.

La hipótesis hidrodinámica se teorizó hace casi 200 años por Neil. En 1842, en su tesis como médico estableció que la HD era causada por un tipo de distorsión en el fluido de los túbulos dentinarios,¹⁹ a pesar de que años atrás Raschkow y Hunter ya habían descrito nervios en el interior pulpar.^{20,21} Fue Brännström hasta 1963 quien analizó experimentalmente estas observaciones. Los ensayos de Brännström consistieron en realizar aspiraciones en superficies dentales cariadas y sanas, tratarlos con una solución de cloruro de potasio, secar el diente o someterlo a calor seco. Después de evaluar la percepción dolorosa de los individuos reclutados en su estudio, estos órganos se extrajeron. Tras un análisis histológico, Brännström dedujo que esos estímulos habían modificado el flujo de líquido tubular dentinario y habían hecho una suerte de deformación tanto de los odontoblastos como de los nervios en el interior de la pulpa, razonamiento que bautizó como teoría hidromecánica²² y posteriormente en otra serie de estudios como teoría hidrodinámica.²³

La hipótesis de la sensibilidad nerviosa, como su nombre lo indica, se fundamenta en que el dolor dental y por HD se produce gracias a la inervación de la dentina. Si bien, en las primeras descripciones histológicas del complejo dentinopulpar no se encontraron fibras nerviosas que penetraran en la dentina;²⁰⁻²² con el avance de las técnicas histológicas y de microscopía, finalmente se evidenciaron cada vez a mayor profundidad. Por ejemplo, Fearnhead en 1957 utilizando tinciones de

plata localizó fibras nerviosas de alrededor de 200 micras de diámetro a una profundidad de 4 mm en la dentina, entre la terminación del proceso odontoblástico y la capa de dentina primaria,²⁴ aunque el mismo autor puso después en duda su descubrimiento.¹⁸ Posteriormente, durante las décadas de los 70 y 80, diversos datos obtenidos por microscopía óptica y por microscopía electrónica de transmisión y de barrido mostraron que fibras nerviosas mielínicas y amielínicas penetran alrededor de 100 micras al interior del túbulo dentinario y que efectivamente tienen capacidad sensorial del dolor y de estímulos mecánicos, químicos y de temperatura;^{25,26} no sólo eso, incluso Gunji describió estructuras semejantes a hendiduras sinápticas de entre 150 y 300 Å entre las fibras nerviosas y los odontoblastos.²⁷

El odontoblasto como célula sensorial en la hipersensibilidad dentinaria

La hipótesis de que el odontoblasto es la célula receptora primaria de estímulos externos al diente tampoco es nueva, pero sí es la que mayor evidencia ha reunido en las últimas dos décadas. Este modelo es del cuál tenemos más datos celulares, embriológicos, neurofisiológicos, bioquímicos y moleculares.

En 1856, John Tomes fue el primero en sugerir que el Proceso Odontoblástico (PO) tiene como función la recepción sensorial de la pulpa, haciendo una analogía con las fibras nerviosas, le asignó el término «fibrilla de

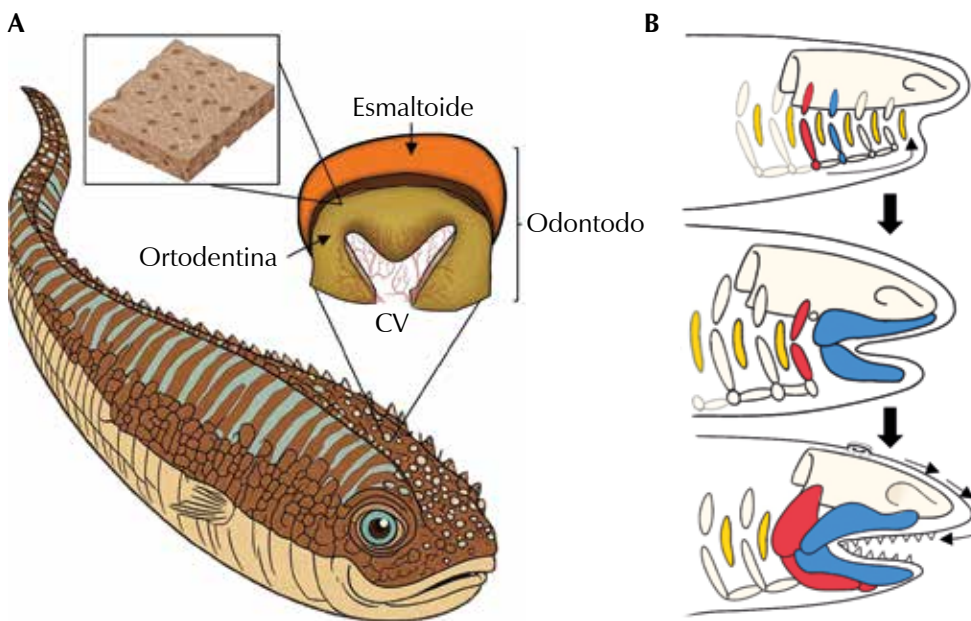


Figura 1:

Origen evolutivo sensitivo de los dientes. **A)** Escamas de especies marinas Agnatha con una cavidad vascular con capacidad sensorial a través de conductos en la ortodentina primitiva. **B)** La migración cefálica de espinas, así como de estas escamas y tubérculos sensitivos, dio origen a la mandíbula y a los órganos dentarios. Imágenes interpretativas.

Tomes»²⁸ (no confundir con el proceso de Tomes del ameloblasto). Un siglo después de esta analogía, en 1959 Avery reportó lo que probablemente es el primer dato fisiológico y bioquímico que abrió paso a la hipótesis de la percepción odontoblástica. Mediante el análisis histoquímico de 40 dientes permanentes incubados con acetilcolina y sales de cobre se demostró la presencia de la enzima acetilcolinesterasa en la prolongación odontoblástica, esta enzima es indispensable para catalizar la rápida hidrólisis de la acetilcolina, neurotransmisor indispensable en la sinapsis química nerviosa, no sólo de la unión neuromuscular, sino de la percepción en general.^{29,30} En su publicación, Avery y Rapp plasmaron el primer esquema del modelo de la sinapsis odontoblástica, argumentando bioquímicamente que el odontoblasto recibía estímulos sensoriales a través del esmalte y los conducía hacia las terminaciones nerviosas presentes en el plexo de Raschkow.²⁹

Dado el origen embriológico de la cresta neural de los odontoblastos, podemos formarnos una idea de su función sensitiva. Las células que derivan de la cresta neural son esenciales para la formación de la cabeza y cuello y tienen en común la plasticidad y la función sensitiva mediante la interacción celular. Las células que derivan de la cresta neural responden al contacto con otras células o responden al contacto con moléculas de señalización.³¹

Ahora bien, ¿cómo reconoce el odontoblasto las señales externas al diente e induce el dolor por hipersensibilidad? De inicio, posiblemente, a través de su cilio primario, que es un organelo que está presente en las células eucariontes, deriva del citoesqueleto de tubulina y está estructurado como un filamento corto cubierto por membrana. El cilio participa en la mecanorrecepción, quimiorrecepción, termorrecepción y ubicación espaciotemporal fisiológica y durante la embriogénesis.³² En el odontoblasto, el cilio se encuentra en la zona basal del proceso odontoblástico, en la entrada y paralelo a las paredes de los túbulos dentinarios y se encuentra estrechamente relacionado a las fibras nerviosas, lo que supone una función sensorial hacia el exterior dentinario y no hacia el núcleo pulpar³³ (Figura 2). El flujo del líquido dentinario deforma el cilio del odontoblasto, lo que induce la salida de Ca^{+} de los depósitos intracelulares putativamente a través de canales de calcio dependientes de voltaje tipo P/Q-, N-, R-, L-, T- o $Ca_v3.1$, aumentando sus niveles citoplasmáticos, esto activa los canales iónicos mecanosensibles KCa y TREK-1 que se encuentran en la membrana de la base cilio odontoblástico.^{32,33}

La mecanorrecepción de los odontoblastos es mediada por diferentes canales que se encuentran en la

membrana citoplasmática y en la membrana del proceso odontoblástico y además de ser activadores del dolor y de la hipersensibilidad, también son receptores para el daño del complejo dentino pulpar. Por ejemplo, los mecanorreceptores membranales Piezo1 y Piezo 2 regulan el proceso inflamatorio pulpar en las fases iniciales de las lesiones dentinarias promoviendo la homeostasis del Ca^{+} y la subsecuente formación de dentina reparación,³⁴ aunque en las fases tardías pueden promover el desarrollo de pulpitis irreversible.³⁵

Otro mecanorreceptor identificado tanto en odontoblastos de rata³⁶ y ratón,³⁷ así como en folículos dentales humanos³⁸ es el TRPM7 (receptor de potencial transitorio tipo melastatina 7). Interesantemente, TRPM7 se localiza en la parte más distal del PO. El estiramiento mecánico de la membrana celular del odontoblasto inducido por una solución hipotónica activa al receptor TRPM7 sugiriendo también un rol en la osmorrecepción del odontoblasto. Al igual que los receptores Piezo, la activación de TRPM7 promueve un incremento transitorio de los niveles de Ca^{+} intracelular odontoblástico.^{36,39} TRPM7 es un receptor polimodal, porque puede activarse mediante fuerzas mecánicas, por ejemplo por el flujo del líquido dentinario durante la HD, pero también por temperatura, y por cambios osmóticos; además, se han reportado funciones cruciales de TRPM7 durante la amelogénesis humana³⁸ y en la regulación del Mg^{2+} intracelular y la actividad de la fosfatasa alcalina del odontoblasto durante la mineralización de la dentina.³⁷

Los cambios osmóticos de la alimentación es otro estímulo que puede desencadenar la HD.¹⁷ La saliva tiene una osmolaridad aproximada de entre 70 y 80 miliosmoles por kilogramo (mOsm/kg),⁴⁰ mientras que algunas bebidas como las carbonatadas regulares 432 mOsm/kg, jugo de naranja 570 mOsm/kg y cerveza lager 774 mOsm/kg,⁴¹ esto supone un fuerte impulso al movimiento osmótico del flujo de los túbulos dentinarios hacia la saliva. TRPM8 es un canal iónico polimodal que responde a estímulos hiperosmóticos. Este receptor se expresa en odontoblastos humanos, aunque sus funciones se han descubierto principalmente en ratón, en ellos, un estímulo osmótico en neuronas aferentes de córnea, desencadenan el parpadeo.⁴² TRPM8 se expresa tanto en odontoblastos como en neuronas dentales primarias aferentes, ejerciendo como nociceptor. Al estimular la pulpa dental con una solución hiperosmótica de sacarosa existe una activación específica de TRPM8 que induce una respuesta dolorosa. La HD ocurre más frecuentemente en respuesta a soluciones hiperosmóticas dulces que saladas, esto implica un probable mecanismo de res-

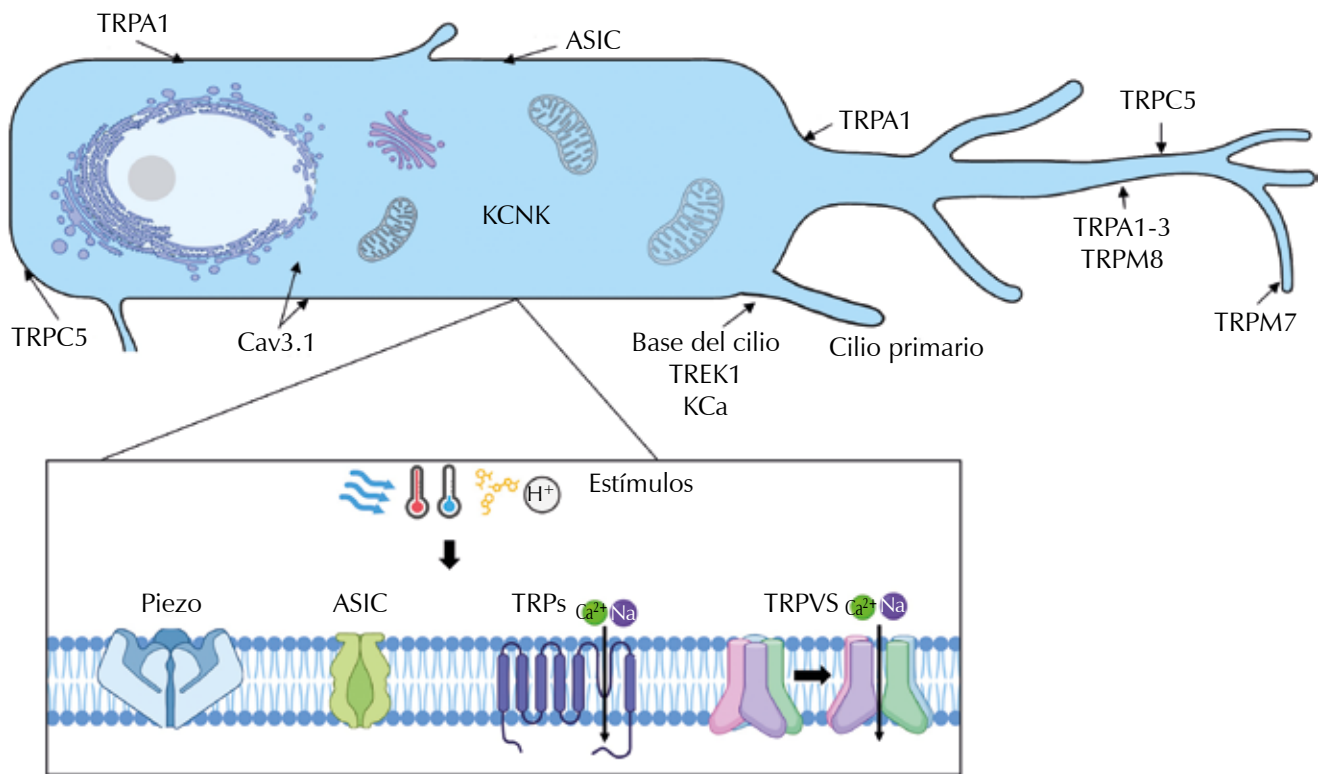


Figura 2: Receptores celulares en el odontoblasto. Los canales iónicos se expresan en la membrana plasmática, en la base del cilio primario y en el proceso odontoblástico. Los canales TRP constan de 6 subunidades transmembranales que forman un loop por el que ingresan iones como Ca^{2+} y Na^{+} , vista 2D y 3D. Estímulos térmicos, mecánicos, químicos, osmóticos y ácidos activan la entrada de iones.

ASIC = acid-sensing ion channels. KCNK = potassium two pore domain channel subfamily K. TREK1 = TWIK-related potassium channel 1. TRPA = Transient Receptor Potential Ankirina. TRPC = Transient Receptor Potential Canónicos. TRPM7 = receptor de potencial transitorio tipo melastatina 7. TRPM8 = receptor de potencial transitorio tipo melastatina 8. TRP = Transient Receptor Potential o familia de canales de cationes potencial de receptores transitorios. TRPVs = Transient Receptor Potential Vanilloid Channels.

puesta dolorosa al dulce distinto. Al parecer, las neuronas dentales primarias aferentes que inervan la pulpa carecen de la expresión del gen *Tas1r2* que codifica al receptor del sabor dulce T1R2,⁴³ lo que implica que los carbohidratos de algún alimento que se llegaran a «filtrar» por los túbulos dentinarios, en dichas neuronas más bien son reconocidos como un estímulo doloroso, no como un sabor. Además de los estímulos hiperosmóticos, los alimentos pueden desencadenar dolor por HD por su temperatura o por su acidez. Aún se desconoce el mecanismo por el cuál una sustancia ácida podría inducir HD, pero se ha identificado mediante inmunohistoquímica la expresión de receptores de la superfamilia de canales iónicos (ENaC)/DEG ASIC3 (acid-sensing ion channel-3) en la membrana de los odontoblastos.⁴⁴ Los receptores ASIC son canales iónicos (a diferencia de los receptores Piezo y TRPM) sensibles a Na^{+} y son activados por el aumento de H^{+} extracelular.⁴⁵

Los receptores ASIC están implicados en la percepción del sabor ácido y en la respuesta dolorosa a la disminución del pH que ocurre en los tejidos contiguos a focos de inflamación,⁴⁶ hipotéticamente podrían estar vinculados a la respuesta hipersensible pulpar por alimentos ácidos.

Es importante mencionar que la mayoría de los receptores moleculares de canal en la membrana de las neuronas, odontoblastos y otras células sensibles son polimodales, es decir, pueden responder a diferentes estímulos. Durante el dolor pulpar y la HD éstos pueden estimularse tanto en odontoblastos, como en terminaciones de neuronas primarias aferentes pulpares. A continuación, describimos una recopilación de receptores polimodales descritos en el odontoblasto humano y otros modelos animales.

Los receptores de potencial transitorio TRP (Transient Receptor Potential) son una superfamilia de canales permeables a cationes evolutivamente conservados, es decir,

se encuentran en una amplia diversidad de especies animales. Los canales TRP se encargan de múltiples funciones sensitivas como en la visión, el olfato, y el gusto; son un mecanismo evolutivo de supervivencia que producen respuestas celulares rápidas mediante transducción de señales externas, ya sea alterando el potencial de membrana o las concentraciones intracelulares de Ca^{2+} . Los TRP se clasifican en siete subfamilias: TRPA (ankirina), TRPC (canónicos), TRPV (vanilloides), TRPM (melastatina), TRPML (mucopolipina), TRPP (policístico) y TRPN (no mecanopotencial).^{47,48} Los TRP están constituidos por seis dominios transmembranales (S1-S6), del dominio S1 al S4 interactúan con los ligandos, mientras que entre los dominios S5 y S6 se forma un loop que origina el canal de entrada de cationes.⁴⁸

La subfamilia TRPV puede responder a temperaturas de entre $\sim 34\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $\sim 52\text{ }^{\circ}\text{C}$, a ácidos a partir de pH 5.9 (TRPV1), a estiramiento de la membrana por cambios osmóticos y a mediadores de la inflamación y dolor como prostaglandinas, ácido araquidónico, bradicinina y adenosina; su papel en la nocicepción está claramente establecido por su presencia en las fibras nerviosas tipo C pulpares y su activación por capsaicina.^{49,50} TRPV 1 a 4 han sido identificados en los odontoblastos de rata, ratón, humanos y en cultivo y se ha demostrado su activación frente a estímulos osmóticos, térmicos, químicos y mecánicos.⁵⁰ La evidencia por microscopía inmunoelectrónica de que TRPV 1 a 3 se encuentran en el PO⁵¹ y la activación polimodal y desensibilización de TRPV1 mediante eugenol en un modelo de odontoblasto diferenciado a partir de células madre denota claramente una posible función en la HD.⁵² De manera semejante, TRPA1 (único miembro) participa en la percepción dolorosa al frío ($< 8\text{ }^{\circ}\text{C}$) y a sustancias químicas; está presente en neuronas dentales primarias y en el proceso odontoblástico, en donde la estimulación con diversos agentes químicos, mecano-osmóticos y térmicos inducen una elevación del Ca^{2+} intracelular.⁵⁰

Finalmente, TRPC 1, 5 y 6 han sido identificados en odontoblastos de rata, ratón y humano. TRPC1 y 6 además de termo y mecanorreceptores son fundamentales en el desarrollo del odontoblasto a partir de células indiferenciadas pulpares.^{50,53} De interés especial es TRPC5, este canal ha sido descubierto como el responsable de la sensación dolorosa al frío en los dientes en un estudio funcional y elegante. Este estudio utilizó una combinación de modelos *ex vivo* de mandíbula con la pulpa expuesta en el primer y segundo molar de ratones *knockout* para TRPA1, TRPM8 y TRPC5 en los que ambos alelos de los genes sufrieron delección por ingeniería genética. La man-

díbula conectada a un microelectrodo fue incubada en líquido intersticial sintético que a la vez mantenía «vital» al hueso y permitía la administración de bloqueadores químicos de los TRP y la estimulación mediante su enfriamiento. Inicialmente, se observó que ni TRPM8, ni TRPA1 contribuían realmente a la respuesta nociceptiva dental por frío y que la relativa baja respuesta de TRPC5 en las neuronas dentales aferentes y su ausencia en las fibras terminales del plexo de Raschkow pulpar no explicaban el dolor. Entonces los autores analizaron los odontoblastos, en los que identificaron una fuerte expresión de TRPC5, misma que se reproducía en humanos.⁵³ Aunque faltan estudios funcionales en humanos, esta es una fuerte evidencia de que el odontoblasto es la célula sensorial de frío en los órganos dentarios.

Aunque la hipótesis hidrodinámica carece de la explicación bioquímica y funcional de la hipótesis nerviosa y odontoblástica, todos los tratamientos que funcionan para la HD consisten en obliterar los túbulos dentinarios expuestos, por ejemplo, con fluoruro de estaño⁵⁴ o fosfosilicato sódico cálcico⁵⁵ o bien mediante la hiperpolarización de las fibras nerviosas y del odontoblasto con iones liberados por el nitrato de potasio.⁵⁶ Lo que nos sugiere que un mecanismo combinado de las tres hipótesis explica el fenómeno de la HD integralmente.

CONCLUSIÓN

La dentina y los dientes evolucionaron a partir de estructuras primitivas sensoras, en parte, esto da al diente una función sensible a los estímulos y medio que los rodea. Tras la exposición de los túbulos dentinarios, este sistema sensor queda sometido a los diversos agentes que enfrenta día a día la cavidad bucal y aparece la hipersensibilidad dentinaria, una condición dolorosa que afecta la calidad de vida de quienes la padecen, su prevalencia es relativamente alta y sus consecuencias perjudiciales aún se encuentran infravaloradas. Una combinación de las tres hipótesis del dolor por hipersensibilidad explica cómo ocurre: el cambio en el flujo de los túbulos dentinarios o la presencia de ciertas sustancias en él estimulan tanto a las terminaciones nerviosas del plexo de Raschkow como a los odontoblastos. Los odontoblastos reconocen las señales mecánicas del exterior dental con el cilio primario y las señales químicas, térmicas, osmóticas y ácidas con canales iónicos membranales permeables sobre todo a Ca^{2+} , y en menor medida a Na^{+} . El conocimiento estructural y bioquímico de la HD ha permitido también entender el mecanismo por el cual los tratamientos de esta condición surten efecto en la clínica.

REFERENCIAS

1. Holland GR, Narhi MN, Addy M, Gangarosa L, Orchardson R. Guidelines for the design and conduct of clinical trials on dentine hypersensitivity. *J Clin Periodontol.* 1997; 24 (11): 808-813.
2. Curro FA. Tooth hypersensitivity in the spectrum of pain. *Dent Clin North Am.* 1990; 34 (3): 429-437.
3. Liu XX, Tenenbaum HC, Wilder RS et al. Pathogenesis, diagnosis and management of dentin hypersensitivity: an evidence-based overview for dental practitioners. *BMC Oral Health.* 2020; 20 (220): 1-10.
4. Yadav VS, Gumber B, Makker K et al. Global prevalence of gingival recession: a systematic review and meta-analysis. *Oral Diseases.* 2023; 29 (8): 2993-3002.
5. Favaro Zeola L, Soares PV, Cunha-Cruz J. Prevalence of dentin hypersensitivity: Systematic review and meta-analysis. *J Dent.* 2019; 81: 1-6.
6. Andreev PS, Sansom IJ, Li Q et al. The oldest gnathostome teeth. *Nature.* 2022; 609: 964-968.
7. Orvig T. A survey of odontodes ('dermal teeth') from developmental, structural, functional, and phyletic points of view. In: Andrews SM, Miles RS, Walker AD (eds.). *Problems in vertebrate evolution*, Linnean Society Symposium Series 4. Academic Press, London, 1977, 53-75.
8. Donoghue, PCJ. Evolution of development of vertebrate teeth and scales: unravelling concepts, regulatory theories and homologies. *Paleobiology.* 2002; 28 (4): 474-507.
9. Fraser GJ, Cerny R, Soukup V et al. The odontode explosion: the origin of tooth-like structures in vertebrates. *Bioessays.* 2010; 32 (9): 808-817.
10. Fraser GJ, Hulseley CD, Bloomquist RF, Uyesugi K, Manley NR, Streelman JT. An ancient gene network is co-opted for teeth on old and new jaws. *PLoS Biol.* 2009; 107 (2): e31.
11. King B, Hu Y, Long JA. Electroreception in early vertebrates: survey, evidence and new information. *Palaeontology.* 2018; 61: 325-358.
12. Jean-Yves Sire, Kazuhiko Kawasaki. Origin and Evolution of Bone and Dentin and of Acidic Secretory Calcium-Binding Phosphoproteins. In: Goldberg Michel (ed). *Frontiers Between Science and Clinic in Odontology Volume: Phosphorylated Extracellular Matrix Proteins of Bone and Dentin.* Paris France: Bentham eBooks; 2012, 3-60.
13. Smith MM. Vertebrate dentitions at the origin of jaws: when and how pattern evolved. *Evol Dev.* 2003; 5 (4): 394-413.
14. Donoghue PC, Rücklin M. The ins and outs of the evolutionary origin of teeth. *Evol Dev.* 2016; 18 (1): 19-30.
15. Feinberg TE, Mallatt J. The evolutionary and genetic origins of consciousness in the Cambrian Period over 500 million years ago. *Front Psychol.* 2013; 4 (4): 667.
16. McHugh JM, McHugh WB. Pain: neuroanatomy, chemical mediators, and clinical implications. *AACN Clin Issues.* 2000; 11 (2): 168-178.
17. Demirci M, Karabay F, Berkman M et al. The prevalence, clinical features, and related factors of dentin hypersensitivity in the Turkish population. *Clin Oral Invest.* 2022; 26: 2719-2732.
18. Cox CF, Suzuki K, Yamaguchi H, Ruby JD, Suzuki S, Akimoto N et al. Sensory mechanisms in dentine: a literature review of light microscopy (LM), transmission microscopy (TEM), scanning microscopy (SEM) and electro physiological (EP) tooth sensitivity: Is the ciliary organelle on the odontoblast the elusive primary nociceptor. *Dent Oral Craniofacial Res.* 2017; 4: 1-4.
19. Neill J. Sensibility of the teeth explained on hydrostatic principles. *Med Exam (Phila).* 1850; 6 (69): 548-549.
20. Raschkow I. Meletemata circa mammalium dentium evolutionem. *Dissertatio inauguralis anatomico-physiologica.* Friedlaender, Vratislaviae. Arch Anat Physiol University of Breslau. 1835; 385-390.
21. Hunter J. The natural history of the human teeth: explaining their structure, use, formation, growth, and diseases. J Johnson pub. 1778, pp. 1-128.
22. Brannstrom M. Dentin sensitivity and aspiration of odontoblasts. *J Am Dent Assoc.* 1963; 66: 366-370.
23. Brannstrom M, Johnson G. The sensory mechanism in human dentin as revealed by evaporation and mechanical removal of dentin. *J Dent Res.* 1978; 57 (1): 49-53.
24. Fearnhead RW. The neurohistology of human dentine. *Proc R Soc Med.* 1961; 54: 877-884.
25. Itoh K. The distribution of nerves in human deciduous and permanent teeth. *Arch Histol Jpn.* 1976; 39: 379-399.
26. Corpron RE, Avery JK. The ultrastructure of intradental nerves in developing mouse molars. *Anat Rec.* 1973; 175: 585-606.
27. Gunji T, Gunji K, Hoshino M et al. Morphological change of pulpal nerves with advancing years. *Jpn J Oral Sci.* 1983; 25: 503-529.
28. Tomes J. On the presence of fibrils of soft tissue in the dentinal tubes. *Dent Regist.* 1857; 10 (4): 466-475.
29. James K. Avery, Robert Rapp. An investigation of the mechanism of neural impulse transmission in human teeth. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology.* 1959; 12 (2): 190-198.
30. Rapp R, Avery J, Strachan D. Possible role of acetylcholinesterase in neural conduction within the dental pulp. In *Biology of the Dental Pulp Organ: Symposium.* SB Finn ed. Birmingham AL Press. 1964, 64.
31. Roth DM, Bayona F, Baddam P et al. Craniofacial development: neural crest in molecular embryology. *Head and Neck Pathol.* 2021; 15: 1-15.
32. Magloire H, Couble ML, Romeas A, Bleicher F. Odontoblast primary cilia: facts and hypotheses. *Cell Biol Int.* 2004; 28 (2): 93-99.
33. Thivichon-Prince B, Couble ML, Giamarchi A et al. Primary cilia of odontoblasts: possible role in molar morphogenesis. *J Dent Res.* 2009; 88 (10): 910-915.
34. Xu X, Guo Y, Liu P et al. Piezo mediates the mechanosensation and injury-repair of pulpo-dentinal complex. *Int Dent J.* 2024; 74 (1): 71-80.
35. Yang W, Lin L, Hu S. et al. Expression patterns of mechanosensitive ion channel PIEZOs in irreversible pulpitis. *BMC Oral Health.* 2024; 24: 465.
36. 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): 1039-1046.
37. Nakano Y, Le MH, Abduweli D, Ho SP et al. A critical role of TRPM7 as an ion channel protein in mediating the mineralization of the craniofacial hard tissues. *Front Physiol.* 2016; 7: 258.
38. Dongchuan Zuo, Jiali Li, Yueyue Huang, Jiantao Li, Shunzhi Yao, Lei Xiong, et al. TRPM7 is involved in the regulation of proliferation, migration and osteogenic differentiation of human dental follicle cells. *Front. Biosci.* 2023; 28 (5): 104.
39. Fu X, Kim HS. Dentin mechanobiology: bridging the gap between architecture and function. *Int J Mol Sci.* 2024; 25 (11): 5642.
40. Taylor NA, van den Heuvel AM, Kerry P, McGhee S, Peoples GE, Brown MA, Patterson MJ. Observations on saliva osmolality during progressive dehydration and partial rehydration. *Eur J Appl Physiol.* 2012; 112 (9): 3227-3237.
41. Maughan RJ, Watson P, Cordery PA et al. SD. A randomized trial to assess the potential of different beverages to affect hydration status: development of a beverage hydration index. *Am J Clin Nutr.* 2016; 103 (3): 717-723.

42. Quallo T, Vastani N, Horridge E et al. TRPM8 is a neuronal osmosensor that regulates eye blinking in mice. *Nat Commun.* 2015; 22 (6): 7150.
43. 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): 107-114.
44. Solé-Magdalena A, Revuelta EG, Menéndez-Díaz I et al. Human odontoblasts express transient receptor protein and acid-sensing ion channel mechanosensor proteins. *Microsc Res Tech.* 2011; 74 (5): 457-463.
45. Dulai JS, Smith ESJ, Rahman T. Acid-sensing ion channel 3: An analgesic target. *Channels (Austin).* 2021; 1 (1): 94-127.
46. Huque T, Cowart BJ, Dankulich-Nagrudny L et al. Sour ageusia in two individuals implicates ion channels of the ASIC and PKD families in human sour taste perception at the anterior tongue. *PLoS One.* 2009; 8;4(10): e7347.
47. Zhang M, Ma Y, Ye X, Zhang N, Pan L, Wang B. TRP (transient receptor potential) ion channel family: structures, biological functions and therapeutic interventions for diseases. *Signal Transduct Target Ther.* 2023; 5;8 (1): 261.
48. Wu LJ, Sweet TB, Clapham DE. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXVI. Current progress in the mammalian TRP ion channel family. *Pharmacol Rev.* 2010; 62 (3): 381-404.
49. Gualdani R, Barbeau S, Yuan JH et al. TRPV1 corneal neuralgia mutation: Enhanced pH response, bradykinin sensitization, and capsaicin desensitization. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2024; 10; 121 (37): e2406186121.
50. 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; 27;20 (3): 526.
51. Wen W, Que K, Zang C, Wen J, Sun G, Zhao Z, Li Y. Expression and distribution of three transient receptor potential vanilloid (TRPV) channel proteins in human odontoblast-like cells. *J Mol Histol.* 2017; 48 (5,6): 367-377.
52. Latorre KL, Baldion PA. Polymodal activation and desensitization of TRPV1 receptor in human odontoblasts-like cells with eugenol. *Int J Dent.* 2020; 29: 8813979.
53. Bernal L, Sotelo-Hitschfeld P, König C et al. Odontoblast TRPC5 channels signal cold pain in teeth. *Sci Adv.* 2021; 26;7 (13): eabf5567.
54. Parkinson CR, Milleman KR, Milleman JL. Gingivitis efficacy of a 0.454% w/w stannous fluoride dentifrice: a 24-week randomized controlled trial. *BMC Oral Health.* 2020; 26,20 (1): 89.
55. Burwell A, Jennings D, Muscle D, Greenspan DC. NovaMin and dentin hypersensitivity--in vitro evidence of efficacy. *J Clin Dent.* 2010; 21 (3): 66-71.
56. Strategy for the management of dentinal hypersensitivity. In: Addy M, Embery G, Edgar M, Orchardson R (ed). *Tooth wear and sensitivity.* London: Martin Dunitz, pp. 315-325.

Conflicto de intereses: los autores declaran que no existe conflicto de intereses que influyan en la escritura de este trabajo.

Aspectos éticos: este artículo es una revisión de la literatura disponible y no involucra la realización de experimentos con animales o humanos. Por lo tanto, no se requiere la aprobación por parte de un comité de ética.

Financiamiento: la redacción y escritura de este trabajo no ha recibido apoyo financiero.

Correspondencia:

Marcos Agustín Muñiz-Lino

E-mail: mmuniz@correo.xoc.uam.mx