



## Trabajo De Actualización Bibliográfica:

### Función Sensitiva de la Pulpa Dental. Dolor.

**Natanael Gomez**

✉: [gomeznatanael@hotmail.com](mailto:gomeznatanael@hotmail.com)

Recibido: Mayo 2011- Aceptado: Agosto 2011  
Carrera de Post-Grado de Especialización en Endodoncia (8º Cohorte de 2007 a 2011)  
Facultad de Odontología  
Universidad Nacional de Rosario

La pulpa dental es un tejido altamente vascularizado e innervado. El componente nervioso del tejido pulpar consta de fibras nerviosas motoras y sensitivas; éstas últimas provienen del V par craneano; todo estímulo que provoque a estas fibras, dará como resultado una sensación dolorosa. La pulpa dental no es el único tejido con esta característica. La córnea del ojo y la membrana timpánica del oído también son fuentes de dolor puro y, al igual que la pulpa, presentan una alta densidad neural.

Las fibras de tipo sensitivas pertenecen, según su diámetro, velocidad de conducción y función, a dos grupos: las A $\delta$  (mielínicas) y las C (amielínicas). <sup>Ingle J (2002)</sup>. Ambas actúan como nociceptores que contribuyen a la función defensiva. Los axones mielínicos son de rápida velocidad de conducción, bajo umbral de estimulación, transmiten un dolor de tipo agudo y punzante y son superficiales (se ubican en la zona de unión entre la pulpa y la dentina). Estas características las posicionan como las primeras fibras nerviosas en reaccionar y transmitir el impulso doloroso cuando aun no existe daño tisular irreversible. Los estímulos que las excitan son mecánicos, térmicos (frío) y químicos. Entre la población de fibras A $\delta$ , los umbrales de excitación varían. Las fibras de umbral bajo responden a estímulos como la refrigeración y la vibración, y es improbable que participen en la nocicepción, sin embargo, hay pruebas de que pueden estar implicados en el reflejo u otras funciones relacionadas con la percepción. Las fibras A de umbral más alto, responden a un estímulo mucho más fuerte, como ser el mecánico y éstas sí pueden actuar como nociceptores. El diámetro de las fibras A varía de 1 a 4  $\mu$ , con una velocidad de conducción de aproximadamente 13 m/seg Las fibras C son amielínicas, tienen una baja velocidad de conducción y alto umbral de excitación, se ubican en una zona más profunda que las fibras mielínicas y se activan principalmente por calor, produciendo dolor lento, difuso y duradero. <sup>Bergenholtz (2007)</sup>. Si la intensidad del estímulo doloroso aumenta, las fibras sensoriales C son reclutadas y el dolor es transformado en una sensación ardiente. Cuando estas fibras C reaccionan, denota que el daño pulpar es irreversible. <sup>Bircher ME, et al (2009)</sup>. El diámetro de las fibras C es menor a 1  $\mu$  y su velocidad de conducción es de alrededor de 1 m/seg. Las fibras C también difieren con las fibras A en su habilidad para mantener su integridad funcional cuando el tejido se vuelve hipóxico; esto es a causa de que el consumo de oxígeno es mayor en las fibras gruesas A que en las delgadas C. Así, cuando una lesión da como resultado una interrupción en la microcirculación de la pulpa, las fibras C continuarán con sus funciones durante más tiempo que las A ya que estas últimas habrán sido inactivadas o infartadas por la falta de oxígeno. <sup>Narhi MVO (1985); Bergenholtz.</sup>

Vale mencionar que hace varias décadas, en el año 1982, *Narhi M* ha reportado la presencia de fibras más gruesas en pulpa de ratas, con una velocidad de conducción alta (48 m/seg). Estas fueron clasificadas como fibras A-β. La función de dichas fibras nerviosas o su presencia en pulpas de humanos, aun, treinta años después no ha sido esclarecida.

Las fibras nerviosas sensitivas de la pulpa dental, son terminaciones aferentes del V par craneano Trigémico y ganan el conducto radicular a través del foramen apical, pasando en bultos por la pulpa radicular. Estos bultos a menudo son asociados con vasos sanguíneos en una vaina de colágeno, formando el paquete neurovascular. Pocas bifurcaciones ocurren en el conducto radicular, pero al alcanzar la pulpa cameral, las fibras del nervio se comienzan a dividir y a enviar ramas hacia la dentina circundante. Al acercarse a la región subodontoblástica de la pulpa, las fibras forman una red intrincada conocida como Plexo de Raschkow. Aquí las fibras mielinizadas pierden su vaina de mielina y surgen como terminaciones nerviosas libres. En diferentes estudios realizados por *Gunji* desde el año 1982 hasta 1988 se ha demostrado que muchas fibras nerviosas terminan en el espacio extracelular de la zona rica en células o en la capa de odontoblastos, mientras que otras se extienden en los túbulos de la predentina o la dentina, pudiendo penetrarlos de unos pocos micrómetros hasta 150 μ. Estas fibras intratubulares son más numerosas en la región de los cuernos camerales, donde se ha estimado su presencia en aproximadamente el 25 % de los túbulos, siendo en otra parte de la dentina de la corona el número más pequeño, de aproximadamente el 15 %. En la raíz, sólo aproximadamente el 10 % de los túbulos contiene fibras nerviosas; éstas tienden a ser más pequeñas y no se extienden más allá de la predentina.

En trabajos realizados por *Trowbridge Henry O., et al (1986)* y *Johnsen, et al (1985)* se encontró que los elementos dentarios recién erupcionados presentan axones no mielinizados más largos que los dientes maduros y especularon que algunas de estas fibras, posteriormente adquieran una vaina de mielina. También han demostrado que la pulpa humana tiene una gran cantidad de axones no mielinizados (fibras C) durante el desarrollo temprano del diente, pero que ocurren modificaciones posteruptivas tanto en el tamaño de las fibras como en la configuración del grupo de axones. Los dientes inmaduros presentan una menor cantidad de axones mielinizados en comparación con dientes más viejos; estas fibras no alcanzan su número máximo hasta que la raíz complete su desarrollo apical y aun más tarde de esto.

Asociando la forma en que va madurando la red nerviosa que penetra en la pieza dentaria a través del foramen apical y cómo estas fibras modifican su estructura y número aumentando con la edad en cantidad de fibras A, con los resultados obtenidos en los tests eléctricos de vitalidad pulpar, se puede encontrar una posible explicación al por qué este tipo de pruebas realizadas en dientes inmaduros tiende a dar resultados poco confiables.

## BASES MOLECULARES DE LA NOCICEPCION PULPAR

El dolor es una sensación desagradable, un fenómeno complejo que involucra no sólo la respuesta sensorial sino que también la carga emocional, la representación social, la valoración de experiencias previas y los aspectos relacionados con el comportamiento y la motivación. Es una sensación sumamente subjetiva, y por lo tanto difícil de investigar cuantitativamente en los seres humanos.

El dolor dental es provocado por la estimulación de las fibras nerviosas de la pulpa dental. Los estímulos que lo desencadenan pueden ser mecánicos o térmicos. <sup>Leffingwell et al (2004), Ricarte J. M. et al (2007)</sup>. Una amplia gama de estructuras y moléculas de diferentes características desempeñan un rol fundamental en la aparición del dolor. No sólo el componente nervioso interviene en dicha respuesta, sino que las estructuras vasculares también entran en juego en este mecanismo de alerta y protección tisular.

Al ser entonces una expresión compleja, involucra diferentes sistemas que contribuyen a su aparición y regulación. Desde una intervención coordinada entre el Sistema Nervioso Central y el Sistema Endócrino, se puede relacionar al hipotálamo y a la glándula hipófisis, con alguno de los sucesos que ocurren en la pulpa durante un período sintomático. <sup>Rutz J. Carson (2007)</sup>, establece una interesante relación entre el sistema endócrino y la pulpa dental; describe los sucesos que ocurren cuando el factor liberador de corticotrofina (CRF) se une a su receptor de membrana (CRF-Rs). Entre las acciones finales del receptor activado, la liberación de endorfina desde células inmunes, aumenta la antinocicepción periférica. Si se considera que la pulpa dental es un tejido periférico, entonces, la afirmación anterior puede ser aplicada a la pieza dentaria. El estrés físico y psicológico potencian la liberación del CRF desde el hipotálamo. <sup>Houssay A (2009) y Silverthorn D (2009)</sup> Éste al unirse a su receptor CRF-Rs en la hipófisis anterior, permite la liberación al torrente sanguíneo de la hormona adenocorticotrofina (ACTH) y de endorfina. La ACTH actúa sobre la corteza de la glándula suprarrenal para estimular la secreción de cortisol, un glucocorticoide antiinflamatorio, mientras que la endorfina produce una disminución en la nocicepción. El uso sintético de CRF estimula células inmunocompetentes para que secreten los depósitos celulares de endorfina y ésta actúa recíprocamente con receptores opioides sobre los nervios aferentes periféricos, causando una significativa antinocicepción. Los efectos periféricos analgésicos de CRF, como se piensa entonces, son debido a la liberación de péptidos opioides por parte de células inmunes como resultado de la interacción de CRF con CRF-Rs de su membrana.

La primera descripción de receptores opioides  $\mu$  en el humano fue realizada por Gómez-Román J.J. en el año 2002; junto con sus colaboradores, encontraron dicho receptor en células del aparato respiratorio. <sup>Gómez-Román J.J., et al (2002)</sup>. La localización inmunohistoquímica de receptores opioides tipo  $\mu$  en pulpa de dientes humanos fue descubierta por <sup>Jaber L., et al. (2003)</sup>, a lo largo de la ramificación de nervios radiculares así como en la pulpa cameral. La inmunomarcación positiva también fue observada en las fibras nerviosas individuales en la región de la cámara pulpar. Esta confirmación de receptores opiáceos en las fibras nerviosas pulpares, sugiere un sitio periférico en la pulpa dental donde los opioides endógeno o exógeno pueden actuar recíprocamente con receptores opioides  $\mu$ . Basados en estudios farmacológicos, al menos tres clases de receptores opioides han sido definidos:  $\mu$ ;  $\delta$  y  $\kappa$ . La hipótesis de ese trabajo refiere que los receptores opioides  $\mu$  pueden estar asociados a fibras nerviosas de pequeño calibre (fibras C), si bien son necesarios nuevos estudios para clarificar esta posibilidad. De todas formas, existen evidencias de que la inyección local de morfina, disminuye el dolor de las pulpitis. <sup>Dionne RA (2001)</sup>. Estudios recientes demuestran la capacidad de los

receptores opioides  $\delta$  para regular la homeostasis del ion potasio ( $K^+$ ) *Chao D, et al (2007)*; considerando la importancia de dicho ion para la conducción nerviosa, es necesario realizar nuevos estudios para ubicarlos en el tejido pulpar y determinar si tienen implicancia en la conducción del dolor odontogénico.

Teniendo en cuenta que la médula de las glándulas suprarrenales son una importante fuente de producción de catecolaminas (dopamina, adrenalina y noradrenalina) y que la pulpa presenta receptores para estos compuestos ubicados principalmente en la membrana de sus vasos sanguíneos y en la membrana de algunas neuronas, cabe otra relación en referencia a las glándulas suprarrenales.

Un estudio del Departamento de Endodoncia de la Universidad de Nueva York estableció un nivel de base de catecolaminas (dopamina, epinefrina o adrenalina, y norepinefrina o noradrenalina) en la pulpa humana no excitada en dientes vírgenes, sin patología.

El estímulo nervioso es considerado un factor vital en la síntesis catecolaminas. Un estímulo suave aumenta la actividad de la enzima tirosina- hidroxilasa, catalizador en la síntesis de catecolaminas. Cuando hay exposición a estímulos extraordinarios (el parto, quemaduras, frío, hipoxia, inmovilización, o el ejercicio físico), la síntesis de catecolaminas aumenta notablemente. Los pacientes que sufren dolor pulpar asociado a inflamación también pueden producir cantidades aumentadas de catecolaminas en la pulpa. Esta presencia en la pulpa humana ha sido demostrada por la fluorescencia histoquímica.

*Anneroth y Norberg* en 1958, demostraron la presencia del neurotransmisor noradrenalina en las terminales nerviosas adrenérgicas de la pulpa dental humana. Diez años después, *Pohto y Antila* confirmaron esto demostrando la presencia de fibras nerviosas adrenérgicas estrechamente conectadas con vasos sanguíneos en la pulpa dental humana, sugiriendo una función de vasoconstrictor. Estos datos indican que el flujo de sangre en la pulpa humana al menos en parte es controlado por la inervación adrenérgica. Continuando esta línea de investigación, *Kim et al.* en 1980, manifestaron que los nervios sensoriales ayudan a regular el suministro de sangre de la pulpa dental. Las catecolaminas, como la epinefrina o norepinefrina, ejercen sus efectos fisiológicos sobre receptores (adrenoreceptores) en los vasos sanguíneos. Los vasos de la pulpa contienen tanto  $\alpha$  como  $\beta$ -adrenoreceptores. Los receptores  $\alpha$  son responsables de la contracción de la musculatura vascular, produciendo vasoconstricción. El estímulo de receptores  $\beta_1$  causa una relajación de la musculatura vascular. Estos receptores influyen en las variaciones del sistema hemodinámico de la pulpa. Pocos años después, en 1986, *Wakisaka et al.* fueron capaces de demostrar la distribución de fibras de nerviosas adrenérgicas en la pulpa dental felina antes y después de la preparación de una cavidad. Después de la preparación de la cavidad, un proceso inflamatorio ocurre con alteraciones en la morfología y el contenido bioquímico de las fibras nerviosas. Estos autores concluyeron que estas alteraciones no ocurren como una respuesta aguda a los estímulos nocivos generados por la preparación de la cavidad, aunque la alteración de sustancias bioquímicas como la Sustancia P, el VIP (péptido vasoactivo intestinal) y catecolaminas, podrían haber ocurrido. Mayores niveles de noradrenalina, adrenalina y dopamina fueron encontrados en las pulpas inflamadas. *Nup Caroline* en el año 2001, lograron cuantificar las catecolaminas en el tejido pulpar inflamado y consideraron la posibilidad de utilizar agentes farmacológicos que disminuyan las concentraciones de aquellas. *Nup Caroline et al. (2001)*.

## INFLAMACION Y DOLOR

Los dos componentes claves en la inflamación pulpar son la microcirculación y la actividad de las fibras nerviosas sensoriales. La excitación de fibras de A-δ parece tener un efecto insignificante sobre el flujo de sangre pulpar, mientras que la activación de fibras C causa un aumento del mismo. Este aumento inducido por fibras C es causado por neuroquininas, sobre todo la sustancia P, que es liberada desde las terminales nerviosas de las fibras C. La alteración del flujo sanguíneo pulpar tiene efectos que varían sobre la actividad nerviosa sensorial. El neuropéptido proinflamatorio Sustancia P, fue citado por primera vez alrededor de los años 30' y mucho fue lo que se avanzó en relación a su estudio. *Harrison Selena (2001)*. Estudios previos han demostrado que la sustancia P está implicada tanto en la inflamación como en el dolor *Dionne RA (1998)*, y que los niveles extracelulares de sustancia P están aumentados dentro del tejido pulpar sintomático diagnosticado con pulpitis irreversible. En estudios posteriores se descubrió que Interviene en la extravasación de plasma y por lo tanto en la formación de edema (acumulación de líquido en el espacio intersticial). La inflamación neurogénica que es resultado de la liberación periférica de neuropeptidos provoca alteraciones en la permeabilidad vascular de la pulpa dental. La SP evoca una vasodilatación y una contracción de la célula endotelial, causando el escape aumentado de proteínas plasmáticas. Estos efectos son mediados por la proteína G asociada al receptor NK-1. Aunque su acción no es rápida como la de los canales iónicos, los receptores asociados a proteína G presentan un amplio efecto debido a que participan segundos mensajeros como el AMPc, el GMPc y el IP3. *Bowles Walter R (2003)*. Un aumento de SP de 8 veces fue notado en el tejido de pulpa diagnosticado con pulpitis irreversible contra el tejido de pulpa clínicamente normal. Así, la pulpitis irreversible es asociada con la activación significativa de este sistema peptidérgico. El dolor odontogénico a menudo implica la inflamación de tejido pulpar. La pulpa dental es sumamente inervada con una subpoblación de neuronas sensoriales que contienen neuropeptidos. La Sustancia P, liberada de fibras aferentes (por ejemplo nociceptores) está asociada con el desarrollo de inflamación neurogénica. Este aumento extracelular de la SP, puede afectar la compleja interacción entre las células de la pulpa, las células inmunocompetentes, los vasos sanguíneos y las fibras nerviosas.

La reparación de la pulpa también implica neuropeptidos. Estos son definidos como neurotransmisores o neuromoduladores peptídicos sintetizados y liberados desde neuronas, que disparan efectos biológicos al activar receptores en la membrana plasmática de sus células blanco. *Azuero-Holguín M. M, et al (2008)*. Estos presentan un papel inmunomodulador reclutando células inmunocompetentes, las cuales también pueden expresar receptores funcionales para neuropéptidos, sugiriendo un papel importante para los neuropeptidos en la pulpa dental, no sólo en el dolor y la inflamación, sino que también en la protección y la reparación.

Desde hace ya treinta años, una variedad de mediadores químicos endógenos han sido asociados con la inflamación y el dolor asociado a la inflamación. Estos mediadores incluyen histamina, bradiquinina, 5-hidroxitriptamina, y prostaglandinas.

La Bradiquinina (iBK), es un mediador potente del dolor y la inflamación. Puede estimular los terminales nociceptivos periféricos para producir dolor y sensibilizar fibras nerviosas a estímulos térmicos, químicos, y mecánicos. Además, puede actuar sinérgicamente combinada con otras sustancias como las prostaglandinas y la 5-hidroxitriptamina para producir signos y síntomas de inflamación aguda. Las respuestas inflamatorias evocadas por la bradiquinina incluyen vasodilatación, extravasación plasmática y el reclutamiento de células inflamatorias. También induce otros efectos secundarios que pueden dar origen a la producción de mediadores inflamatorios adicionales.

Los niveles extracelulares de bradiquinina son considerablemente elevados durante la pulpitis irreversible. El nivel extracelular de iBK es más alto en aquellos pacientes que han relatado dolor histórico, en comparación con los pacientes que presentaban dolor en el momento de la colección de bradiquinina. Esto sugiere una plasticidad en el sistema de iBK y que puede contribuir principalmente en las etapas tempranas de la inflamación y el dolor.

La irritación de la pulpa dental producida por bacterias, estímulos mecánicos o químicos puede causar inflamación. Además de la activación de otros sistemas, como el de las kininas, de la coagulación, y el sistema del complemento, estos estímulos pueden causar la conversión enzimática de ácido araquidónico en un grupo de mediadores biológicamente activos. Entre estos son los ácidos hidroxieicosanoico e hidroperoxieicosanoico, los leucotrienos, las PGS, y el tromboxano.

Las prostaglandinas han sido implicadas en muchos aspectos del proceso inflamatorio incluyendo vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular, resorción de hueso, quimiotaxis y dolor. Las PGS son sintetizadas por la vía de la enzima COX. La síntesis de PG es iniciada por la ruptura del ácido araquidónico, por la acción de fosfolipasa A2 a partir de los fosfolípidos de la membrana de la célula. El metabolismo del ácido araquidónico por vía COX causa la producción de PG. La COX es la enzima limitante en la producción de PG.

Dentro de la familia de PG, la PGE2 ha sido documentada en enfermedades pulpares. *Chang Yu-Chao et al (2003)*. La PGE2 es un estimulador potente de la resorción ósea. La síntesis de PGE2 es regulado por múltiples pasos metabólicos que implican varias enzimas diferentes. La COX es una de las enzimas responsables de convertir el ácido araquidónico en PGE2. *Chang MC et al (2006)*. La COX 2 es una enzima inducible y se sostiene que es responsable de la síntesis PG en el sitio de inflamación ya que se presenta en niveles bajos o imperceptibles en tejidos sanos y en niveles aumentados en tejidos inflamados; los mediadores inflamatorios como IL-1, TNF- $\alpha$ , factores de crecimiento, LPS, y células tumorales son estimuladores de la expresión de COX-2. Las PG E2 y F2 pueden ser identificadas en tejido pulpar inflamado como no inflamado. En pulpas con inflamación crónica, asintomática, se hallaron valores significativamente mayores de PGE2, pero no así de PGF2- $\alpha$ . Los tejidos pulpares que presentaron dolor, mostraron mayores concentraciones de ambas PGs que aquellos sin dolor; esto puede darse como resultado del gran daño tisular y lisis celular que se aprecia en las pulpas dolorosas expuestas a caries dental y además por la adición de leucocitos polimorfonucleares al tejido inflamado. La PGE2 puede ser capaz de producir dolor en la pulpa de dos maneras diferentes. Primero,

presenta cualidades hiperalgésicas, lo cual sensibiliza las terminaciones nerviosas nociceptivas. Segundo, puede aumentar la respuesta dolorosa frente a otros mediadores del dolor, como ser bradiquinina, histamina y 5-hidroxitriptamina.

La PGF2- $\alpha$ , puede que tenga un efecto modulador a la respuesta tisular para la PGE2.

La introducción de PGE2 en tejidos causó una acumulación de AMPc o la activación de la adenil ciclasa (AC). La PGF2- $\alpha$ , no tiene ningún efecto sobre el AMPc excepto en muy altas concentraciones. Sin embargo, la PGF2- $\alpha$ , ha mostrado poder aumentar las concentraciones de GMPc en varios tejidos. El AMPc y GMPc parecen ser responsables de un número de efectos contrarios. El AMPc dilata el músculo vascular liso mientras que el GMPc lo contrae. El GMPc realiza al quimiotaxis mientras que el AMPc la retarda. El GMPc induce la liberación selectiva de enzimas lisosomales mientras que el AMPc inhibe dicha liberación. Los aumentos de AMPc causan una hiperpolarización de las fibras nerviosas, lo que reduce la transmisión de impulsos nerviosos. Al contrario, el GMPc, que al parecer aumenta en la inflamación crónica, causa la despolarización de algunas neuronas colinérgicas. El dolor entonces, puede ser controlado por el predominio de un nucleótido cíclico sobre otro durante las diferentes fases de la respuesta inflamatoria. Las acciones de al menos cinco neurotransmisores son mediadas por el AMPc. El GMPc, media las actividades de otros cuatro. Los neurotransmisores histamina, acetilcolina, noradrenalina y dopamina han sido descubiertos en pulpas dentales de animal y humanas. Todos estos neurotransmisores han sido implicados en la producción de dolor.

Por ende, estos segundos mensajeros intracelulares (AMPc y GMPc) que actúan a partir de la activación de receptores de membrana plasmática acoplados a proteína G, también cumplen un rol importante durante la respuesta inflamatoria y el dolor odontogénico.

La IL-1 y el TNF- $\alpha$  regulan la expresión de COX-2 en células de la pulpa humana. La cinética de esta respuesta mostró que el COX-2 era perceptible en lisados de células cerca de las 2 horas luego de la activación de citoquinas proinflamatorias y permaneció elevado durante las 24 horas del período de incubación. Esto sugiere que uno de los mecanismos patógenos de la inflamación pulpar *en vivo* pueda ser la síntesis de COX-2 por células residentes en respuesta a una inducción hecha por parte de citoquinas proinflamatorias. Así, la COX-2 puede jugar un papel importante en la regulación de formación de prostanoïdes en la patogénesis de la inflamación pulpar.

En el año 1995, Tani-Ishii N *et al* han demostrado que cantidades aumentadas de citoquinas proinflamatorias como la (IL)-1 y el factor de necrosis tumoral- $\alpha$  (TNF)- $\alpha$ , pueden inducir pulpitis en ratas. Además, los estudios han mostrado que IL-1 y TNF- $\alpha$  regulan la metaloproteïnasa de la matriz y al activador del plasminógeno tisular en células de la pulpa dental humana. Estas conclusiones destacan la importancia de las citoquinas proinflamatorias en la lesión de la pulpa. En el mismo año, Sundqvist G *et al* mencionan que las células de la pulpa han demostrado la capacidad de secretar PGE2 y por lo tanto, como se cree, están implicadas en la destrucción de tejido en la enfermedad pulpar. La producción aumentada de PGE2

ha sido demostrada en lesiones periradiculares; esto explica una parte de la actividad reabsortiva de hueso. <sup>Coon David (2007)</sup>. Los niveles de PGE2 en los exudados periradiculares provenientes de los conductos radiculares se relacionan con los síntomas clínicos de la patología endodóntica, especialmente con la aparición de dolor.

Datos recientes de la literatura médica indican que la COX-2 juega un papel clave en la producción de factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), un glicoproteína que tiene la capacidad de aumentar la permeabilidad de vasos sanguíneos e inducir angiogenesis. <sup>Güven Günsele (2007)</sup>. En este estudio se investiga la co-expresión inmunohistológica de COX-2 y VEGF en la pulpa humana inflamada, en conjunción con la expresión de CD34, una glicoproteína de membrana expresada en células endoteliales.

La pulpa dental humana, rodeada por la estructura inextensible de dentina y esmalte, es susceptible al daño tisular cuando hay un aumento de la presión intersticial en un estado inflamatorio. El factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), también conocido como el factor de permeabilidad vascular, es un glicoproteína que tiene la capacidad de aumentar la permeabilidad de los vasos sanguíneos, alteración vascular importante observada durante procesos inflamatorios. El VEGF también juega un papel crítico en angiogenesis y neovascularización, que en realidad puede aumentar y ampliar la severidad de los procesos inflamatorios debido al transporte aumentado de células inflamatorias, sustancias nutritivas y oxígeno al sitio de inflamación. Recientemente, VEGF ha sido encontrado en niveles aumentados en el tejido pulpar inflamado y lesiones periapicales.

Las pulpas sanas presentan una morfología normal y la distribución regular de los vasos y células estromales. Sólo algunos de los vasos muestran una expresión moderada de VEGF, indicativo de procesos angiogénicos fisiológicos. La expresión de COX-2 no fue observada en pulpas sanas, mientras que todas las pulpas inflamadas demostraron células que expresan COX-2. Asimismo, el VEGF en general, no fue expresado en el tejido de pulpa normal, pero si dio un fuerte positivo en pulpas inflamadas. CD34 fue expresado en el endotelio tanto de pulpas normales como de inflamadas. La co-expresión de COX-2 y VEGF en todas las pulpas inflamadas podría ser sugestiva de una liberación posible de VEGF dependiente de la vía de la COX2.

En un principio, la COX-2 fue identificada como una enzima inducible expresada en el sitio de inflamación, mientras que pruebas recientes demuestran que la producción de prostanoídes por la COX-2 promueve la expresión de VEGF y una angiogenesis subsecuente. Sin embargo, poco es sabido sobre cómo la expresión y la síntesis de factores angiogénicos son reguladas. Se ha mostrado *in vitro*, la inducción de VEGF en fibroblastos de pulpa humana infectada y con esto, la posibilidad de que la COX-2 pueda estar implicada en la angiogenesis patológica, lo cual puede tener implicaciones fuertes para el estudio de enfermedad pulpal así como futuras estrategias farmacológicas para el tratamiento de pulpa dental inflamada.



Desde el descubrimiento de la enzima COX-2, empresas farmacéuticas ha financiado numerosos estudios en busca de drogas antiinflamatorias más potentes y eficaces con criterio selectivo que apuntan esta enzima. Como hay inducción de COX-2 en los sitios de inflamación, se cree en las propiedades terapéuticas de los AINEs como los principales para la inhibición de COX-2. *Holt Claudia I. (2005)*.

Como se citó anteriormente, dentro de la familia de citoquinas, se puede situar a la interleuquina-1 (IL-1) dentro de las moléculas con propiedades proinflamatorias. La IL-6 y la IL-8, modulan la respuesta de células inmunes de la serie blanca, por lo que en última instancia, facilitan el proceso inflamatorio. La IL-6, es una citoquina que puede ser producida por varias células como linfocitos T y B, monocitos/macrófagos, fibroblastos, células endoteliales y osteoblastos. Como los niveles excesivos de IL-6 y prostaglandinas han sido conectados con la patogénesis de varias enfermedades inflamatorias, los resultados de este estudio sugieren la participación de fibroblastos en el desarrollo de pulpitis vía producción de IL-6 y COX-2. *Lin Sze-Kwan (2002)*.

Sin embargo, estas reacciones tienden a hacerse incontroladas o sobreexpresadas durante la mayoría de los estados inflamatorios y posteriormente llegan a conducir a la destrucción del tejido. Por lo tanto, los altos niveles de IL-6 han sido relacionados con la patogénesis de varias enfermedades inflamatorias, como la periodontitis. Asimismo algunos estudios recientes también se manifiestan que la bacteria Gram positiva *Lactobacillus casei* de lesiones cariosas puede estimular la producción IL-6 en pulpa dental humana. *Matsushima K (1998)*. Ampliando esto, Barkhordar RA comprobó que el tejido pulpar inflamado contiene niveles considerablemente más altos de IL-6 que las pulpas sanas.

Además de la modulación de la respuesta inmune, la IL-6, estimula la actividad del activador del plasminógeno en células pulpares, que posteriormente pueden activar enzimas colagenasas y conducir a la lesión tisular de los sitios inflamados.

Las altas cantidades de IL-6 recientemente han sido descubiertas en las pulpas dentales de pacientes con cuadro agudo de pulpitis. Los fibroblastos de la pulpa dental humana, participan en el desarrollo y la progresión de pulpitis por medio de la síntesis de IL-6, lo que es regulado por citoquinas a través de la vía de las prostaglandinas. *Rie Miyamoto (2005)*

También han sido descritas por varios autores, una serie de enzimas relacionadas con los procesos inflamatorios y el dolor. Dos de las más importantes, una que interviene en el inicio del proceso y otra en la reparación tisular final, son la aspartato aminotransferasa (AST) y la fosfatasa alcalina. La primera de ellas, es una enzima citoplasmática, y su presencia extracelular es un signo de necrosis celular. AST se encuentra aumentada considerablemente en las primeras fases del proceso inflamatorio, y este hecho podría ser relacionado con la temprana necrosis de células de la pulpa; mientras que su disminución observada en pulpitis irreversible, podría ser relacionada con un agotamiento o la destrucción de esta enzima. *Spoto Giuseppe et al. (2001)*.

La fosfatasa alcalina (ALP) es una enzima presente en las vesículas de la matriz de los tejidos mineralizados y parece tener la importancia significativa en la formación inicial de los mismos. Se ha considerado por mucho tiempo q la ALP estaba implicada en el proceso de temprana deposición mineral y calcificación de estos tejidos. Las vesículas de la matriz juegan un papel importante en la mineralización de la matriz extracelular de los tejidos. Altos niveles de actividad ALP han sido demostrados en células de pulpa dental ya que los fibroblastos de la pulpa aislada mostraron altos niveles de actividad de ALP.

La disminución de la actividad de ALP en las pulpitis irreversibles podría ser relacionada con una liberación masiva de los mediadores de la inflamación desde las células del sistema inmunológico; estos mediadores han mostrado para tener un efecto inhibitorio sobre la síntesis de ALP. *Spoto Giuseppe et al. (2001)*

Para que se produzca la inflamación, las paredes de los vasos sanguíneos deben permitir que se produzca la extravasación de aquellas sustancias indispensables para ese fin. La relajación del endotelio vascular es mediada por el óxido nítrico (NO), con el consecuente aumento de la liberación de GMPc intracelular. Recientemente, se ha demostrado en diferentes sistemas vasculares que para conseguir dicha vasodilatación intervienen la SP, el GMPc y el NO. Muchos mediadores inflamatorios en la pulpa dental como histamina, 5-hidroxitriptamina, prostaglandinas, bradiquinina, calcitonina y la Sustancia P (SP) son liberados por células y nervios sensoriales en respuesta a diferentes estímulos, ya sean patológicos, farmacológicos, y fisiológicos. La liberación de estos mediadores conduce a la dilatación de la arteriola y extravasación vascular para promover la reparación en el sitio lesionado. Sin embargo, la vasodilatación en la pulpa dental puede ser dañina para este tejido debido a estar alojado en un ambiente que no permite demasiada expansión. El NO juega un papel importante en mantener el flujo y la presión sanguínea. La enzima óxido-nítrico-sintetasa (NOS), es la encargada de producir el NO endógeno; el aminoácido L-arginina es un precursor en dicha síntesis. El NO es activado por el ion Calcio, el cual se encuentra disponible por estimulación celular mediada por acetilcolina, SP y BKi. *Karabucak Bekir (2005)*.

## **EXITABILIDAD NERVIOSA**

### **CANALES DE POTASIO (Kv)**

Una subunidad de los canales iónicos con compuerta regulada por voltaje (Kv 1.4), juega un importante rol en la regulación de la excitabilidad neuronal. *Wells Jason E (2007)*. Subunidades Kv1.4 son encontradas en fibras sensoriales mielinizadas y también es el determinante principal de la excitabilidad de las fibras C. Existe una significativa disminución en la expresión Kv1.4 en los axones de pulpa humana sintomática, comparada con los axones de pulpa sana asintomática. Esto proporciona pruebas de que los Kv1.4 podrían contribuir con la generación hiperalgesia y alodinia pulpar.

### **CANALES DE SODIO**

La generación y propagación de potenciales de acción en neuronas sensitivas, depende de la actividad de los canales iónicos de sodio ( $\text{Na}^+$ ) regulados por compuertas de voltaje. Los canales de  $\text{Na}^+$  aumentan la excitabilidad neuronal. La inflamación pulpar induce alteraciones en neuronas aferentes primarias, causando un aumento en la excitabilidad y participando por ende en la generación de alodinia e hiperalgesia.

La inflamación pulpar dolorosa, es asociada con un aumento de aproximadamente 6 veces del subtipo de canales de  $\text{Na}^+$   $\text{NaV1.8}$ . *Warren Curt Aet al (2008)*. Este aumento de  $\text{NaV1.8}$ , debería dejar al tejido pulpar relativamente insensible a los anestésicos locales, lo que podría contribuir a disminuir la eficacia de estos fármacos observada en diferentes estudios.

## CONCLUSIONES

La fisiología humana, así de la forma en que hoy se conoce e interpreta, surge de la necesidad del hombre de explicar las adaptaciones que sufre su organismo frente a las constantes variaciones del medio que lo rodea; de la posibilidad de nacer, desarrollarse, multiplicarse y morir; de la ingeniosa manera de subsistir a pesar de estar en terrible desventaja desde su nacimiento. Desde un punto de vista más filosófico, se podría debatir por largo tiempo acerca del motor que lo impulsa a investigar, a aprender, a saber. A corroborar con cada metodología aplicada, en cada nuevo estudio, que el cuerpo humano debe haber sido creado por algo o alguien que realmente sabía lo que estaba haciendo, algo o alguien que conoce la obra completa desde lo más íntimo e inimaginable. El conocimiento científico ha crecido de manera exponencial a partir del descubrimiento del microscopio y alcanzó el quiebre de todas las barreras cuando se pudo mapear el genoma humano. Se pasó de relacionar macroscópicamente estructura-función como si fuera el cuerpo una máquina capaz de ser reproducida si se contaba con las piezas adecuadas a comprender que, evidentemente, hay componentes que son mucho más pequeños que una célula, y que su falta o exceso determinan un desequilibrio que a veces deviene en el cese de las funciones metabólicas vitales. Estos elementos microscópicos, son de suma importancia para que cada órgano, cada tejido, cada célula cumpla con su función específica y, todas las funciones, de manera más o menos marcada, contribuyen a un fin común que es la homeostasis, justamente, este afán por preservar al hombre vivo con la integridad que lo caracteriza. Llegar a conocer todos los eventos que suceden simultáneamente en toda la economía, desmenuzar cada molécula que participa en cada proceso, enumerar los factores que intervienen en cada una de las funciones corporales, resulta, lamentablemente para los hombres sabios, simplemente imposible. Pero a pesar de saber de antemano que probablemente vaya a surgir algo que tarde o temprano complete el conocimiento que hasta el momento el descubridor considera que es total, siempre se trata de seguir adelante y de afrontar nuevos desafíos, porque en verdad, de eso se trata el crecimiento. Si no fuera por los refutadores de leyendas, que cada día tratan de desmotivar a los hombres sabios, tratando de convencerlos que todo lo hacen es sólo humo, hoy no se hubiera llegado tan lejos en la descripción de la intrincada trama que posibilita que el tejido humano reaccione; hoy no se estaría hablando de citoquinas, de neuromoduladores, de receptores de membrana ni de canales iónicos. Si la sed de conocimiento se hubiera saciado al descubrir que el dolor odontogénico proviene de la estimulación de fibras nerviosas que pueden ser "gruesas" y superficiales o "delgadas" y profundas, no se sabría hoy que la prostaglandina E2 puede ser relacionada con la aparición del dolor y mucho menos se sabría que ésta surge de una reacción enzimática mediada por la COX 2, y nadie se habría imaginado que además de esta COX, también existen la 1 y la 3.

Por todo esto, este trabajo de actualización bibliográfica, no solo busca acercar al lector al conocimiento más reciente sobre un tema, en este caso la función sensitiva de la pulpa dental; sino que propone y alienta a continuar, dentro de las posibilidades de cada uno, con la búsqueda del saber científico, a aceptar que el ritmo vertiginoso cotidiano ha llegado a la ciencia y que todavía queda mucho por descubrir y aprender. Que conocer no sea un peso sobre la espalda, sino un paso previo al despegue.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. *Azuero-Holguín María Mercedes, Javier Caviedes-Bucheli, Hugo Roberto Muñoz and Esteban Ulate.* Neuropeptides in Dental Pulp: The Silent Protagonists. *JOE.* Vol 34, Number 7, July 2008.
2. Bergenholtz G. *Endodoncia: diagnóstico y tratamiento de la pulpa dental.* Ed Manual Moderno. 2007
3. Bircher ME, et al. *Fisiología Oral.* UNR editora. 2009.
4. Bowles Walter R., John C. Withrow, Allen M. Lepinski, and Kenneth M. Hargreaves. Tissue Levels of Immunoreactive Substance P are Increased in Patients with Irreversible Pulpitis. *JOE.* Vol. 29, No. 4, April 2003.
5. Chang MC, Chen YJ, Tai TF, et al. Cytokine-induced prostaglandin E2 production and cyclooxygenase-2 expression in dental pulp cells: downstream calcium signalling via activation of prostaglandin EP receptor. *Int Endod J* 2006;39:819 –26.
6. Chang Yu-Chao, Shun-Fa Yang, Fu-Mei Huang, Chia-Ming Liu, Kuo-Wei Tai, and Yih-Shou Hsieh. Proinflammatory Cytokines Induce Cyclooxygenase-2 mRNA and Protein Expression in Human Pulp Cell Cultures. *JOE.* Vol. 29, No. 3, March 2003
7. Chao D, Bazyz-Asaad A, Balboni G, Xia Y. delta-, but not mu-, opioid receptor stabilizes K(+) homeostasis by reducing Ca(2+) influx in the cortex during acute hypoxia. *J Cell Physiol.* 2007 Jul;212(1):60-7.
8. Cingolani H. y Houssay A. *Fisiología humana de Houssay.* Ed El Ateneo. 7º edición. 2008
9. *Coon David, Ajay Gulati, Cameron Cowan and Jianing He.* The Role of Cyclooxygenase-2 (COX-2) in Inflammatory Bone Resorption. *JOE.* Volume 33, Number 4, April 2007
10. Dionne RA, Lepinski AM, Gordon SM, et al. Analgesic effects of peripherally administered opioids in clinical models of acute and chronic inflammation. *Clin Pharmacol Ther* 2001;70:66 –73.
11. Dionne RA, Max MB, Gordon SM, et al. The substance P receptor antagonist CP-99,994 reduces acute postoperative pain. *Clin Pharmacol Ther*; 64:562–8. 1998
12. Gómez-Román J.J., J.M. Cifrián Martínez, S. Fernández Rozas, J. Fernando Val-Bernal. Expresión hormonal y de receptores opioides en pulmón fetal y del adulto. *Arch Bronconeumol* 2002;38(8):362-6.
13. Glazebrook PA, Ramirez AN, Schild JH, et al. Potassium channels Kv1.1, Kv1.2 and Kv1.6 influence excitability of rat visceral sensory neurons. *J Physiol* 2002; 541:467– 82.
14. *Güven Günseli, Ceyhan Altun, Ömer Günhan, Taskin Gurbuz, Feridun Basak, Erman Akbulut and Zafer C. Cehreli.* Co-Expression of Cyclooxygenase-2 and Vascular Endothelial Growth Factor in Inflamed Human Pulp: An Immunohistochemical Study. *JOE.* Vol 33, No 1, January 2007.
15. Hargreaves Kenneth M, Douglass L. Jackson, Walter R. Bowles. Adrenergic Regulation of Capsaicin-sensitive Neurons in Dental Pulp. *JOE.* Vol. 29, No. 6, June 2003.
16. Harrison Selena and Pierangelo Geppetti. Substance P. *Int J Biochem Cell Biol*; 33:555–76. May 2001
17. He Jianing, Rosamond Tomlinson, David Coon, Ajay Gulati, and Cameron Cowan. Proinflammatory Cytokine Expression in Cyclooxygenase-2- deficient Primary Osteoblasts. *JOE.* Vol 33, No 11, November 2007
18. Holt Claudia I, Max O. Hutchins and Roberta Pileggi. A Real Time Quantitative PCR Analysis and Correlation of COX-1 and COX-2 Enzymes in Inflamed dental Pulp Following Administration of Three Different NSAIDs. *JOE.* Vol 31, Number 11, November 2005.
19. Ingle J. *Endodoncia.* Ed. Mc Graw Hill. 5º ed. 2002
20. Jaber L., W. D. Swaim, R. A. Dionne. Immunohistochemical Localization of  $\mu$ -Opioid Receptors in Human Dental Pulp. *JOE.* Vol. 29, NO. 2, February 2003
21. *Jalil Modaresi, Omid Dianat and Abdollah Soluti.* Effect of Pulp Inflammation on Nerve Impulse Quality with or without Anesthesia. *JOE.* Vol 34, No 4, April 2008.
22. Johnsen DC, Harshbarger J, Rymer HD. Quantitative assessment of
23. Johnsen DC. Innervation of teeth: qualitative, quantitative, and developmental assessment. *J Dent Res*;64 (special issue):555-63. 1985
24. *Karabucak Bekir, Helmut Walsch, Yi-Tai Jou, Shlomoh Simchon and Syngcuk Kim.* The Role of Endothelial Nitric Oxide in the Substance P Induced Vasodilation in Bovine Dental Pulp. *JOE.* Vol 31, No 10, October 2005.
25. *Karapanou Virginia, Duraisamy Kempuraj and Theoharis C. Theoharides.* Interleukin-8 Is Increased in Gingival Crevicular Fluid from Patients with Acute Pulpitis. *JOE.* Vol 34, No 2, February 2008
26. *Khan Asma A., Xiaoling Sun and Kenneth M. Hargreaves.* Effect of Calcium Hydroxide on Proinflammatory Cytokines and Neuropeptides. *JOE.* Vol 34, No 11, November 2008.
27. Iliana Eli, Yoram Bar-Tal, Zvi Fuss, and Alon Silberg. Effect of Intended Treatment on Anxiety and on Reaction to Electric Pulp Stimulation in Dental Patients. *JOE.* Vol. 23, No. 11, November 1997.
28. Leffingwell Clifford S., Trudy A. Meinberg, Joshua G. Wagner, Gound Tom G., David B. Marx and Richard A. Reinhardt. Pulp Responses to Precise Thermal Stimuli in Dentin-Sensitive Teeth. *JOE.* VOL. 30, NO. 6, JUNE 2004.
29. Lepinski Allen M., Kenneth M. Hargreaves, Harold E. Goodis and Walter R. Bowles. Bradykinin Levels in Dental Pulp by Microdialysis. *JOE.* Vol. 26, No. 12; 744-747. December 2000.
30. Lin Sze-Kwan, Mark Yen-Ping Kuo, Juo-Song Wang, Jih-Jong Lee, Chih-hiang Wang, Shen Huang, Chia-Tung Shun and Chi-Yuan Hong. Differential Regulation of Interleukin-6 and Inducible Cyclooxygenase Gene Expression by Cytokines Through Prostaglandin-Dependent and -Independent Mechanisms in Human Dental Pulp Fibroblasts. *JOE.* Vol. 28, No. 3, March 2002
31. Liu L, Simon SA. Modulation of IA currents by capsaicin in rat trigeminal ganglion neurons. *J Neurophysiol* 2003; 89:1387–1401.
32. Matsushima K, Ohbayashi E, Takeuchi H, Hosoya S, Abiko Y, Yamazaki M. Stimulation of interleukin-6 production in human dental pulp cells by peptidoglycans from *Lactobacillus casei*. *J Endodon* 1998;24:252–5.

33. Mian Iqbal, Sara Kim and Frank Yoon. An Investigation Into Differential Diagnosis of Pulp and Periapical Pain: A PennEndo Database Study. *JOE*. Vol 33, No 5, May 2007.
34. Nakanishi Tadashi, Hirotohi Shimizu, Yoshitaka Hosokawa and Takashi Matsuo. An Immunohistological Study on Cyclooxygenase-2 in Human Dental Pulp. *JOE*. Vol. 27, No. 6, June 2001
35. Narhi M. Functional characteristics of sensory nerve fibers of the pulp. Dentin sensitivity. A review. *J B~ Buccale*,13:75-96 1985
36. Nup Caroline, Paul Rosenberg, Harald Linke, Patricia Tordik. Quantitation of Catecholamines in Inflamed Human Dental Pulp by High-Performance Liquid Chromatography. *JOE*. Vol. 27, No. 2, February 2001
37. Ricarte José Martínez, Vicente Faus Matoses, Vicente José Faus Llácer, Antonio Juan Flichy Fernández , Bibiana Mateos Moreno Dentinal sensitivity: Concept and methodology for its objective evaluation. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2008 Mar;13(3):E201-6.
38. Rie Miyamoto, Masayuki Tokuda, Tetsuya Sakuta, Shigetaka Nagaoka and Mitsuo Torii. Expression and Characterization of Vanilloid Receptor Subtype 1 in Human Dental Pulp Cell Cultures. *JOE*. Vol 31, No 9, September 2005.
39. Rutz J. Carson, John F. Hatton, Charles Hildebolt, Jason E. Wells, and Kevin C. Rowland. Localized Increases in Corticotropin-releasing Factor Receptors in Pulp after Dental Injury. *JOE* — Volume 33, Number 11, November 2007
40. Shimauchi Hidetoshi, Shin-ichi Takayama, Makiko Narikawa-Kiji, Yoshio Shimabukuro and Hiroshi Okada. Production of Interleukin-8 and Nitric Oxide in Human Periapical Lesions. *JOE*. Vol. 27, No. 12. December 2001.
41. Silverthorn Dee U. *Fisiología humana, un enfoque integrado*. Médica Panamericana. 4º edición. Bs As. 2008.
42. Spoto Giuseppe, Massimiliano Fioroni, Corrado Rubini, Domenico Tripodi, Giuseppe Perinetti and Adriano Piattelli. Aspartate Aminotransferase Activity in Human Healthy and Inflamed Dental Pulps. *JOE*. Vol. 27, No. 6, June 2001.
43. Spoto Giuseppe, Massimiliano Fioroni, Corrado Rubini, Domenico Tripodi, Mauro Di Stilio and Adriano Piattelli. Alkaline Phosphatase Activity in Normal and Inflamed Dental Pulps. *JOE*. Vol. 27, No. 3, March 2001.
44. Trowbridge Henry O. Intradental Sensory Units: Physiological and Clinical Aspects. *Journal Of Endodontics*. Vol. 11, No. 11, November 1985.
45. Trowbridge Henry O. Review of Dental Pain Histology and Physiology. *Journal Of Endodontics*. Vol 12, No 10, October 1986.
46. Tulay Yucel-lindberg, Arri Ahola, Jan Carlstedt-duke and Thomas Mod'eer Induction of cytosolic phospholipase a2 mrna expression by interleukin-1b and tumor necrosis factor a in human gingival fibroblasts. 10360-3997/00/0600-0207 18.00/0 □ 2000 Plenum Publishing Corporation.
47. Warren Curt A., LeePeng Mok, Sharon Gordon, Ashraf F. Fouad and Michael S. Gold . Quantification of Neural Protein in Extirpated Tooth Pulp. *JOE*. Vol 34; Issue 1; January 2008.
48. Wells Jason E. Kv1.4 Subunit Expression is Decreased in Neurons of Painful Human Pulp. *JOE* Vol 33, No 7, July 2007
49. Wells Jason E., Val Bingham, Kevin C. Rowland and John Hatton. Expression of Nav1.9 Channels in Human Dental Pulp and Trigeminal Ganglion. *JOE*. Vol 33, No 10, October 2007.
50. Wurm Cathy, Jennelle Durnett Richardson, Walter Bowles and Kenneth M. Hargreaves. Evaluation of Functional GABA<sub>A</sub> Receptors in Dental Pulp. *JOE*. VOL. 27, No. 10, October 2001.
51. Yun Sook Kim, Young Jae Kim, Sang Kyoo Paik, Yi Sul Cho, Tae Geon Kwon, Dong Kuk Ahn, Sung Kyo Kim, Atsushi Yoshida and Yong Chul Bae. Expression of Metabotropic Glutamate Receptor mGluR5 in Human Dental Pulp. *JOE*. Vol 35, No 5, May 2009.