

**PSICOFARMACS COM A FACTOR
CARIOGENIC EN LA RATA. PREVENCIO
AMB FLUOR SISTEMIC**

JORDI MARTINEZ I GOMIS



UNIVERSITAT DE BARCELONA

Bil·liu
Àrea de Ciències de la Salut
CAMPUS DE BELLVITGE

UNIVERSITAT DE BARCELONA

FACULTAT D'ODONTOLOGIA

*PSICOFARMACS COM A FACTOR
CARIOGENIC EN LA RATA. PREVENCIO
AMB FLUOR SISTEMIC*

TREBALL DE FI DE LLICENCIATURA

JORDI MARTINEZ I GOMIS

L'HOSPITALET, 1991



UNIVERSITAT DE BARCELONA

Facultat d'Odontologia

Pavelló de Govern
c/. Feixa Llarga, s/n - Hospital de Bellvitge
08907 L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona)

Unitat de Farmacologia

Sílvia SANCHEZ i GONZALEZ, Professora Titular de Farmacologia i directora del treball de fi de llicenciatura presentat per Jordi Martínez i Gomis

CERTIFICA que el treball de fi de llicenciatura titulat "Psicofàrmacs com a factor cariogènic en la rata. Prevenció amb fluor sistèmic" presentat per l'alumne Jordi Martínez i Gomis compleix els requisits necessaris per a procedir a la seva defensa.

I perquè així consti signo el present certificat a l'Hospitalet de Llobregat a 17 de juliol de mil noucents noranta-u.

UNIVERSITAT DE BARCELONA

Facultat d'Odontologia

Unitat de Farmacologia

Sílvia Sánchez

Prof. Titular de Farmacologia

Aquest treball ha estat possible gràcies a la beca que em va concedir la CIRIT com a ajut a projectes d'iniciació a la recerca per a joves llicenciats.

Agraeixo profundament la col.laboració de tot el personal de la Unitat de Farmacologia de la Facultat d'Odontologia, en especial a qui m'ha dirigit la tesina, la Dra. Sànchez. També a la meua companya Mariona qui ha estat peça indispensable per a l'elaboració de les dades estadístiques.

INDEX

A/ INTRODUCCIO	3
1-FACTORS DE LA CARIES DENTAL EN HUMANS	4
1.1 Individuals	5
1.2 Bacterians	7
1.3. Dietètics	8
2-SALIVA HUMANA	11
2.1 Funcions	11
2.2 Situacions de xerostomia	12
2.2.1 Tractament de la disminució de secreció salival	14
3-RELACIO FARMACS-CARIES DENTAL	17
3.1 Xerostomia	17
3.2 Tractament de la xerostomia induida per fàrmacs	19
3.3 Característiques farmacològiques dels fàrmacs de l'estudi	20
3.3.1 Haloperidol (Haloperidol [®])	20
3.3.1.1 Característiques farmacocinètiques	20
3.3.1.2 Mecanisme d'acció	21
3.3.1.3 Indicacions terapèutiques	23
3.3.1.4 Efectes secundaris	23
3.3.2 Clorimipramina (Anafranil [®])	24
3.3.2.1 Característiques farmacocinètiques	24
3.3.2.2 Mecanisme d'acció	25
3.3.2.3 Indicacions terapèutiques ...	25
3.3.2.4 Efectes secundaris	26
4-FLUOR COM A PREVENCIO	28
4.1 Mecanisme d'acció	28
4.2 Prevenció amb fluor en adults	29

5-CARIES EN ANIMALS D'EXPERIMENTACIO	30
5.1 INTRODUCCIO	30
5.2 CARACTERISTIQUES DENTALS DE LA RATA	33
5.2.1 Microestructura	38
5.3 CARACTERISTIQUES BACTERIANES	43
5.3.1 Factors d'enriquiment en la cavitat oral	44
5.3.2 Estreptococ mutans	47
5.3.3 Factors microbians en la càries ...	49
5.4 CARACTERISTIQUES DE LA SALIVA	54
5.4.1 Introducció	54
5.4.2 Relació saliva-esmalt	55
5.4.3 Saliva i càries	63
5.5 DIETA PROMOTORA DE CARIES	65
5.5.1 Tipus de dieta	68
5.6 EFECTE DEL FLUOR EN LA RATA	70
5.7 DISSENY D'UN ESTUDI DE CARIES EXPERIMENTAL EN LA RATA	73
5.7.1 Protocols experimentals	75
5.8 QUANTIFICACIO DE LA CARIES EN LA RATA	85
5.8.1 Observacions generals	86
5.8.2 Detalls específics d'alguns procediments habituals	90
B/ JUSTIFICACIO DE L'ESTUDI	98
C/ OBJECTIUS	101
D/ MATERIALS I METODES	103
E/ RESULTATS	112
F/ DISCUSSIO	155
G/ CONCLUSIONS	159
H/ BIBLIOGRAFIA	162

I N T R O D U C C I O

1 FACTORS CAUSANTS DE LA CARIES DENTAL EN HUMANS

La càries dental és una malaltia multifactorial en la que existeix la interacció de tres factors principals: l'hoste (particularment la saliva i les dents), la microflora, i el substrate (la dieta). A més d'aquests tres factors, caldrà tenir en compte un més, el temps, que s'haurà de considerar en tota exposició referent a l'etiologia de la càries (Vegeu figura 1).

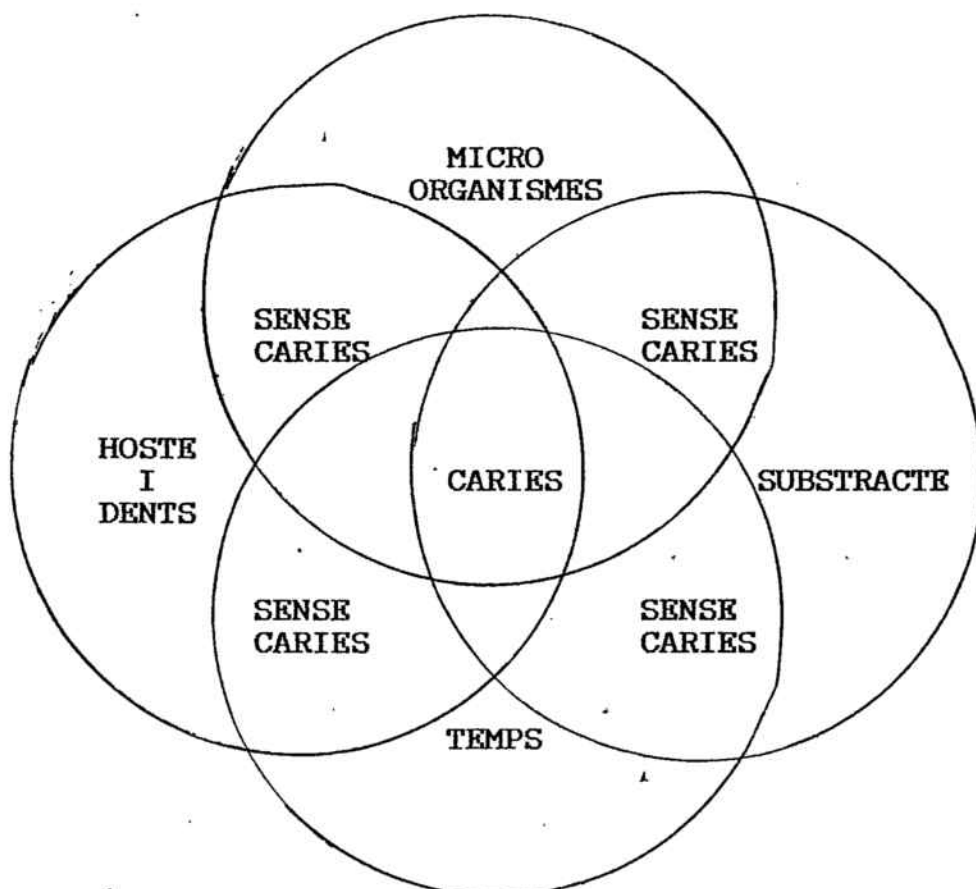


Figura 1. Els quatre cercles representen gràficament els paràmetres relacionats amb la càries. Els quatre factors han d'actuar simultàniament per a que es desenvolupi càries

Perquè es formi la càries és necessari que les condicions de cada paràmetre siguin favorables. És a dir, perquè hi hagi càries cal un hoste susceptible, una flora oral cariogènica, i un substrate apropiat que hi haurà de ser present durant un període determinat.

Al contrari, la prevenció de la càries es basa en els intents per a (1) augmentar la resistència de l'hoste (fluoroteràpia, segellats de fissures, immunització), (2) reduir el nombre de microorganismes en contacte amb la dent (control de la placa), (3) modificar el substrate mitjançant la selecció dels productes alimenticis, i (4) reduir el temps que romangui el substrate a la boca mitjançant una limitació en la freqüència en que s'ingereixen aliments¹.

1.1 FACTORS INDIVIDUALS;

Hi ha factors genètics que determinen una susceptibilitat individual diferent davant la cariogènesi. Això s'ha demostrat mitjançant treballs d'investigació en animals, estudis en famílies, i, particularment recerques en bessons homocigòtics. Aquests factors es manifesten en:

a) La composició i l'estructura de l'esmalt dentari, en la presència o l'absència de fissures i de cavitats en la seva superfície, en la permeabilitat, contingut de fluor

seva superfície, en la permeabilitat, contingut de fluor i altres oligoelements, presència de qualsevol displàgia, i en el disseny del seu trabeculat.

b) La composició de la saliva, (en especial el seu contingut en calci, fosfats, fluor, glucoproteïnes, factors aglutinants, contingut bacterià), la seva activitat esmorteïdora i el seu pH, la presència de certs enzims (com el lisozim) en major o menor concentració, la resposta immunitària dels limfòcits B en anticossos secretors (IgA) davant els bacteris cariògens i davant la glucosil-transferasa, etc...

c) El disseny arquitectònic i la disposició de les peces en l'arcada dentària, i la presència o l'absència de maloclusions, tipus de maloclusions, presència d'àrees de dipòsit de la placa bacteriana.

A més d'aquests factors de tipus genètic, s'han de considerar una sèrie de factors adquirits, com les malalties cròniques, les radiacions ionitzants, els traumes psíquics, etc., i en les dones, l'embaràs. No obstant això, la importància d'aquests factors adquirits és molt menor que la dels esmentats abans.

Les diferències racials van ésser al·legades en certes èpoques i es continuen esmentant amb certa regularitat,

malgrat que en quasi tots els casos s'ha pogut demostrar que eren degudes fonamentalment a factors exògens com ara la dieta, i primordialment a les diferències en la ingesta de sacarosa i de fluor.

1.2 FACTORS BACTERIANS

El procés de la càries tindrà lloc o no en funció de si la flora de la cavitat oral és o no cariogènica, de la densitat o concentració d'aquesta flora, de les interaccions, de l'activitat metabòlica (potencial àcid i síntesi de polisacàrids).

En el procés cariogen intervenen fonamentalment dos grups de bacteris: els estreptococs i els lactobacils. Aparentment l'inici del procés de formació de la placa dentària (element inicial de la càries) depèn de l'activitat fermentativa d'algunes soques d'*Streptococcus mutans* sobre els sucres dipositats a la superfície de l'esmalt dentari i potser també (encara que aquest punt és molt discutit) per la seva acció proteolítica sobre l'esmalt. Certs estudis semblen indicar que les soques cariògenes d'*Streptococcus mutans* serien només aquelles infectades per un provirus. També hi intervindrien més endavant altres bacteris com l'*Streptococcus sanguis* i altres estreptococs. La importància dels lactobacils en el procés cariogen és actualment motiu d'estudi; s'ha pogut demostrar que hi ha una relació directa entre el

desenvolupament de la càries dental i el nombre de lactobacils existents en la cavitat bucal. El fet que el procés inicial de formació de la placa dentària depengui de l'activitat del *S. mutans* és important perquè obre la possibilitat de preparar una vacuna efectiva contra aquestes soques bacterianes cariògenes.

1.3 FACTORS DIETETICS

La placa juga un paper molt important en la formació de la càries dental. Aquesta formació de la placa dependrà del tipus d'aliment (sacarosa, altres sucres, altres carbohidrats), l'adhesivitat, i també de la freqüència d'ingesta. La presència d'una quantitat excessiva de sucres en la dieta afavoreix la formació de la placa dentària i del procés cariogen. Aquests sucres són fermentats per una sèrie d'enzims bacterians i es produeix, per una part, una sèrie de metabòlits àcids (àcids làctic, butíric, acètic) que ataquen directament l'esmalt dentari; descalcificant-lo i, per altra part, gràcies a l'acció bacteriana es produeixen alguns metabòlits com l'àcid glucònic i levònic que es polimeritzen formant respectivament dextrà i levà (principalment el primer). El dextrà és una substància insoluble, viscosa i adherent, i contribueix a la formació de la placa dentària a la superfície de l'esmalt. A més del dextrà, la placa dentària està composta per mucina, bacteris, residus alimentaris,

cèl·lules epitelials descamades i macròfags. La placa protegeix els bacteris cariògens de l'agressió dels leucòcits, dels anticossos específics, del lisozim, de l'arrossegament mecànic de la saliva i fins i tot de la neteja mecànica, i perpetua el procés cariogen.

S'ha pogut demostrar que els sucres consumits en preparacions més adherents són més cariògens que aquells que es presenten de forma menys adhesiva i que es dissolen i es degluteixen amb major rapidesa. Així, els caramels toffees produeixen un nombre significativament més elevat de càries dentàries que les xocolates, donat que aquestes no s'adhereixen tan intensament a l'esmalt dentari, es dissolen per la saliva i són deglutides amb major facilitat.

En el procés cariogen també influeix el contingut de fluor, altres oligoelements, i fosfats de la dieta així com la textura dels aliments.

Els dèficits de les vitamines A, D i C simultàniament amb els d'algunes sals minerals (calci, fosfats) poden traduir-se en una mineralització imperfecta de l'esmalt i de la dentina, i en resulta una major susceptibilitat a la càries dental, però això té escassa repercussió en els països socio-econòmicament més avançats. No obstant això, en els països en desenvolupament aquests dèficits són un

factor a considerar en la notable incidència d'hipoplàsia lineal de les incisives temporals, i explicarien el retard en la caiguda de les dents temporals i l'erupció retardada de les dents permanents. Això va succeir com a conseqüència de les restriccions alimentàries produïdes durant la Segona Guerra Mundial a Noruega i a d'altres països europeus, encara que, paradoxalment, la incidència de càries va disminuir en aquests països durant aquest període per la disminució dràstica del consum de sacarosa^{2,3}.

2-SALIVA HUMANA

La relació entre la saliva i la malaltia oral tal com la càries ha estat demostrada i reconeguda des de fa molts anys. Hill (1972) va descriure un cas d'una noia de 12 anys que va rebre un tractament quirúrgic d'un carcinoma mucoepidermoide de la glàndula paròtida dreta i un allargament del nòdul limfoide submentonià. Va quedar-se només amb una glàndula salivar major, la paròtida esquerra. Dos anys després de l'operació, es va diagnosticar una càries rampant amb un patró inusual: A la dreta, la càries era considerablement extensa afectant els quadrant superior i inferior; a l'esquerra, només es va trobar petites cavitats⁴.

2.1 FUNCIONS DE LA SALIVA:

La saliva té diverses funcions de les que destaquen la digestió i degustació, excreció, equilibri aquós i protecció. Aquesta darrera és la més important en relació a la càries dental. La saliva realitza moltes funcions protectores importants. No només neutralitza els canvis àcids extrems de la cavitat bucal sinó també els aliments àcids i els àcids produïts per la placa bacteriana. Els enzims antibacterians i les substàncies com el lisozim,

S-IgA, lactoperoxidasa i lactoferrina, poden ser importants com determinants de l'ecologia bacteriana bucal. De gran importància és, també, la neteja física de la saliva en forma de rentat, dilució i desallotjament de restes alimentaris i bacteris de la cavitat bucal. La concentració de Ca^{2+} i PO_4^{3-} constitueix un mecanisme de defensa natural important per a protegir les dents contra la dissolució i permetre la remineralització de l'esmalte lleugerament gravat. Les secrecions mucinoses són importants per a protegir les mucoses bucals de la deshidratació^{5,6}.

2.2 SITUACIONS DE XEROSTOMIA.

La xerostomia pot ser la conseqüència d'una varietat de diferents patologies que es presenten en l'home, com les següents:

a) La sarcoidosi pot abarcar funcions reduïdes de les glàndules salivals.

b) La síndrome de Sjögren consisteix en xerostomia, xeroftàlmia i una malaltia del teixit connectiu. Aquesta síndrome inclou, algunes vegades, la malaltia de Mikulicz.

c) Si en l'aplicació d'una radioteràpia de cap i coll les glàndules estan dins del raig primari, això pot provocar

la xerostomia, degut a que aquestes glàndules pateixen atrofia, fibrosi i una reducció aguda en la secreció.

d) L'extracció quirúrgica de les glàndules salivals deguda a la presència de neoplàsies pot ocasionar una xerostomia localitzada.

e) L'administració crònica de medicaments anticolinèrgics o parasimpaticolítics pot produir manifestacions clíniques de xerostomia.

f) És freqüent que pacients amb diabetes mellitus, es queixin de sequedat de boca.

g) Els pacients que pateixen la malaltia de Parkinson tenen un reduït fluxe salival i en algunes ocasions aquests pacients babeixen, degut probablement al fet que no poden deglutir de forma normal.

h) En casos molt concrets la xerostomia pot ser deguda a l'absència o a malformacions congènites de les glàndules salivals.

i) Les infeccions virals agudes d'àrees que inclouen les glàndules salivals donen com a resultat la xerostomia temporal.

j) Ansietat, tensió mental i depressió pot disminuir en forma temporal el fluxe salival.

En algunes de les patologies abans esmentades, la disminució del fluxe salival es va demostrar quantitativament, mentre que en altres és només una impressió clínica. S'ha reportat augments en la incidència de la càries associada amb xerostomia en casos que presenten la síndrome de Sjögren, i també després de seguir un tractament perllongat de medicació amb fàrmacs depressors del fluxe salival. La càries rampant ha estat ben documentada en molts pacients sotmesos a radioteràpia de les glàndules salivals, independentment de si les dents es trobaven dins o fora del camp d'irradiació. En aquests casos esmentats la càries és atípica: freqüentment la lesió ataca l'àrea cervical, abarca el ciment i la dentina i progressa internament fins a tallar la corona. Algunes vegades té lloc un ràpid desgast de les superfícies incissal i oclusal amb o sense lesions cervicals¹.

2.2.1. TRACTAMENT DE LA DISMINUCIO DE LA SECRECIO SALIVAL

Un índex baix de secreció salival i una baixa capacitat tamponadora pot implicar un augment de risc de càries. Pertant, és important canviar les condicions salivals. Hi ha, però, situacions en que estan limitades les vies per les quals es pot influenciar l'índex de secreció salival.

Hi ha altres situacions en que unes simples mesures poden tenir efecte. Un augment de l'índex de secreció salival està generalment acompanyat d'un increment de la capacitat tamponadora.

Mesures

a) Intentar trobar la causa del baix índex de secreció salival. Si és necessari, cal contactar amb el metge que porta el pacient. Si el pacient està prenent fàrmacs que tinguin com efecte secundari la reducció de l'índex de secreció salival, cal preguntar al metge si és factible una medicació alternativa. En el cas de que la causa de disminució de l'índex de secreció salivar no s'hagi pogut diagnosticar cal referir al metge per a que faci anàlisis i exploracions radiogràfiques. Si és possible, hauria de ser remeiada la causa de disminució de l'índex de secreció salivar.

b) Recomana una dieta que requereixi mastegar i que tingui un alt contingut en proteïnes i vegetals. En els casos que tinguin un baix índex de secreció salivar caldrà recórrer, si és possible, a l'efecte protector de fluor tòpic. En qualsevol cas, cal remarcar la importància d'una higiene oral rigurosa. Persones amb una reducció de l'índex de secreció salivar sovint comencen a prendre espontàniament caramels que contenen sucre. Des del punt de vista de la càries això pot desencadenar

desastroses conseqüències. A més els preparats endolçats que contenen sorbitol augmenta el risc de càries, ja que tant el lactobacil com l'estreptococ mutans fermenten aquest alcohol, i aquests microorganismes mostren un augment proporcional quan l'índex de secreció salival es troba reduït.

c) Si el fonament no orgànic de reducció de l'índex de secreció salival no s'ha trobat, es poden usar els següents mètodes; mastegar pastilles de parafina, prendre tablettes de fosfat de calci, càpsules de nicotinamida.

d) Si no s'ha pogut augmentar l'índex de secreció salival, caldrà intensificar les següents mesures preventives convencionals; control rigorós de la placa, aplicació de fluor tòpic, anàlisi de la microflora, i si és necessari mesures antimicrobianes.

e) Per augmentar el confort a les situacions de xerostomia es pot usar saliva artificial⁷.

3-RELACIO FARMACS-CARIES

Molts medicaments tenen com efecte secundari l'aparició de sequedat de boca i, la medicació perllongada amb aquests fàrmacs, pot donar com a resultat un quadre de càries rampant. Bahn va preparar una llista que inclou més de 250 medicaments amb potencial xerostòmic, incloent anticolinèrgics, antihistamínics, fàrmacs antiparkinsonians, antiemètics, analgèsics narcòtics, sedants hipnòtics no barbitúrics, antidepressius tricíclics i molts dels fàrmacs psicotròps. Els ansiolítics s'usen amb freqüència durant llargs períodes en algunes malalties psíquiques amb l'objectiu de reduir l'ansietat, tensió i agitació pròpies de les esmentades afeccions. Quasi la meitat dels medicaments que usen els psiquiatres són ansiolítics.

3.1. Xerostomia:

Aquest problema apareix concretament en pacients tractats amb psicofàrmacs com el liti, els antidepressius tricíclics i alguns antipsicòtics. Els antidepressius tricíclics causen una marcada disminució de la secreció salival durant la primera setmana de la teràpia, però aquesta secreció millora gradualment. Diversos factors poden estar implicats en la càries dental induïda pels antidepressius tricíclics, com per exemple la disminució

de l'índex normal del fluxe salival originada per la pròpia malaltia. Existeix una relació directa entre el fluxe salival i la incidència de càries. Degut a la sequedat de boca, aquests malalts poden tenir tendència a menjar lllaminadures per intentar millorar aquesta situació desagradable. Això pot contribuir a augmentar la destrucció de les dents.

Els antidepressius tricíclics s'utilitzen algunes vegades en nens pel tractament de l'enuresi. Un recent estudi ens mostra que nens que reben aquest tractament tenen també una alta incidència de càries dental. L'activitat de la càries només queda augmentada si el període de tractament és més llarg d'un mes. Aquests autors suggereixen que la hiposecreció de saliva induïda per fàrmacs és la principal causa de l'augment de la càries dental. En qualsevol cas, això també suggereix que el nen enurètic es desperta més sovint durant la nit i sovint pren alguna beguda o algun menjar que conté sucrosa. No ens pot sorprendre que un nen enurètic que no rebi tractament amb antidepressius tingui una més alta incidència de càries que el nen normal. Això suggeriria als metges que prescriuen els antidepressius tricíclics quins nens caldria enviar-los al dentista per extremer les mesures preventives de càries i per iniciar el tractament amb antidepressius.

3.2 TRACTAMENT DE LA XEROSTOMIA INDUIDA PER FARMACS

A més de provocar una sensació més o menys incòmoda de sequedat dels teixits de la cavitat oral, la xerostomia pot causar molts altres problemes. El normal moviment dels llavis i de la llengua queden reduïts, això pot comportar dificultats masticatòries, defecte en la parla i dificultats en la deglució. Alguns pacients trobaran problemes amb l'ús de les pròtesis, i això no és gens menyspreable. La boca seca també predisposa al pacient a la candidiasi oral, i si les dents encara hi són presents, aquests poden ser subjecte d'una progressiva destrucció per càries dental. Les membranes mucoses poden esdevenir doloroses, vermelles, i inflamades i poden patir la infecció de candidiasi en absència de la protecció de la saliva.

El tractament proporciona una mica d'alleugeriment. Es pot recórrer a prendre freqüents glops d'aigua com a substitut de la saliva. La saliva artificial DPF proporciona un fluid lleugerament viscos i inert. Normalment requereixen 5 ml fins a un màxim de 20 ml diàriament. El contingut del tipus de saliva artificial DPF és el següent:

Clorur sòdic	100 mg
Hipromel·losa "4500"	1.3 g
Solució de clorur de Benzalconi	0.02 ml
Sacarina sòdica	10 mg
Timol	10 mg
Oli de menta	0.02 ml
Oli de menta verda	0.03 ml
Solució d'amaranth	0.1 ml
Aigua q.s.p.	100 ml

3.3 CARACTERÍSTIQUES FARMACOLÒGIQUES DELS FARMACS DE L'ESTUDI

3.3.1 HALOPERIDOL

3.3.1.1 Característiques farmacocinètiques

Té un t_{max} (temps que necessita per assolir la concentració plasmàtica màxima) de 3-6 hores. El percentatge de la biodisponibilitat sistèmica és desconegut. El volum de distribució és de 20-30 l/Kg. El percentatge d'unió a proteïnes plasmàtiques és desconegut. Possiblement atravesa la placenta. Té una semivida de 12-22 hores⁹. La dosi oral habitual és de 12-18 mg/ dia. La dosi intramuscular és de 2.5 a 5 mg. La potència antipsicòtica, l'acció antiemètica i els efectes piramidals són abundants. Els efectes sedants i

hipotensors són escassos.

3.3.1.2 Mecanisme d'acció

a) Acció dopaminèrgica; Dades experimentals de tipus neurofarmacològic, electrofisiològic i neuroquímic coincideixen en assenyalar que els neurolèptics bloquegen els receptors dopaminèrgics presents en aquells nuclis i àrees del Sistema Nerviós Central que reben la innervació pròpia de les vies dopaminèrgiques. L'extensió d'aquest bloqueig de neurolèptics a les diverses vies dopaminèrgiques es veu propiciada per la seva capacitat de provocar una síndrome parkinsoniana (via nigro-estriada), i augment de la concentració de prolactina (via tubero-hipofisària). Actualment es proposa que l'acció neurolèptica i antipsicòtica és conseqüència fonamental del bloqueig dels receptors D_2 (dopaminèrgics).

2. Altres accions farmacològiques; L'haloperidol, juntament amb la resta de fàrmacs antipsicòtics també bloquegen els receptors muscarínics, adrenèrgics α_1 i histaminèrgics, inhibint, d'aquesta manera, la funció parasimpàtica, disminuint la pressió arterial i induint sedació, respectivament. L'activitat antiemètica no va lligada a l'activitat antipsicòtica perquè hi ha membres de les famílies de neurolèptics que són antiemètics però no tenen activitat antipsicòtica. L'acció antiemètica és

deguda principalment a la depressió de la zona gatell quimorreceptora de l'àrea postrema. Poden modificar la respiració quan s'administren parenteralment, fent-la més lenta i profunda. En funció de les dosis arriben a deprimir el centre vasomotor, tant de forma directa com la seva resposta reflexa a l'estímul en altres estructures nervioses, centrals o perifèriques; amb això s'aconsegueix una bona estabilitat circulatoria. En relació als efectes norendocrines modifiquen principalment les funcions de relació hipotàlem-hipofisària; 1. Augmenten la secreció i alliberament de prolactina. 2. Produeix amenorrees en les dones per reduir la secreció de les gonadotropines FSH i LH. 3. Arriben a inhibir la secreció de l'hormona del creixement. 4. El tractament crònic indueix un increment en els nivells de l'opiàci endogen met-enkefalina a nivell de l'estriat, així com un augment de beta-endorfina en el plasma. 5. Ocasionalment alguns neuroleptics indueixen un quadre que suggereix secreció augmentada d'hormona antidiurètica, amb hiponatrèmia, hipoosmolaritat del sèrum i una molt elevada osmolaritat en orina sense símptomes de deshidratació. 6. Amb freqüència els malalts tractats amb neuroleptics augmenten de pes, tant per augment d'apetit com per una possible reducció de l'activitat física.

3.3.1.3 Indicacions terapèutiques

La principal indicació per a l'ús d'aquests fàrmacs són les psicosis. La farmacoteràpia antipsicòtica és el tractament més eficaç en la fase aguda inicial de l'esquizofrènia i dels trastorns afins a ella. També són molt útils a vegades en la prevenció de les recidives dels trastorns esquizofrènics aguts. La seva eficàcia és menor en la fase crònica de l'esquizofrènia, sobretot quan predominen símptomes negatius com l'anèrgia o disminució de la motivació. Aquests fàrmacs s'usen també en el tractament d'altres psicosis, com la mania i la paranoia.

3.3.1.4 Efectes secundaris

Els efectes secundaris extrapiramidals dels antipsicòtics es divideixen en efectes parkinsonians, reaccions distòniques, acatísia i discinèsia tardana. Els efectes parkinsonians apareixen a vegades en les dues o tres primeres setmanes del tractament en forma de disminució o enlentiment dels moviments voluntaris acompanyat d'inexpressivitat facial, tremolors en repòs i disminució dels moviments recíprocs dels braços al caminar. La gravetat de la síndrome parkinsoniana disminueix si es redueix la dosi de l'antipsicòtic o si s'hi afageix un fàrmac anticolinèrgic-antiparkinsonià. Altres efectes secundaris dels antipsicòtics són hipotensió ortostàtica, bloqueig muscarínic i hiperprolactinèmia. Les reaccions

d'hipersensibilitat enfront als fàrmacs antipsicòtics comprenen icterícia obstructiva i discràsies sanguínies (leucopènia, leucocitosi, i eosinofília).

3.3.2 CLORIMIPRAMINA

La clorimipramina és un fàrmac derivat de la dibenzoazepina dins del grup dels antidepressius tricíclics de primera generació.

3.3.2.1 Característiques farmacocinètiques

Els antidepressius tricíclics, en general, són fàrmacs molt liposolubles que s'absorbeixen molt bé en el tub digestiu però que estan sotmesos a un intens primer pas, pel que la biodisponibilitat és més aviat baixa; la biodisponibilitat de la clorimipramina és de 40-60 %. Es fixen amb intensitat a proteïnes plasmàtiques (91 % la clorimipramina) i pateixen abundants processos de metabolització ; són freqüents les reaccions de desmetilació que originen metabòlits actius, així com de conjugació i d'alteració dels nuclis aromàtics. Degut a l'elevada liposolubilitat i l'extensa fixació a proteïnes tissulars, presenten un volum de distribució elevat. La combinació del gran volum de distribució amb l'extensa metabolització origina una vida mitja d'eliminació amb valors migs que permeten administrar el fàrmac 1-2 vegades al dia; per les mateixes raons, existeixen grans variacions interindividuals en els nivells plasmàtics

estables que s'assoleixen amb una mateixa dosi. Passen la barrera placentària i a la llet, a on s'assoleixen concentracions superiors a les de la sang materna. La clorimipramina té una vida mitja de 17-28 hores, un rang de dosi/dia de 50-150 mg.

3.3.2.2 Mecanisme d'acció

Els resultats bioquímics inicials amb imipramina i altres tricíclics van mostrar la seva capacitat d'inhibir la recaptació de noradrenalina i 5-hidroxi-triptamina tant en els sistemes centrals (cervell) com perifèrics (cor i plaquetes). Pertant, la seva acció terapèutica seria el resultat de l'increment d'aquestes monoamines en l'espai sinàptic i de la major activació dels seus respectius receptors.

3.3.2.3 Indicacions terapèutiques

Es defineix la síndrome depressiva com un estat en el que es combinen de manera variable en intensitat i temps, sentiments de tristesa, desesperança, retard psicomotor o agitació, abatiment, desinterés, idees de suïcidi, insomni, pèrdua d'apetit i de desig sexual. Es una malaltia cruel perquè no només produeix intens patiment sinó que a més amaga les raons i el desig de superar-ho. El malalt depressiu manté una concepció personal distorsionada, amb una visió negativa triple: d'ell mateix, del món que el rodeja i del futur. Des de la

perspectiva de la biologia psiquiàtrica i acceptant d'entrada la incapacitat actual per presentar una explicació convincent de la patogènia de la depressió, cal acceptar que, com en el cas de la esquizofrènia, ha estat l'anàlisi de les accions dels fàrmacs el que ha marcat l'evolució de les hipòtesis patogenètiques. Donat que la deplecció de monoamines cerebrals amb reserpina desencadena a vegades una síndrome depressiva, i que l'increment de l'activitat monoaminèrgica és un dels mecanismes proposats dels fàrmacs antidepressius (tricíclics, inhibidors de la MAO) es va pensar en considerar la depressió com el resultat d'una insuficiència funcional en els sistemes neuroquímics cerebrals, particularment els serotoninèrgics (5-HT) i noradrenèrgics (NA). Millor que definir la depressió com resultat d'un augment o una disminució permanent en l'activitat d'un o altre sistema neuroquímic, serà preferible considerar-la com el resultat d'una insuficiència relativa de la seva regulació, o disregulació.

3.3.2.4 Reaccions adverses i interaccions

Són abundants i relativament freqüents, el que exigeix una bona vigilància; afortunadament les més freqüents són de caràcter lleu. Les reaccions adverses en el sistema cardiovascular són la hipotensió ortostàtica, palpitations i taquicàrdia. La hipotensió ortostàtica

apareix sobretot al començament del tractament i en persones d'edat avançada. També pot manifestar trastorns d'arrítmia. Les reaccions adverses del tipus anticolinèrgic destaquen la sequedat de boca, sudoració, tremolors, vertígens, estrenyiment, íleum paralític, retenció urinària, congestió nasal, trastorns d'acomodació provocant visió borrosa, glaucoma. Tots aquests trastorns estan en funció del grau del bloqueig, edat i susceptibilitat del pacient. Els de caràcter neurològic, s'ha descrit una síndrome de crisis convulsives provocada pels antidepressius que, en general, redueixen el llindar de convulsions, pel que cal vigilar especialment en pacients susceptibles. La sedació és molt freqüent, encara que s'hi sol desenvolupar tolerància. Pot aparèixer una síndrome anticolinèrgica central amb confusió, desorientació, il·lusió i al·lucinacions. També poden provocar augment de pes, hepatitis al·lèrgiques, erupcions dèrmiques i reaccions de fotosensibilitat^{9,10}.

4-FLUOR COM A PREVENCIO

4.1 MECANISMES D'ACCIO

a) El fluorur disminueix la solubilitat de l'esmalt i de la dentina enfront els àcids; té el mateix efecte en una peça endodonciada. Els ions fluor poden substituir els ions OH^- en l'hidroxiapatita; aquesta reacció disminueix la solubilitat.

b) El fluor augmenta la tendència a remineralitzar les lesions de càries incipients d'esmalt i dentina. En la mateixa concentració de calci i fosfat i amb el mateix pH, la tendència de reprecipitar el fosfat càlcic en la superfície de la dent augmenta si el fluor hi és present.

c) El fluor disminueix la tensió superficial de la dent. Com a conseqüència, disminueix la facilitat de que s'adhereixi els microorganismes en la dent.

d) EL fluor té un efecte antienzimàtic i antimicrobià. A altes concentracions una solució de fluor pot tenir un efecte bactericida. L'efecte antienzimàtic es pot observar de la següent manera; després de glopejar fluor, es troba un concentrat de fluor en la placa bacteriana, aleshores s'observa una reducció en la producció d'àcid per part de la placa bacteriana, i pot ser inhibida la

producció de polisacàrids extracel.lular. Finalment el fluor pot reduir la síntesi de polisacàrids intracel.lular.

L'efecte del fluor dependrà de:

- a) El tipus de compost fluorat usat (per exemple SnF_2 té un efecte bactericida més potent que el NaF .)
- b) La concentració de la solució de fluor
- c) El pH de la solució del fluor
- d) La durada de l'aplicació
- e) Freqüència d'aplicació de la solució fluorada
- f) La sensibilitat dels microorganismes.

4.2 PREVENCIO AMB FLUOR EN ADULTS

El fluor té un efecte preventiu no només en nens sinó també en adults. Una exposició recent de la superfície d'arrel es pot cariar tan fàcilment com una dent recentment erupcionada. El fluor es situa en les lesions de càries incipients tant de l'esmalt com de les superfícies d'arrel i aquestes lesions poden ser aturades per aplicació tòpica de fluor. Un principi general per recordar és que a més risc de càries, més intens hauria de ser el tractament de fluor⁷.

5. CÀRIES EN ANIMALS D'EXPERIMENTACIÓ

5.1 INTRODUCCIÓ

S'ha vist que diverses espècies d'animals són útils com a models experimentals de càries dental. Alguns animals desenvolupen lesions de càries quan es canvia l'entorn de la cavitat oral amb flora cariogènica i amb una dieta promotora de càries, i s'han observat moltes similituts el que justifica el seu us com a models d'estudi d'aquesta malaltia. No obstant, utilitzar amb èxit un model animal exigeix una comprensió profunda de les seves característiques, per a prevenir el risc de fer un us inapropiat, o encara pitjor, que fent una experimentació bona les conclusions fossin incorrectes. L'etiologia de la càries dental tant en animals com en humans implica els mateixos grups de factors: microbià, hoste (dents i saliva), i factors dietètics. Aquesta malaltia multifactorial només es pot desenvolupar si els tres factors hi són presents amb una combinació apropiada i si coincideixen durant un període de temps. Si per exemple, la flora microbiana es troba deprimida per algun mitjà com pot ser antibiòtics, o si la ingesta de carbohidrats o la seva freqüència de consum està disminuïda, la possibilitat de desenvolupament de lesions carioses es menor. Si la disminució de les condicions cariogèniques

és suficientment important, la malaltia no s'expressarà en absolut.

A part d'aquests tres factors hem de considerar una quarta característica: La virulència o intensitat del factor etiològic. En el cas dels microorganismes, el grau de virulència vindrà determinat per la presència de placa dental amb una flora que contingui organismes cariogènics virulents. No tota acumulació de placa indica necessàriament una activitat de càries. El desenvolupament de la malaltia depèn de la qualitat o virulència de la placa bacteriana. La dieta pot ser també més o menys inductora de càries en funció del tipus d'aliments, la quantitat, les característiques físico-químiques dels carbohidrats així com la freqüència en que aquests aliments són consumits. La dent i el seu entorn, que inclou la saliva, tant pot facilitar com limitar la progressió de càries. No és suficient que hi siguin presents aquests tres factors etiològics amb la proporció adequada sinó que a més han de tenir la virulència o el grau d'intensitat necessari per a induir la malaltia. Quan els tres factors hi són presents i coincideixen durant un període de temps podem observar càries a un nivell relativament baix. Quan la virulència o intensitat d'aquests factors augmenta, la gravetat de la càries augmenta a un nivell que s'aproxima al de la malaltia de la càries rampant observada en la població dels països

desenvolupats.

Encara que aquests tres factors esmentats influencien la malaltia tant en humans com en animals d'experimentació, hi ha suficients diferències com per tenir cura en el moment de fer una extrapolació directa de la informació obtinguda en el model animal cap a la situació humana. La magnitud de la contribució d'aquests tres factors etiològics en l'expressió de la malaltia en animals o humans és desconeguda. Aquesta informació seria molt valuosa no només per avaluar la idoneïtat d'una espècie animal com a model per a la malaltia sinó que també per entendre el procés de la malaltia en humans i buscar millores en la seva prevenció o cura. Els models animals han demostrat ser útils per la comprensió de l'etiologia i prevenció de la càries dental, però han de ser com ja hem dit abans, usats adequadament per a evitar un disseny experimental erroni o que la derivació de conclusions siguin errònies o esbiaixades.

Moltes espècies de hámsters i de rates tenen una alta susceptibilitat a la càries sempre i quant estiguin criades amb una dieta que continguin sucre i tractades de manera que desenvolupin una flora oral cariogènica. Principalment trobem dos tipus de lesions en molars; (1) lesions de superfícies planes, que en la rata s'observa de forma freqüent en la superfície bucal dels

molars mandibulars i maxil·lars, però que també pot ser trobada en altres àrees si la malaltia és greu. La lesió es desenvolupa primer com un punt blanc, proper al marge gingival. Aquest punt blanc s'extén després per a cobrir tota l'amplada del molar i l'esmalt es desmorona fàcilment si el pressionem amb un instrument afilat. (2) lesions proximals, que es poden observar en les parets d'esmalt de les fissures fondes del molar de la rata o en els punts de contacte entre dos molars (interproximal). En aquestes localitzacions, les lesions es diferenciarien d'aquelles produïdes en superfícies planes en que -a- es troben menys exposades a l'ambient de la cavitat oral i -b- que constitueixen localitzacions més retentives en les que fàcilment queden retinguts restes alimentaris creant un niu ecològic especial on certs microorganismes es poden desenvolupar aïlladament de la influència exterior.

5.2 CARACTERISTIQUES DENTALS DE LA RATA.

Les rates són animals monofiodonts (tenen una dentició única) amb la fórmula $I^{1/1} M_1^{1/1} M_2^{1/1} M_3^{1/1}$. Les incisives estan erupcionant de forma contínua i queden de forma característica cobertes d'esmalt en la superfície labial i per ciment i dentina en la superfície lingual. L'esmalt de les incisives té un color groc degut a la presència en l'esmalt d'un pigment que conté ferro; l'esmalt es va fent progressivament més groc amb

l'edat començant aproximadament als 25 dies després del neixament. El creixement de la incissiva és ràpid, de manera que amb 40-50 dies queda completament renovada. La primera aparició de la làmina té lloc en el fetus aproximadament el 14è dia post copulació i la primera aparició en la cavitat oral és cap el 6è o 8è dia després del neixament. Les incissives en els rossegadors es mantenen amb una mida adequada gràcies a l'atricció constant de les vores, que manté les vores incissals afilades i bisellades. Les incissives de la rata, igual que qualsevol dent d'erupció contínua, no són susceptibles a la càries i el seu ús en la investigació dental queda limitat normalment a la seva capacitat d'enregistrar esdeveniments biològics que tenen lloc mentre s'estan desenvolupant. Dosis altes de fluor, deficiències nutricionals i altres tipus de noxes queden enregistrades com línies de creixement alterades. Poden ser ràpidament identificades com el moment d'aparició per administració en diferents moments experimentals de dosis úniques de tetraciclina per a marcar aquests esdeveniments.

El primer i el segon molar es desenvolupen pràcticament al mateix temps començant aproximadament el 14è dia després de la concepció. S'ha estudiat la morfogènesi del primer molar de la rata i s'ha trobat que entre el 18è i 23è dia de la vida perinatal, el creixement del gèrmen

dentari és molt ràpid. Aquesta ràpida velocitat en el creixement es redueix amb la primera aparició de dentina a la punta de les cúspides. En aquest moment la relació espacial de les cúspides queda establerta, però la profunditat de les fissures segueix augmentant durant 3 o 4 dies més fins que es forma la dentina a la base de la fissura. La formació de la corona normalment es realitza entre els 10è i 12è dia després del neixament amb una diferència d'un dia i mig o dos entre el primer i segon molar.

Altres autors han estudiat la morfogènesi de la fissura osteodental que es forma al voltant de la cresta òssia alveolar sobre els molars en desenvolupament. Des del primer dia després del neixament l'os alveolar es comença a modificar de manera que el 6è dia observem una fissura completa oblíqua creuant l'eix llarg de la mandíbula i orientada directament sobre les fissures mesio-distals de la corona del primer i segon molar. El 12è dia totes les cúspides majors del primer molar estan pel damunt del nivell de la cresta d'os alveolar i la formació de l'arrel va progressant ràpidament. El creixement de les arrels bucals produeixen un aprimament de la làmina òssia bucal, la qual desapareix finalment cap el 17è dia d'edat. S'ha estudiat també la formació de les arrels en els molars en la rata Sprague Dawley. S'ha observat que una vegada que la formació de ciment cel·lular s'ha

establert, les cèl.lules epitelials de la vaina d'Hertwig's de l'arrel queden totalment incrustades entre el ciment i la dentina en la vora d'avangament de l'arrel. Aquest efecte de desenvolupament té lloc simultàniament amb un augment de la quantitat i velocitat de la col.locació de ciment correlativa a la formació de dentina a la vora de l'arrel. L'erupció dels molars en la rata varia segons les espècies. En la rata albina i les derivades de la Sprague Dawley els primer molars mandibular i maxil.lar normalment erupcionen cap el 16è dia d'edat. Els segons molars mandibular i maxil.lar erupcionen un o dos dies després. I quan les rates han estat deslletades cap el 20è dia els quatre molars ja han erupcionat. El tercer molar erupciona a vegades entre el 32è i 34è dia d'edat amb un dia de diferència entre el tercer molar mandibular i el tercer molar maxil.lar. Aquest model d'erupció pot ser alterat de forma important mitjançant manipulacions nutricionals.

Hi ha algunes rates com la rata del cotó en les que els molars erupcionen molt més aviat. Aquesta rata també deslleta els cadells més aviat cap el 12è o 14è dia d'edat. Aquestes característiques diferencials de formació i erupció entre diferents espècies animals s'han pogut utilitzar de forma avantatjosa en el disseny experimental. Els molars primer i segon es mineralitzen de forma activa mentre els cadells estan mamant, però el

tercer molar es mineralitza després de que han estat deslletats, mentres que estan menjant dietes experimentals i bevent aigua. Les manipulacions de la dieta que són sotmeses en les rates destetades produeixen un efecte sistèmic sobre el tercer molar mentres que el primer i el segon reflecteixen sobretot aquells efectes locals de la placa bacteriana estimulada pels residuos de la dieta. Alguns autors han fet servir aquesta diferència per discriminar simultàniament efectes tòpics - antibacterians- i sistèmics d'inhibidors experimentals de càries.

Els molars de la rata són de mida petita. Els tres molars d'un quadrant pesen aproximadament 40 mg. Aquests molars tenen una fina capa d'esmalt, com a màxim 0.1 mm, que no cobreix les puntes de les cúspides. La superfície oclusal, pertant, mostra dentina exposada. El primer molar mandibular té tres fissures que són fondes i estretes i s'extenen en direcció bucolingual. El segon molar té dues fissures i el tercer molar en té tan sols una. És interessant remarcar que en el moment de l'erupció aquests molars tenen unes àrees d'esmalt hipomineralitzades extensives a la superfície bucal i a la base i costats de les fissures. Aquestes superfícies hipomineralitzades són especialment importants en el procés de mineralització post-eruptiva. Les rates han resultat ser models d'animals útils en els estudis de

càries dental. Desenvolupen lesions extenses en curts períodes de temps sense una acumulació de placa apreciable. La rata de l'arrog ha estat utilitzada per alguns autors en l'estudi de la malaltia periodontal. Altres autors han utilitzat la rata en l'estudi de formació de càlcul, oral. Aquests animals d'experimentació són útils en la investigació dental de pràcticament qualsevol tipus d'estudi, sempre i quant es faci servir l'espècie de rata adequada en cada cas.

5.2.1 MICROESTRUCTURA DELS TEIXITS DURS DE LA DENT

A) Esmalt:

L'estructura histològica de les dents dels animals d'experimentació són molt similars a la de l'home. La dentina normalment constitueix la massa de la dent i està envoltant el teixit pulpar. L'esmalt, generalment, cobreix la dentina encara que tal com hem indicat abans, en la rata, la dentina queda exposada a la superfície oclusal. Normalment el ciment es troba cobrint les arrels de la dent, i pertant, permet que les fibres periodontals s'implantin profundament i anclin la dent de forma ferma en l'envoltori ossi. En alguns cassos el ciment es troba més extès per la part lingual com en el cas de les incisives de la rata.

L'esmalt dental pot ser considerat com un producte de secreció dels ameloblasts que són cèl.lules d'origen

ectodèrmic. Abans de l'erupció de les dents en la cavitat oral, els ameloblasts comencen a dipositar una matriu orgànica en el lloc on després es trobarà la línia amelodentinària i progressa poc a poc i uniformement cap la superfície de la dent. Unes micres per darrera de la matriu orgànica recentment dipositada, inicia i perdura l'enucleació, produint-se en aquesta localització cristalls en forma de làmina. L'allargada de l'eix C dels cristalls queda completada força aviat durant l'aposisió, però el creixement final encara no s'ha acabat. En una segona fase de desenvolupament comencen a créixer en amplitud i en gruix. La tercera fase és un procés més lent, on el cristall creix i madura fins a obtenir la seva mida final òptima i el seu grau de perfecció. Aquest procés de maduració comença en la línia amelodentinària i en les puntes de les cúspides. En el moment de l'erupció les àrees de la dent que es troben menys mineralitzades són la superfície de l'esmalt de la part cervical de les dents i les localitzacions de les fissures.

Cada ameloblast presumiblement provoca un creixement en direcció cap els túbuls o prisma de l'esmalt envoltat en alguns cassos per la coberta de material orgànic. El prisma de l'esmalt conté una matriu que forma l'engranatge intracristallí on els cristalls estan orientats amb un patró característic. S'han descrit diferències zonals en l'estructura de l'esmalt en humans;

(1) en la línia amelodentinària no s'observen els prismes de l'esfalt i aquesta àrea s'anomena esfalt sense prismes. (2) aquesta àrea és adjacent a l'altra zona on es pot detectar una formació irregular dels prismes circulars. (3) la tercera zona constitueix una àrea on s'observa una pila ordenada de prismes; (4) en aquesta zona, els prismes en el volum de l'esfalt són apilats amb una ordenació característica d'un forat del pany; (5) finalment, en la superfície i en les darreres poques micres de l'esfalt tornem a trobar esfalt sense prismes. Els cristalls que estan dins dels túbuls de l'esfalt en la configuració de forat del pany queden orientats paral·lelament cap l'eix principal del túbul en la porció del cap del forat del pany i en l'inclinació descendent de la porció de la cua. Una secció perpendicular del prisma en aquesta zona hauria de mostrar una secció creuada dels cristalls en el cap i en la secció longitudinal en la porció de la cua del prisma. Aquestes diferències estructurals podrien ser importants en la dissolució de l'esfalt, ja que els cristalls semblen dissoldre's millor en el nucli al llarg de l'eix C que lateralment. L'altre embolcall sembla ser més resistent a l'àcid que el nucli central dels cristalls.

En els rossegadors l'esfalt és prim i es forma i es mineralitza completament en un espai curt de temps, on la formació de l'esfalt en humans és un llarg procés, i

podria necessitar anys per a completar-ho. Durant el desenvolupament, altres factors fisiològics i patològics poden conduir a canvis en la microestructura de l'esmalt. Les línies de Retzius són probablement causades per l'aposiició successiva de capes de matriu d'esmalt durant l'amelogènesi. Això pot ser una línia prima o ampla que s'extén des de la línia amelodentinària fins la superfície de l'esmalt, on això dóna origen a una aparença ondulada del perykamata. Les línies de Retzius poden ser hipomineralitzades i junt amb altres estructures orgàniques contribueix a la no homogeneïtat de l'estructura de l'esmalt.

B) Dentina

La dentina és totalment diferent a l'esmalt i pot ser definida com a teixit amb col.lagen mineralitzat. Està produït per odontoblasts, que són cèl.lules d'origen mesodèrmic. Els odontoblasts comencen a produir dentina en la línia amelodentinària i ja que la dentina augmenta en gruix, continua mantenint el contacte íntim amb el volum del teixit mineralitzat al llarg de tot el procés odontoblàstic, que avança a través dels túbuls dentinaris. La dentina queda menys calcificada que l'esmalt degut a que, en els processos odontoblàstics, conserva la seva matriu de col.lagen, a diferència de l'esmalt que perd totes les seves proteïnes quan es mineralitza. La matriu orgànica de dentina conté

col.lagen, fosfoproteïnes, petites quantitats de mucopolisacàrids, i lípids. El material inorgànic de la dentina no està distribuït homogèniament. Les àrees peritubulars semblen estar hipermineralitzades en comparació amb les regions intertubulars. Aquesta diferència en el grau de mineralització sembla trobar-se en races com els primats i els carnívora, mentre que altres com Rodentia i Lagomorpha sembla tenir menys dentina especialitzada que no dentina diferenciada peritubular.

La dentina és semblant a l'os en composició però es diferencia en que no està subjecte a remodelació normalment. Pot, no obstant, reaccionar davant estímuls físics o d'altres tipus d'estímuls amb un increment de formació de dentina, produint un augment quantitatiu en certs llocs de la dent. Aquesta formació és comunament referida com a dentina secundària i pot ser freqüentment observada en rates més adultes alimentades amb una dieta amb menjar dur, que normalment abrasionen les cares oclussals dels molars. Aquest estrès és suficient per estimular el dipòsit de diverses capes primes de dentina secundària sota les fissures i cúspides dels molars per un temps de valor de 100 dies.

C) Ciment

El ciment està produït per cimentoblasts i és molt

semblant a l'os, amb la diferència de l'estructura cel.lular típica que té. Els cementòcits es veuen incrustats en el ciment amb un baix nivell d'activitat. El ciment es desenvolupa amb el sistema d'arrel i en el cas de la rata continua desenvolupant-se i proliferant-se fins un llarg període de temps. Aquesta producció que sembla ser una hipercementosi té un temps de rata de 100 dies d'edat. Aquesta condició podria també ser una resposta a l'acció abrassiva a les partícules dures del menjar, el qual esmola la superfície oclusal dels molars⁴.

5.3 CARACTERISTIQUES BACTERIANES

La cavitat oral hauria de ser concebuda com un simple hàbitat natural en el qual diversos tipus específics de microorganismes creixen i es multipliquen en un estat dinàmic. Una inspecció detallada de la cavitat oral mostra que no hi ha només un hàbitat microbià sinó que n'hi ha més d'un, en funció de les condicions microambientals específiques en els diferents llocs de la boca. És extremadament important no pensar en la població microbiana de la cavitat oral sencera, sinó de seleccionar els llocs tals com la llengua, la superfície anterior de l'esmalt de la dent incisiva, o el solc que envolta la geniva en els molars inferiors. En certs llocs anatòmics, tal com la llengua, pot existir una població microbiana diferent en la zona posterior comparat amb la

punta. La colonització microbiana que té lloc en aquestes superfícies, no només ve determinada per les condicions ambientals presents, sinó que també per l'abast de l'oportunisme, el qual pot determinar el tipus de microorganisme que primer colonitzi l'àrea. Els organismes que primer s'instal·lin influenciaran més l'entorn local i el tipus de microorganismes que continuaran colonitzant aquest lloc en un temps posterior. És per aquesta raó que la composició de la població microbiana oral en un lloc i en un moment concrets és difícil de predir, i serà el resultat d'una quantitat important de factors, els quals constantment canvien en cada espècie d'animal i en cada individu.

5.3.1 FACTORS D'ENRIQUIMENT DE LA CAVITAT ORAL

A causa de les diferències en les superfícies, entorn, i grau d'accessibilitat, la flora associada en aquests diferents níus en la cavitat oral varia significativament. Els factors nutricionals i ambientals que contribueixen a aquestes diferències són: (a) restes de menjar, (b) oxigen disponible, (c) quantitat i composició de la saliva, (d) característiques estructurals; rugositat, solcs i fissures, presència de fosfat de calci (esmalt), (e) fluid gingival i fluid puplar, (f) factors immunològics, (g) cèl·lules epitelials descamades, (h) productes metabòlics microbians (incloent l'acumulació dels components

produïts pels organismes i productes del metabolisme de colònies veïnes), (i) la temperatura, encara que aquesta variable es considera que no canvia significativament, en animals tenen lloc canvis cíclics i les variacions de temperatura poden existir entre la superfície de l'esmalt d'incisives i el solc gingival al voltant dels segons molars, (j) el pH, principalment controlat per la saliva i la fermentació de les restes de menjar per microorganismes i té un poder determinant en la colonització i creixement en diferents llocs, (k) la pressió osmòtica, pot ser influenciada pels fluids secretats per les cèl·lules de l'hoste o pels productes provinents dels microorganismes.

Aquests paràmetres també influencien la fisiologia dels bacteris que creixen en cultiu pur. No obstant, en un cultiu pur, sota condicions in vitro, aquests paràmetres poden ser controlats, però és impossible controlar les condicions de la cavitat oral.

En l'estudi de la flora oral s'hauria de considerar un altre factor, especialment quan s'utilitzen animals experimentals en la recerca. Aquest factor és una qüestió de tipus de microorganismes migratoris dins del niu ecològic potencial en la cavitat oral. Quan les rates neixen estan lliures de gèrmens, però al cap d'unes hores després del neixament ja tenen una flora específica en

les seves boques, la qual prové de: (a) Saliva i llengua de la mare, les rates normalment cuiden i netegen els seus cadells. (b) Dieta, durant la lactància un llarg nombre de microorganismes entren dins la cavitat oral provinent del mogró i del conducte mamari, i més tard el menjar pot contenir organismes, però no existeix una evidència que constitueixi la major font de microorganismes. (c) Gàbia i jaç, poc després del 12è dia d'edat, les rates inicien l'exploració de la gàbia i mosseguen la gàbia i masteguen parts del jaç. (d) Material fecal, Els rossegadors i alguns gossos i monos practiquen la coprofàgia, i pertant, estan completament exposats a tot tipus de flora intestinal d'altres animals de la mateixa gàbia. Les rates adultes que ho practiquen, és comú que els coliforms esdevinguin part de la flora normal trobada en la seva cavitat oral. (e) Cabell i pell, els animals normalment es cuiden ells mateixos i tenen accés a la flora del cabell i de la pell i també de la flora present en els genitals.

La multiplicitat dels factors i condicions que pot influenciar la implantació, creixement i activitat dels microorganismes en diferents llocs de la boca dona la definició de cada població i és extremadament difícil. No han tingut èxit molts intents d'aïllar i identificar els diferents membres de cada agregació microbiana degut a: (a) l'ambient és un estat dinàmic on

les condicions canvien constantment, (b) aquesta població microbiana és una barreja de colònies de diferents organismes que constantment varien en tipus i proporcions depenent de l'entorn micro i macroscòpic, (c) les interaccions entre diferents microorganismes poden estimular o disminuir el creixement d'altres microorganismes, (d) la metodologia de cultivar i aïllar tots els microorganismes en un cert niu és inexistent i pertant només és factible avaluar certes fraccions del nombre total de microorganismes. És important entendre i definir els factors que exerceixen una influència per sobre els microorganismes de dins de la cavitat oral, i desenvolupar la metodologia que permeti fàcilment i efectivament la identificació de la flora com determinant d'aquest complex natural.

5.3.2 ESTREPTOCOC MUTANS

Probablement el microorganisme de més prevalència i importància trobada en la cavitat oral són membres del gènere *Streptococcus*. El microorganisme *Streptococcus mutans* va ser aïllat per primera vegada per Clarke en l'any 1924 provinent de lesions carioses dentals d'humans. Li va donar el nom de mutans per la varietat morfològica des de cocs fins a bacils en funció de l'estona que estigui incubat en el brou de glucosa. L'estreptococ mutans va tornar a sortir en la literatura en l'any 1927 quan es va trobar en el 70% de totes les

lesions de càries investigades. Més recentment (1960) es va demostrar que una simple soca d'estreptococ aïllada de rates podria produir càries quan era infectada en rates lliure de gèrmens. Un treball addicional indica que també es podria induir a la càries en hámsters amb una simple soca d'estreptococ. Altres investigacions han permès d'identificar dos grups d'estreptococs provinents d'animals d'experimentació: (1) la soca del hámster designada com HS i (2) la soca de la rata designada com FA-1. També reben el nom d'estreptococ mutans. Es van trobar altres factors etiològics de càries tan en humans com en animals. Es van trobar altres espècies diferents d'estreptococ es van trobar en la cavitat bucal: *S. sanguis*, *S. salivarius*, *S. mitis*, i algunes soques d'enterococs.

Per al creixement i identificació de totes les soques d'estreptococ del grup A provinents d'animals d'experimentació, normalment s'usa una placa d'agar *Mitis-salivarius* complementat amb solució de Tellurite Chapman's fins a una concentració final de 0.1%. Aquest mitjà de creixement inhibeix la gran majoria d'altres bacteris gram + i gram - però no tots, i es facilita el creixement selectiu d'estreptococs. Després d'obtenir la mostra es preparen les dilucions corresponents i s'extenen en les plaques. Les plaques s'incuben en un 95% de N₂ i 5% de CO₂ per 18-24 hores amb una temperatura de

37°C, extraient i incubant aeròbicament unes 24 hores més. Es poden identificar colònies representatives per examinació de la morfologia de la colònia amb una magnificació de 50-100 augments. En funció del tipus de dieta en que les rates han estat alimentades, del tractament antibiòtic, i d'altres variables, la morfologia de la colònia podria ser extremadament diferent i la identificació, pertant, podria ser errònia. En molts laboratoris, el millor criteri per a identificar l'estreptococ mutans és amb la morfologia de la colònia i amb la fermentació de diversos sucres, incloent el manitol i el sorbitol, més la producció de glucans provinents de la sucrosa. Aquestes observacions ajuden a distingir l'estreptococ mutans d'altres estreptococs.

5.3.3 FACTORS MICROBIANS DE LA CARIES

La flora microbiana específica es troba estretament associada amb les superfícies de l'esmalt, i sota els estímuls d'un substrate ric en carbohidrats, és responsable de les lesions carioses observades en les diferents superfícies de la dent. Juntament, factors de dieta i microbiològics són responsables del desenvolupament de càries tant en humans com en animals d'experimentació. El treball de diversos autors mostren que moltes espècies d'animals que normalment no desenvolupen lesions de càries, quan es fa el canvi amb una dieta que contingui un tipus de sucre apropiat, i

infectat amb un dels estreptococs cariogènics, desenvoluparà càries dental.

El temps apropiat per a l'infecció i per la iniciació del règim dietètic és de vital importància. El temps més efectiu per a la infecció és quan les dents estan justament erupcionant, i en el cas de la rata, en el moment del deslletament. Quan coincideix l'aplicació de la dieta promotora de càries en el moment del deslletament i el procés d'erupció, les dents esdevenen enormement susceptibles a la càries i es desenvolupen ràpidament lesions en totes les superfícies. Tres dies després, en el 23è dia d'edat, es poden observar lesions en la superfície bucal com una taca blanca i si segueixen les condicions ambientals cariogèniques, als 25è dia d'edat es veu clarament una ruptura de l'esmalt. Si les dents erupcionen sota unes condicions altes de sucre i amb la presència d'organismes cariogènics, la ruptura de l'esmalt és extensa i ràpida. S'han observat diferències significatives en la susceptibilitat a l'infecció bacteriana en les rates si, enlloc d'aplicar les condicions cariogèniques de dieta i microbiològiques immediatament després de l'erupció, s'apliquen més tard. Encara no es coneix exactament el perquè però pot ser degut a; (a) canvis en la qualitat de la superfície de l'esmalt i morfologia de la dent, (b) variacions en la composició i naturalesa de la pel·lícula adherida en la

superfície, (c) la colonització d'organismes estranys que poden interferir en la implantació de la flora cariogènica, o (d) canvis en els anticossos. Encara calen molts estudis per aclarir aquest punt però molts investigadors pensen que la maduració de la superfície de l'esmalt és el principal responsable de la resistència adquirida a la càries en aquesta edat. En humans, per exemple, s'ha observat que un increment en la quantitat de fluor en la dent pot donar com a resultat una resistència major de la dent. Usem el mot de resistència indicant la menor facilitat d'implantació microbiana. Caldrien més estudis per determinar també si aquest comportament es una disminució de tota la superfície de l'esmalt o de canvis químics en la superfície de l'esmalt. Com s'ha indicat anteriorment, la maduració de la superfície de l'esmalt és un procés crític durant el desenvolupament i l'erupció dels molars o després de la descalcificació per l'àcid provinent de l'acció de la placa. En ambdues d'aquestes situacions, la superfície d'esmalt exposada tindrà una alta capacitat de que s'hi uneixin tant proteïnes i microorganismes com també agents cariostàtics, com el fluor i el trimetafosfat.

L'efecte d'aquesta possible competitivitat de factors per implantació de la flora cariogènica ha portat a molts investigadors a usar models animals amb un diferent estat d'infecció. Animals lliures de gèrmens (gnotobiòtics),

depressió amb antibiòtics i animals convencionals han estat usats en la recerca de la càries dental. Amb aquests animals s'ha demostrat que l'absència total de gèrmens no produeix càries però que la inoculació d'un microorganisme determinat produeix càries. Molts investigadors han usat extensament aquests models i s'ha vist de manera clara que certes espècies d'estreptococs i alguns lactobacils són capaços de produir càries quan s'usen rates monoïnfectades.

Quan s'usen animals convencionals hi ha diverses maneres d'induir la infecció; (1) transportadors d'organismes cariogènics o (2) superinfecció amb estreptococs productors de càries coneguts. El primer té el desavantatge de la incertesa en el bacteri específic responsable de la càries, i en el segon, que els resultats obtinguts sota aquestes condicions estan totalment relacionades en les propietats bioquímiques i fisiològiques dels microorganismes inoculats. Si un animal és infectat amb un microorganisme cariogènic que té un enzim capaç de, utilitzant glucosa, formar eficientment dextrà i el model és usat per a comparar la cariogenicitat de la sucrosa i la glucosa, els resultats probablement indicaran que la sucrosa és més conductora de càries que la glucosa. Experiments fets amb animals infectats amb altres microorganismes cariogènics amb diferents propietats bioquímiques es pot trobar una

diferència en el potencial de càries en diversos sucres.

També es produeixen diferències en la resposta de càries en funció dels models d'animals usats. Se sap que en els hámsters s'hi desenvolupa un fort creixement de placa en la corona feta pels estreptococs cariogènics, en canvi en les rates s'hi desenvolupa mínimes quantitats de placa visible que contenen diversos organismes. En qualsevol cas, recents investigacions mostren la possibilitat de que s'hi pugui formar un gran acúmulo de placa en rates. Les respostes del hámsters i de les rates poden ser qualitativament diferents degut a la variació de la flora microbiana⁴.

Bàsicament trobem 5 maneres diferents d'infectar els animals d'experimentació:

- (1) Afegint colònies en l'aigua de la beguda.
- (2) Fregar els teixits orals amb una suspensió de cèl.lules.
- (3) Introduir a la boca suspensions de cèl.lules o colònies amb pipetes o xeringues.
- (4) Contaminar la boca amb femtes provinents d'animals infectats.
- (5) Engabiar-los amb animals infectats apropiadament¹¹.

5.4 CARACTERISTIQUES DE LA SALIVA

5.4.1 INTRODUCCIO

Les funcions de la saliva han atret l'interés dels investigadors del camp de l'odontologia que han comprés el seu important efecte en la salut oral, i possiblement en les malalties depenents de la placa dental. També han treballat en aquest tema els fisiòlegs i bioquímics interessats en la síntesi de proteïnes i els mecanismes de transport i els neurofisiòlegs interessats en l'estudi dels aspectes neurològics de la funció de les glàndules salivals. Una gran proporció d'aquesta recerca ha estat feta en humans, donat que la saliva provinent de les glàndules salivals pot ser fàcilment recollida i els resultats obtinguts són directament aplicables als humans. Malgrat tot, hi ha cassos en els quals l'ús en persones no és possible perquè el tractament implicat pot presentar un risc pel subjecte, i en aquests cassos està indicat realitzar l'estudi en animals de laboratori. Els resultats obtinguts d'aquests models d'animals són emprats per resoldre les qüestions plantejades en el protocol, però no poden ser extrapolats directament en la situació humana. El coneixement de les característiques de les glàndules salivals i la saliva de diferents animals ajudarà a la interpretació de les dades i la formulació de noves hipòtesis seran provades sota altres

condicions experimentals.

Hi ha una altra situació en la qual és necessari la comprensió de les peculiaritats de les glàndules salivals i la saliva dels animals de laboratori, és a dir quan els animals han estat utilitzats per estudiar una malaltia oral com per exemple la càries dental o la formació de càlcul. En aquests casos el fluxe i la composició de la saliva dels animals experimentals influenciaran l'ambient oral i poden afectar els resultats d'una manera característica, els quals poden variar en funció de les espècies utilitzades. Si els models animals són usats per resoldre qüestions de recerca específica referents a malalties orals, aleshores cal comprendre les característiques anatòmiques i fisiològiques de les seves glàndules salivals i la bioquímica de les secrecions salivals.

5.4.2 RELACIO ESMALT-SALIVA

L'ambient oral en humans i en animals d'experimentació està influenciat en gran mesura per la saliva com s'ha indicat anteriorment. El tipus, fluxe, volum i composició de la saliva determinarà en alt grau l'ambient extern de la dent. D'altres factors que contribueixen a l'ambient oral són la dieta, els residus, els microorganismes i els fluids creviculars. Tots aquests factors externs també mantenen o destrueixen la integritat de l'esmalt de la

dent i de les seves estructures de suport. Els estudis conduïts en els anys recents han identificat els següents papers per a la saliva en relació a l'esmalt dental:

A) La saliva contribueix a la formació de la pel·lícula adquirida de l'esmalt.

B) Els minerals salivars i els electrolits formen part del fenomen de mineralització-remineralització prenent lloc en la superfície de l'esmalt.

C) La saliva conté proteïnes que aglutinen bacterins i també contribueixen a la formació de la matriu intercel·lular de la placa bacteriana.

D) La saliva pot contribuir a la nutrició de la bacteria i així acceleren o retarden certs components de la placa.

A) La pel·lícula adquirida d'esmalt

Quan una dent exodonciada és immersa en una solució d'àcid clorhídric, diluït, aquesta fina pel·lícula orgànica pot ser desenganxada i separada de l'esmalt. Uns autors van examinar microgràfics electrònics de cross sections ultrafins de tot o de l'esmalt humà desmineralitzat i va identificar cinc tipus de pel·lícules orgàniques: a) la cutícula primària (membrana

de Nasmyth), que és la majoritàriament trobada de les cèl.lules de l'epiteli d'esmalt reduït i probablement desapareix tan aviat com hi és l'erupció; b) la cutícula subsuperficial, una prima (25 micres) estructura fibrosa incrustada dins de l'esmalt; c) la pel.lícula colorejada adquirida, una estructura lliure de cèl.lules d'1 a 10 micres d'espessor que pot o no pot estar mineralitzada; d) la placa, una massa d'organismes impactada en una matriu orgànica, amb un gruix que depèn del grau d'higiene oral establert a la boca i el tipus de dieta consumida; i e) restes fets de pel, residus de dieta, i cèl.lules epiteliales recanviades.

és difícil predir la seqüència de fets i els mecanismes involucrats en la formació d'aquestes estructures diferents, però certes propietats de l'esmalt tenen una profun influència en el resultat final. Una de les més importants és l'habilitat de l'esmalt per adsorbir proteïnes. Durant anys s'ha conegut que una columna d'hidroxiapatita és una poderosa tècnica cromatogràfica per a separar proteïnes. Autors han estudiat l'adsorció d'homo- i heteropolipèptids hidrosolubles en hidroxiapatita i han observat que tan sols aquells que contenen grups carboxil com per exemple el poli-L-aspartat i poli-L-glutamat són absorbits. Les fosfoproteïnes mostraven una interacció molt forta amb la hidroxiapatita i la desnaturalització de proteïnes

reduïa l'afinitat per la hidroxiapatita, probablement degut a la reducció del nombre de grups carboxil disponibles per interaccionar.

Les glucoproteïnes salivals son proteïnes riques en àcid siàlic, el qual és usualment trobat en la posició terminal de les cadenes carbohidratades. Un autor va suggerir que la separació de l'àcid siàlic per neuraminidasa bacteriana canvia la conformació de la proteïna d'una estructura en forma extesa de varilla a una forma plegada degut a l'eliminació de l'àcid siàlic carregat negativament, així decreixent la viscositat i augmentant el nivell de pH en les solucions de glicoproteïnes apareix una mínima solubilitat i, per tant, arriben a ser cada cop més insolubles amb un pH pròxim a la neutralitat. Un autor ha indicat que les sialoglicoproteïnes mostren una fort adsorció en hidroxiapatita i va suggerir que l'eliminació de l'àcid siàlic és secundari a una absorció al menys en els primers estadis de la formació de placa.

Alguns autors van presentar un informe en que la pel·lícula adquirida després de l'erupció consistia en una barreja de proteïnes de la saliva i bacteries de les parets cel·lulars. Preparacions de Gram tenyides van indicar que hi havia bacteries en la pel·lícula, i micrografies electròniques mostraren que la pel·lícula incluïa fragments de la pared cel·lular bacteriana

incrustades en la matriu acel.lular amorfa. Un autor va estudiar la composició de la pel.lícula recollida de dents permanents humanes sanes, erupcionades a més de pel.lícules experimentals i saliva ductal: Els resultats indicaren que la formació de la pel.lícula era un procés selectiu, més que una precipitació massiva de proteïnes salivals en la superfície de l'esmalt.

El mecanisme de formació de pel.lícula i l'absorció de proteïnes a la superfície de l'esmalt no són certament processos senzills. El grau d'exposició de les varilles de l'esmalt, la desmineralització produïda pels àcids bacterians, la viscositat, el ph i el número de grups carboxil en les glicoproteïnes, i certs ions com per exemple el Cl o el calci, tenen un profund efecte en la formació de les pel.lícules adquirides d'esmalt.

Petits treballs d'aquest tipus han estat fets amb animals d'experimentació per entendre si aquests processos són similars als observats en humans. Tal comprensió facilitaria l'ús dels animals de laboratori en l'estudi dels factors que contribueixen a la integritat de l'esmalt.

B) La saliva en el fenòmen de remineralització

La saliva contribueix de moltes maneres al canvi de minerals que formen part de la superfície de la

pel·lícula de l'esmalt. La saliva conté calci i fosfat, que són inotzats i per aquesta raó incrementa la concentració iònica local quan el pH és disminuït. Degut a que la saliva està normalment supersaturada, el calci i el fosfat estan disponibles en la superfície de la dent pels processos de reparació. El fluor ingerit passa a la saliva, i aquí pot actuar per incrementar el dipòsit de sals fosfatocàlciques, que són el tipus majoritari d'apatita. Altres elements com per exemple el magnesi, pot ser trobat en la saliva i és contrari a l'efecte del fluor per reduir la quantitat de sals fosfatades precipitades i incrementa els nivells dels dipòsits d'esmalt nou. La remineralització és en gran mesura responsable de la maduració de l'esmalt després de l'erupció i pel manteniment de la integritat de l'esmalt.

La maduració posteruptiva de l'esmalt ha estat descrita en humans i ha estat clarament mostrada en animals d'experimentació. Si immediatament després de l'erupció (18 dies d'edat) el primer molar mandibular d'una rata és exodonciat i tenyit amb murexide, un colorant que s'adhereix preferentment al calci, grans àrees de l'esmalt es tenyeixen de vermell. Si el mateix procés es repetit amb una dent d'un animal una mica més gran, l'esmalt roman blanc. No se sap si l'esmalt de la dent inmadura té més calci disponible per reaccionar o si els canals de gran difusió existeixen en l'esmalt que permet

les molècules tenyides penetrar en l'estructura i tenyir l'esfalt o ambdós. Independent de que el mecanisme sigui clar no té lloc la reacció de tinció en dents adultes. Quan la dent erupciona en la boca, la superfície de l'esfalt és àspera, però ràpidament es fa suau com les pel·lícules formades sota la influència de saliva. El dipòsit de proteïnes, la precipitació de minerals, i la incorporació d'unes traces d'elements en la superfície de l'esfalt, conjuntament amb els canvis químics complicant la formació de cristalls d'hidroxiapatita i fluoroapatita són els principals esdeveniments del procés de maduració de l'esfalt.

Quan mitjançant l'acció bacteriana, l'esfalt es desmineralitza, la superfície es torna inmadura un altre cop, i el resultat d'aquesta superfície dependrà en part de com la saliva banya la superfície de la dent. Si tenen lloc els factors reparadors prèviament discutits, l'esfalt pot ser capaç de recuperar i possiblement també millori la seva resistència a la dissolució mitjançant l'adquisició de cristalls d'apatita estables sota influència de traces d'elements, com per exemple fluor. Si la força desmineralitzadora és més gran que aquest fenomen reparatiu, el resultat pot ser una lesió irreversible de la superfície de l'esfalt.

C) Agregació de bacteris induïts per la saliva.

Recentment, es va investigar una altra propietat de la saliva, és la propietat d'induir a l'agregació de bacteris. L'adhesió entre cèl.lules i entre cèl.lules i la superfície de l'esmalt ha estat considerat important en la formació i establització de la placa. En certs organismes, tals com l'estreptococ mutans o l'estreptococ sanguis, el polisacàrid extracel.lular el forma quan té a la seva disposició un substracte com la sucrosa i l'enzim glucosil transferasa, la qual cosa s'ha considerat fonamental per a la capacitat de colonització i implantació del microorganisme. Per aquests organismes també és vàlid que la presència de petites quantitats de dextrà de pes molecular baix tendirà a aglutinar les cèl.lules.

D) Us de components salivals en el metabolisme de la flora oral

Ja hem comentat que els bacteris en la placa quedaven incrustats en la matriu orgànica que conté material proteínic d'origen salival. Aquests bacteris són capaços d'utilitzar diferents components de la placa per al seu metabolisme. Les glicoproteïnes contenen carbohidrats que poden ser separats i utilitzats pels microorganismes orals. El mateix és vàlid pels aminoàcids lliures, pèptids, i proteïnes presents en la saliva. És obvi que la saliva no és només un medi aquós que banya i

transporta organismes en la cavitat oral, sino que a més té unes relacions importants i molt concretes amb la dent i la flora microbiana, la qual determina una gran extensió en l'ambient oral⁴.

5.4.3 SALIVA I CÀRIES

No hi ha dubte que la saliva influeix significativament en el procés cariós, d'acord amb les evidències obtingudes en experiments amb animals als qui se'ls va extreure quirúrgicament les glàndules salivals. Alimentats amb una dieta que contenia un 66% de sacarosa, hámsters normals amb les glàndules salivars intactes desenvoluparen relativament poques lesions de càries, en tant que hámsters dessalivats amb la mateixa dieta desenvoluparen cinc vegades més càries i les lesions que van presentar van ser molt més extenses.

Aquests experiments es van repetir per diversos grups de recerca. Cal assenyalar que la extirpació de les glàndules salivars constitueix un procediment dràstic que, a més de la saliva, afecta altres factors que per ells mateixos influeixen en el desenvolupament de les càries.

Aquests factors són els següents:

a) Diferències en el consum d'aliments i d'aigua,

b) Més temps dedicat al consum d'aliments (els animals modifiquen els seus costums alimenticis per compensar la falta de saliva),

c) Major retenció dels aliments,

d) Possibles alteracions en la flora bacteriana de la boca,

e) Maduració de l'esmalt.

S'han fet diversos estudis sobre animals d'experimentació avaluant els efectes de la saliva en relació a la càries dental¹². Si la dessalivació de les rates es feia just o abans del temps d'erupció de les dents, s'observava una gran quantitat de càries, en canvi si la desalivació es feia més tard del temps d'erupció es trobava menys quantitat de càries⁴.

Bowen i cols.¹³ van observar en una experimentació feta en rates adultes (36 dies d'edat) que la dessalivació (glàndules submaxil.lars i sublinguals extretes i la paròtida lligada) provocava un increment considerable de la susceptibilitat de la càries d'arrel, sobretot en la línia amelocimentària.

Una hiposalivació, tan si és produïda per irradiació o extracció de les glàndules salivals, té un efecte important en la microflora oral amb un augment de microorganismes cariogènics¹⁴.

L'administració de pilocarpina en la dieta permet la reversibilitat de les càries dels molars de la rata produïdes prèviament per sucrosa, en el laboratori. Això demostra el paper imprescindible que juga la saliva en els processos de remineralització que tenen lloc a la boca¹⁵.

La susceptibilitat de les rates a la infecció amb estreptococ sobrinus tan d'animals intactes com dessalivats, està influenciat per l'edat de l'animal¹⁶.

5.5 DIETA CARIOGENICA

La dieta que prenen els animals utilitzats en la investigació de la càries dental és important des del punt de vista nutricional en dos aspectes; un referent a l'hoste i l'altre en relació a la microflora oral, la qual fa servir aquesta dieta com a substrate.

La composició dels nutrients de la dieta contribueix en els requeriments nutricionals del desenvolupament de l'animal d'experimentació a través de la mare durant la

gestació o lactació o directament, després de deslletar-lo, quan s'inicia la seva independència en el menjar. En els cadells de rata, la formació de les dents tenen lloc durant la gestació i lactació i els requeriments nutricionals de proteïnes i altres nutrients són especialment alts durant la formació d'aquests teixits orals. Aquesta contribució nutricional de la dieta s'extén dins el període post eruptiu dels molars quan els compostos del menjar deixen de tenir importància en la maduració de la superfície de l'esmalt exposat en l'entorn oral.

El menjar també juga un paper important per als bacteris orals per provenir els nutrients que requereixen pel seu creixement i activitat metabòlica. Les restes de menjar poden quedar fixades en àrees retentives de la cavitat oral i és podrà fer servir com a substrate nutritiu, facilitant la implantació i creixement de microorganismes específics. Aquest efecte d'enriquiment, facilitarà l'increment en número de determinats organismes, i el consegüent augment de l'activitat metabòlica pot ajudar a iniciar la lesió cariosa si el microorganisme resulta ser cariogènic. En animals experimentals aquests efectes de la dieta en la selecció i creixement de la flora oral pot tenir lloc molt recentment durant l'erupció dels molars dels cadells deslletats o dins la cavitat oral de la mare que, efectuant la lactació, ha pogut transmetre la flora

selectiva als seus descendents.

Les propietats organolèptiques (gust, olor i textura) de la dieta promotora de càries pot tenir una influència important en el patró de beguda i menjar de l'animal i el seu efecte en el procés de la càries. Algunes investigacions en humans i en animals d'experimentació han mostrat que l'activitat de càries està relacionada amb la freqüència d'administració de menjar, trobant-se més nombre de càries en les situacions d'alta freqüència d'ingesta.

Variacions en la textura o mida de partícula dels ingredients de la dieta pot tenir una influència en la càries en animals d'experimentació. La dieta promotora de càries és generalment seca i extremadament fina. L'addició de petites quantitats d'aigua o la preparació de la dieta en forma de gel, usant agar per exemple, reduirà substancialment el seu potencial inductor de càries.

Les consideracions prèviament discutides indiquen que els nutrients del menjar poden estimular o inhibir càries en animals posterupcionats en funció de les seves propietats físiques, químiques, o organolèptiques de la manera següent: (a) Física; La mida de la partícula impactat en fissures, desorganització de la placa, adhesivitat,

desallotjament o retenció de la dieta, i solubilitat (disponibilitat del nutrient). (b) Bioquímica; L'estimulació de la colonització de microorganismes (formació de placa), estimulació de la placa activadora de càries, maduració de l'esmalt, formació de la pel·lícula, activitat antibacteriana, efecte sistèmic en la salut del teixit oral. (c) Organolèptica; Gust (canvia el patró de menjar i beguda), olor, rebutg de la dieta, i consistència (Sequedat-humitat)⁴.

5.5.1 TIPUS DE DIETA

Es poden utilitzar qualsevol de les següents dietes amb les següents característiques i indicacions:

a) Stephan 580 (1951)

Llet descremada en pols	32%
Sucrosa	66%
Extracte de fetge	2%

b) Diet 2000 (Keyes 1959)

Farina de blat integral	6 g
Sucrosa	56
Llet descremada en pols	28
Menjar de fulles d'alfals ...	3
Extracte de fetge	1
Llevat de cervesa.....	4
Clorur sòdic ionitzat	2

Aquesta dieta es pot donar en rates i hámsters

c) Diet 2700 (Shaw 1947)

Sucre granulat	67 g
Caseïna	24
Oli de cereals	5
Cel.lulosa	15
Extracte de fetge	4
Sal	4

També es pot usar una variant d'aquesta dieta (2700S) que conté 25 g de sucrosa enlloc de 67.

d) Diet MIT 200 (Navia et al 1969)

Sucrosa pulveritzada	67 g
Lactoalbúmina	20
Oli de cotó	3
Cel.lulosa	6
Vitamines	1
Sal	3

Aquesta dieta pot ser modificada per una dieta que conté poc sucre (305), reemplaçant el 62% de sucrosa per blat de moro deixant un 5% de sucre.

La fórmula de la Diet 305 serà:

Sucrosa	5 g
Blat de moro	62
Lactoalbúmina	20
Oli de cotó	3
Cel.lulosa	6

Vitamines 1

Sal 3

e) Diet 301 (Larson 1963)

Sucrosa50 g

Blat de moro23

Caseïna20

Oli de cereals 3

Vitamina 2

Sal 2

5.6 EFECTE DEL FLUOR EN LA RATA

La interacció del fluor amb l'esmalt indueix un efecte anticàries. Durant la formació de la dent el fluor reacciona amb el desenvolupament de l'esmalt produint fluoroapatita. la quantitat de fluor adquirit per l'esmalt augmenta amb la dosi i també augmenta si el fluid que conté el fluor està aprop de la superfície de l'esmalt. En la bibliografia trobem descripcions de l'efecte cariostàtic del fluor en l'aigua de beguda. Podríem diferenciar dos períodes marcadament diferents segons si els molars ja han erupcionat o no:

A/ Administració de fluor en la fase preeruptiva de molars

El fluor donat a les rates abans de ser deslletades (quan

es formen els primers i segons molars) o abans del dia 35è d'edat (quan es forma el tercer molar) inhibeix la formació de cavitats. Una concentració de 10 p.p.m. en l'aigua de beguda en la rata pot tenir un efecte cariostàtic segons Larson. Es va notar que una concentració de 25 p.p.m. de fluor donada en l'aigua de beguda o de 50 p.p.m. donada en la dieta sòlida tenia efectes especials en la fase preeruptiva. L'administració de fluor en la fase preeruptiva també pot afectar la morfologia de la corona; per exemple una injecció de 7 mg de F/Kg de pes durant l'amelogènesi redueix el gruix de l'esmalt i forma fissures amples. Una excessiva administració de fluor sistèmic pot causar fluorosi i augment de càries en la rata.

B/ Administració de fluor en la fase posteruptiva de molars

L'exposició de fluor en rates en una fase posteruptiva inhibeix la càries de manera més efectiva que en l'exposició en una fase preeruptiva. El fluor pot ser administrat posteruptivament i a baixes concentracions, relativament, en l'aigua de beguda i en la dieta, o en altes concentracions aplicats tòpicament. L'absorció de fluor per l'esmalt disminueix amb l'edat de l'animal. Quan es dona 10 ppm de fluor en l'aigua de beguda durant els 7 dies després del deslletament, s'observa una significant absorció de fluor en l'esmalt, però no

succeeix el mateix si amb la mateixa dosi es dona durant els 49 dies després. Això és degut probablement perquè l'erupció de la dent fa que hi hagin més àrees hipomineralitzades les quals tenen més porus que l'esmalt sa i adquireix més fàcilment el fluor. A mesura que madura la dent aquestes àrees es mineralitzen quedant menys porus i es produeix una reducció d'absorció de fluor, especialment provinent de solucions relativament diluïdes. La quantitat de fluor necessària per inhibir les càries en la rata depèn del mètode d'aplicació. Uns 2.5 ppm de fluor pot ser efectiu en l'aigua de beguda. Una concentració de 40 ppm en l'aigua de beguda dona com a resultat una reducció aproximada d'un 90 % en la superfície bucal i un 70 % de la càries de solc. La freqüència d'administració també és important; afegint 2.5-40 ppm de fluor en l'aigua de beguda un dia per setmana no és tan efectiu com si s'adminstrés els set dies de la setmana. La addició de fluor en la dieta pot reduir l'efecte comparat amb la mateixa quantitat en l'aigua de beguda, però aquest efecte pot quedar perllongat donat que el fluor es reté en el menjar impactat de les fissures¹⁷.

Alguns estudis realitzats en rates han comprovat l'efecte cariostàtic del fluor administrat a baixes concentracions. S'ha observat que 1 ppm de fluor en l'aigua de beguda de les rates redueix significativament

les lesions de càries, i que 1 ppm és tant efectiu com 5 ppm de fluor en la reducció de càries. Beiraghi¹⁸ va observar que 1 ppm de fluor redueix la càries interproximal en un 75 %, la càries bucolingual un 66%, i la càries de solc quedava reduïda un 24%.

Kortelainen i col.¹⁹ han vist que una concentració relativament alta de fluor (19ppm) inhibeix el desenvolupament de les lesions més avançades i dona com a resultat una disminució significativa en lesions dentinals. El fluor a baixes concentracions (1ppm-7ppm) no redueix marcadament la mida de les lesions de càries en el segon i tercer molar, en canvi una concentració de 19 ppm redueix l'àrea de lesions dentinals en el primer molar. Spak, i col.²⁰ en un estudi d'administració de fluor en la formació de l'esmalt i el seu efecte en la càries dental en la rata, no va apreciar diferències significatives entre rates injectades des del tercer dia al dotzè dia del neixement a concentracions de 0.3 a 1 mg de F/ Kg de pes. Concentracions més elevades conduïen a anomalies de l'esmalt.

5.7 DISSENY D'UN ESTUDI EXPERIMENTAL EN LA RATA

En el disseny d'estudis de càries en animals, s'han trobat útils diversos protocols:

(A) Estudis convencionals en els quals els animals són allotjats sota condicions ambientals sense cap intenció per controlar la seva exposició a contaminació bacteriana exterior o la manera en la qual consumeixen aliment o beuen aigua. Es pot donar o no la superinfecció amb un organisme cariogènic.

(B) Supressió (o control) de la flora o gnotobiosi relativa en la qual els animals són tractats amb diferents tipus d'antibiòtics i aleshores es mantenen sota condicions amb la flora suprimida per a continuar amb l'administració d'antibiòtic al llarg del període experimental. Els microorganismes utilitzats per infectar els animals són resistents a l'antibiòtic essent donats per assegurar la seva implantació i colonització a la cavitat oral. Freqüentment es fa servir un equipament especial com per exemple tapadores amb filtre per les gàbies per disminuir les ocasions de contaminació exterior amb microorganismes resistents a l'antibiòtic.

(C) Condicions gnotobiòtiques en les quals els animals s'obtenen normalment mitjançant un part per cessàrea en aïllaments de plàstic estèrils i aleshores s'inoculen amb un o més organismes coneguts. D'aquesta manera, la seva flora oral és coneguda i es manté per l'ús de filtres d'aire, aïllaments i les cures normals requerides en treballs estèrils.

(D) Controlant els aliments i la beguda. En aquest cas els animals són mantinguts sota condicions convencionals, amb l'excepció de que són allotjats en gàbies especials provistes amb mecanismes de distribució que ofereixen quantitats d'aliment i aigua en intervals de temps previstos per controlar el patró de menjar i beure de l'animal. Aquest protocol és essencial en els estudis de les propietats dels aliments que promouen càries.

5.7.1. PROTOCOLS EXPERIMENTALS UTILITZATS EN LA RATA ALBINA

La rata s'ha utilitzat freqüentment en tots els protocols perfilats anteriorment: Convencional, supressió de la flora, gnotobiòtic, i control de l'aliment. Aquest és un animal robust, que aprèn ràpidament a procurar-se el seu aliment i aigua, indiferent a la complicació de la gàbia i pertant es presta fàcilment a la majoria de les condicions experimentals.

Moltes espècies de rates han estat utilitzades per a realitzar estudis de càries en animals. Les més utilitzades són: (a) Rates negres NIH, (b) Sprague - Dawley NIH, (c) Rates Osborne-Mendel, (d) Charles River COBS, i (e) Rates Wistar.

Els animals que són utilitzats en estudis experimentals són obtinguts normalment dels estabularis dels grups de

recerca o d'un laboratori subministrador. Immediatament a la seva arribada, les rates són col·locades a gàbies suspeses o gàbies de plàstic amb taps d'acer inoxidable i se'ls dona la dieta i l'aigua destil·lada ad libitum. En alguns laboratoris es fa servir aigua de la xarxa, però la reproductibilitat dels resultats entre laboratoris és millor si es fa servir aigua destil·lada. Es recomana que el jaç utilitzat contingui components no bactericides, perquè poden influenciar la flora oral i disminuir el nombre d'organismes cariogènics. Els jaços com per exemple xips de fusta esterilitzada o cel·lulosa triturada s'han trobat útils per experiments de càries. La col·locació en les gàbies també pot ser feta en gàbies d'acer inoxidable suspeses sobre safates que contenen serradures i altres materials absorbents per recollir l'orina i la femta de les rates. Aquest tipus d'allotjament en gàbies col·locades en relleu pot tendir a disminuir la incidència de càries. S'ha vist que els valors de càries en rates allotjades en gàbies de plàstic són més alts que aquells de rates mantingudes en fil d'alam galvanitzat, en gàbies en relleu. Aquest efecte no es podria explicar per la ingesta de zinc de la gàbia, perquè el suplement a la dieta d'aquest element no augmentaria la incidència de càries. Una possible explicació de l'increment de càries seria el reciclatge de les femtes que es dona en les gàbies de plàstic, que pot assegurar la infecció amb microorganismes

cariogènics.

Les gàbies haurien de ser etiquetades de forma clara i distribuïdes randomitzadament en l'estanteria per evitar tenir tots els animals en un grup, ja sigui en els prestatges més alts o més baixos. La llum, la temperatura, els canvis d'aire, i la concentració de pols pot variar en aquests llocs i la localització de tots els animals en un grup en aquesta àrea pot introduir biaixos no desitjables. Les tapadores de color de les gàbies, els contenidors de la dieta, o les ampolles d'aigua ajuden a identificar el grup i evitar errors.

Si en el treball s'han d'utilitzar rates acabades de néixer, haurien de ser allotjades individualment dins d'una gàbia. Si s'utilitzen rates deslletades, aquestes es poden allotjar 4 per gàbia. És millor engabiar les rates en grups de dues o tres, en funció de la mida, que engabiar-les individualment. La variabilitat de les quantificacions de càries és més reduïda en els animals que són engabiats junts que no els engabiats individualment.

Una àrea quadrada de 10X10 es pot fer servir per dos estanteries amb 25 gàbies cadascuna. L'habitació hauria d'estar a una temperatura (20-25 °C) i humitat (50-55%) controlada. La il·luminació artificial haurà de

sumministrar 12 hores de llum i 12 hores de foscor per minimitzar les variacions d'hores de llum entre les diferents estacions de l'any. L'ambient de llum s'ha trobat que afecta la incidència de caries en les rates.

Els cadells de rata s'haurien de manipular amb guants d'un sol us, per a minimitzar la transmissió d'infeccions que es produirien usant guants de cotó o de pell bruta. Els guants de plàstic també tenen l'avantatge en la manipulació de cadells que no imparteix olors cap el jove que podrien molestar als grans. S'ha trobat que les manipulacions que es fan al pesar els cadells i canviar el jaç cada 3 dies fan els animals més tractables i fàcils de manipular. Les dades del pes també són importants per monitoritzar la salut i el desenvolupament del cadell i pertant és un mètode molt recomanable fins i tot en els casos en que els objectius de l'experiment no necessitin d'un control freqüent del pes. A les rates que s'han d'utilitzar en l'experiment de càries es donarà la dieta cariogènica ben aviat en el període de lactació. La presència d'aquest tipus de dieta enriqueix la microflora la qual cosa resulta o bé un increment del nombre de microorganismes cariogènics que ja hi són presents en la cavitat oral del cadell de rata o facilitar la implantació i colonització de microorganismes cariogènics inoculats. Les inoculacions són necessàries quan es treballa amb animals que estan lliures de microorganismes

cariogènics. Normalment es porta a terme la infecció d'una de les maneres següents:

(a) Transmissió de l'organisme cariogènic provinent d'un animal de càries activa. Aquest mètode es porta a terme agafant grànuls fecals frescos provinent d'una rata coneguda que té lesions de càries actives, i preparant una suspensió que serà fregada a les dents. Alguns mililitres de la suspensió poden ser afegides a l'aigua de beguda, però l'aigua contaminada amb femtes caldria canviar-la diàriament. Dues o tres inoculacions en dies consecutius són suficients per implantar una flora cariogènica en la cavitat oral.

(b) Engabiar rates amb càries activa amb rates per a ser infectades. Aquest procediment, encara que és menys efectiu que l'anterior, ha estat usat amb més o menys èxit.

(c) Inoculació amb espècies cariogèniques de microorganismes. Soques de l'estreptococ mutans o d'algun altra microorganisme d'alta virulència creixen en un brou de cultiu. S'usa un cultiu de 24 hores per fregar els molars de rata i la resta del brou de cultiu s'afageix a l'aigua de beguda. Aquest procediment probablement és el millor, i dona a l'investigador més control i coneixement sobre l'organisme usat com a promotor de càries.

L'èxit de cada procediment d'inoculació es basa en el tipus d'organisme usat per inocular, el menjar de la dieta promotora de càries, l'edat de l'animal, i la freqüència amb la qual el procediment d'inoculació es repeteix. Organismes com l'estreptococ mutans, el qual tendeix a desenvolupar grans quantitats de polisacàrids extracel·lulars, s'implanta ràpidament quan la rata menja una dieta promotora de càries que conté sucrosa. Inoculacions fetes 3 o 4 dies en un temps en que els molars estan erupcionant, del 17è al 20è dia d'edat, són normalment més exitosos que si la infecció es fa 10 dies més tard.

Un deslletament precoç de la rata tendeix a un augment de la severitat de la càries. Les rates són usualment deslletades al 20è o 21è dia, però un deslletament precoç al 18è dia d'edat, a l'excloure la llet, forces al cadell a consumir dieta promotora de càries. Aquest és el temps en que el primer i segon molar erupcionen i per tant són altament susceptibles, l'erupció recent de les dents entren en contacte amb l'entorn altament cariogènic. Per a facilitar el deslletament precoç, el millor és retirar la mare i mantenir la camada junta al menys 8-10 dies. La mortalitat és nul·la i la infecció creuada amb l'organisme cariogènic tendeix a produir una resposta de càries uniforme.

El període experimental pot durar des de 5 a 50 dies després del deslletament, en funció de les condicions experimentals. Normalment no calen més de 15 dies per observar lesions en les àrees proximal, bucal i de solc. Si el període experimental és curt, per exemple menys de 15 dies, aleshores el tercer molar no s'inclourà en l'estimació de la càries, ja que, en la majoria de rates, erupciona al voltant del 32è al 34è dia d'edat. Períodes experimentals més llargs permeten tenir el tercer molar exposat a l'atac de la càries, però usualment la destrucció és tant severa com el primer i segon molar, en que les lesions de les superfícies de la dent es barregen, i es perd la capacitat d'avaluar d'on prové la lesió original. Habitualment es recomanen períodes curts d'experimentació excepte quan el disseny experimental obliga a usar un període llarg.

Després del deslletament, s'haurien de pesar les rates setmanalment inspeccionant el creixement i el desenvolupament. Aquesta observació també ofereix l'oportunitat de controlar-les individualment per cada signe de malaltia o toxicitat. L'activitat, l'aspecte del pèl, i els pesos corporals són factors externs útils per a l'investigador de seguir la resposta dels animals als tractaments.

La dieta i l'aigua haurien de ser controlats diàriament. Les ampolles de beguda i les sobres de menjar haurien de ser llençats i recanviats completament cada dos dies. La nit abans de sacrificar les rates s'hauria de retirar el menjar deixant només l'aigua de beguda. A l'acabar l'experiment, cal mesurar el pes corporal final i marcar individualment cada rata de cada gàbia. S'ha vist útil d'assignar un número a cada camada que prové del laboratori i usar aquest número més un dígit per identificar el cadell. Si el número de la camada és el 985, aleshores els cadells d'aquesta camada estaran ennumerats 9851, 9852, 9853...9859. Habitualment el nombre de cadells d'una camada és de 8 o 9, si són camades de 10 o 12 habitualment contenen cadells de rata amb un baix pes corporal i que són més susceptibles a la malaltia i a la mort. Un nombre gran de cadells en una camada pot donar problemes, ja que afectarà en la nutrició del cadell. Estudis fets mostren clarament l'efecte dramàtic que suposa la limitació de la llet i pertant l'administració de proteïnes, no només en el pes corporal i en la mida dels molars sinó també en l'experiència de la càries. És essencial mantenir camades de nombre semblant si volem que la variabilitat dels resultats es mantingui baixa. La codificació dels animals es poden fer fàcilment marcant les orelles amb un punxa-orelles o tatuant l'orella amb un 22 Gauge amb tinta de

l'índia o marcant la cua amb tinta insoluble en aigua.

Es sacrifiquen els animals amb qualsevol mètode en funció de les següents característiques:

(1) Capacitat de l'agent o mètode de no produir dolor en la mort.

(2) Efectes adversos del mètode amb els objectius de l'experiment.

(3) Seguretat del mètode pel personal i altres animals.

Els següents exemples ofereixen mètodes de sacrifici d'animals àmpliament utilitzats en els laboratoris:

A/ Agents inhalants

(1) éter. El dietiléter és un potent anestèsic inhalador que pot ser úsat per sacrificar petits animals, especialment rosegadors. Es col·loca un cotó o una gassa empapada amb el líquid anestèsic dins d'un compartiment tancat, de manera que es generi una concentració letal de vapor i es previngui el contacte directe amb l'animal. L'éter és extremadament inflamable i altament explosiu, resultant un gran problema de seguretat l'emmagatzematge del material i que els pulmons de l'animal retenen altes concentracions d'aquest vapor explosiu.

(2) Cloroform. Usat de manera similar a l'èter i és menys explosiu.

(3) Diòxid de carboni. Altes concentracions de diòxid de carboni (30%) té un ràpid efecte anestèsic i ha estat utilitzat amb eficàcia per sacrificar rosegadors petits.

B/ Fàrmacs injectables. El pentobarbital o altres fàrmacs relacionats amb els barbitúrics, quan s'administren per via endovenosa o intraperitoneal a dosis suficientment altes causen depressió en el sistema nervios central. És preferible per sacrificar animals grans.

C/ Mètodes físics. Ocasionalment els protocols de recerca requereixen l'ús de atontament seguit de exsanguinació, dislocació cervical, o decapitació per prevenir complicacions induïdes pel fàrmac.

Un cop sacrificats es conserven els caps i algun altre òrgan. Hi ha diversos procediments per preparar els molars per al contatge:

(1) En l'autoclau (120°C) durant 3-5 minuts, en funció de l'edat dels animals, estoven els teixits i permeten estreure'ls fàcilment de les mandíbules i dels maxil·lars. Es passa aire sec i es preparen pel contatge.

(2) Es pelen els caps i es conserven en 90% d'alcohol o al 10% de formaldehid tamponat. Aquest procediment fixa els teixits permetent la inspecció dels molars "in situ". L'ús de formaldehid és essencial si les mandíbules han de ser tenyides amb PAS.

(3) Els caps no cuits són pelats, situats en una safata amb compartiments i situats en prestatges especials⁴.

5.8 QUANTIFICACIO DE LES CÀRIES

La quantificació de la càries en rates, generalment, s'ha realitzat seguint la tècnica de Keyes²¹ (Keyes 1944); que és, després de sacrificar les rates es fa la dissecció de les mandíbules, es tenyeix amb una solució que penetri en les regions carioses de la dent, es fa una hemisecció en sentit longitudinal, i es puntua les càries dels molars sota un microscòpic. Aquest mètode s'ha usat abundantment però té el desavantatge de que cal que les lesions de càries estiguin relativament avançades per detectar-les en detall. Per aquesta raó els animals han de tenir una dieta extremadament cariogènica per a que surti càries suficient en un període raonable de temps. Ens trobem amb el mateix en l'índex de càries de König i col.²² (König et al 1958). Larson²³ discuteix els avantatges i desavantatges del mètode de Keyes suggerint algunes modificacions com puntuar únicament les càries d'esmalt. Conclou en que el sistema de registre de Keyes no és

factible en estudis de períodes curts en les rates (Tanzer. Larson). Larmas i Kortelainen²⁴ mesuren les lesions carioses inicials de les fissures dels molars de rata usant un mètode de fluorescència amb tinció de tetraciclina (Larmas & Kortelain). S'han descrit altres mètodes per detectar càries després d'un curt període d'estudi, amb fluorescència de llum ultravioleta, o fluorescència de llum visible. Hafström-Björkam²⁵ (ref) proposen l'ús de fluorescència amb laser per a puntuar les lesions inicials de càries d'esmalt en els molars de rata.

5.8.1 OBSERVACIONS GENERALS

La visualització de les zones de càries de molars en rossegadors pot aconseguir-se a través de diversos procediments de tinció:

(1) Tinció de nitrat de plata (AgNO_3). Després de disseccionar el cap del cos, s'obra la boca de la rata i es disposen dues o tres gotes de solució de Nitrat de plata a l'1% dins de la cavitat oral. Després de 1 o 2 minuts s'esbandeix la solució, es pressiona lleugerament el cap i es treuen els maxil·lars. Amb la calor i la llum el nitrat de plata reacciona amb els fosfats disponibles, concretament on es troben situades les càries per donar inestabilitat als fosfats de plata (groc), que queden reduïts ràpidament a plata (negre). Les àrees de càries

es veuen com característiques lesions negres que no es confon amb la taca negra que també es veu en les àrees immadures.

(2) König i col.laboradors (1958) suggereixen fixar la mandíbula en formol al 10% durant 24 o 48 hores o més. S'elimina els teikits tous i es fan seccions seriades de la mandíbula neta que conté els molars. Aleshores, la mandíbula seccionada es seca amb aire durant algunes hores, o una hora a 50°C en un forn. Les seccions es tenyeixen amb una gota de reactiu de Schiff durant 15 segons i aleshores es neteja a doll d'aigua per a difondre la tinció. La dentina i l'esmalt madur i sa no es tenyeixen, totes les àrees de càries de l'esmalt i de l'esmalt immadur canvien de vermell a vermell-violeta. La reacció positiva es degut a la presència de productes intermediaris de proteolisi, que contenen grups aldehyd.

(3) Altres procediments de tinció que s'han usat per lesions de càries es basen en reaccions amb el calci disponible de l'àrea degenerada. Un procediment inclou l'ús d'una solució saturada de sal "Kernechtrot B". També s'ha trobat útil una solució de Murexida (Amoni purpurat, 60 mg per 100 ml d'una solució d'etanol al 70% en aigua destil.lada). Els maxil.lars netejats amb alguns dels mètodes comentats anteriorment, es sequen amb aire i s'introdueixen en la solució de tinció durant 5-10 hores.

L'esmalt madur i sa es tenyirà, però l'esmalt degenerat es tenyirà de vermell-rosa. Les lesions de càries de sota la superfície apareixen emblanquides en el centre i rodejades d'una àrea vermella. Les dents tenyides es poden guardar seques i protegides de la llum durant llargs períodes de temps amb només petites pèrdues d'intensitat del color.

El contatge de la càries es pot fer mitjançant diversos mètodes. Essencialment, existeix 3 maneres de fer-ho:

(1) Número de dents cariades o lesions carioses. Aquest mètode representa una simple ennumeració del número de dents afectats per càries o del número de lesions que s'observen en els molars. És un procediment senzill, que és útil si s'han de quantificar àmplies diferències entre tractaments. Tota valoració es fa normalment amb un microscòpic estereoscòpic amb una ampliació de 30 augments.

(2) Volum d'àrees cariades. En aquest mètode es valora l'àrea de les lesions carioses i per a obtenir una puntuació, les unitats d'àrea es multipliquen per un número que representa la profunditat de penetració de la lesió (1=esmalt, 2=Unió amelodentinària, 3=dentina). Per exemple, considerem que la cara oclusal d'un segon molar es divideix en 4 unitats d'àrea; si la lesió ha destruït

la meitat de la dent i s'extén cap la dentina, aleshores la puntuació podria ser $2 \times 3 = 6$.

(3) Estimació selectiva d'àrees carioses en dents seccionades o esmolades. Aquest mètode examina els molars per a possibles lesions carioses entre regions; la bucal, a nivell de solcs i àrees interproximals dels molars mandibulars i maxil.lars. Cal realitzar una secció seriada en direcció mesio-distal o un tall seriat en direcció ocluso-cervical per a poder visualitzar l'extensió de les lesions dins de la dentina. Aquest mètode d'estudi només s'ha d'usar quan l'atac cariós no ha destruït grans àrees de la dent. La destrucció important de les dents podria causar la confluència de les lesions originades en llocs diferents, i es podria perdre la discriminació detallista. Pertant és aconsellable utilitzar condicions experimentals de cariogenicitat moderada o períodes curts d'experimentació per a aquest procediment de valoració. Quan hi ha una degeneració important seria millor emprar qualsevol dels altres dos mètodes anteriors.

Amb qualsevol mètode utilitzat, l'investigador hauria de tenir una altra persona que codifiqui les mandíbules i maxil.lars per a emmascarar la identitat del grup i assegurar que no existeixin biaixos en l'avaluació de la càries. La codificació es fa millor utilitzant una taula

de números randomitzats. Es pot valorar aproximadament 30 mandíbules d'una sentada i per evitar biaixos, degut a la fatiga o avorriment, és útil tenir un número equivalent de mandíbules procedents dels diferents grups de rates d'experimentació, en les mandíbules que es puntuin a un mateix temps.

Si hi ha 5 grups d'experimentació i 1 control, és millor agafar 5 mandíbules de cada grup i aleshores barrejar-los per a obtenir una distribució randomitzada en l'ordre en que s'ha puntuat. Les mandíbules poden ser puntuades sense cap pèrdua de definició en l'avaluació de la càries. No s'ha observat diferències entre el costat dret i esquerre, encara que alguns investigadors indiquen que si existeixen algunes diferències. De la mateixa manera no es veu diferència en el nivell de càries de rates femelles i mascles sacrificades abans de 40 dies d'edat.

5.8.2 DETALLS ESPECÍFICS D'ALGUNS PROCEDIMENTS HABITUALS

(1) Examinació de càries "in vivo". El hamster i el mono poden ser examinats per lesions carioses sota anestèsia o tranquil·litzants. Es pot usar "Innovar-Vet" (0.032 mg/Kg de pes corporal) intramuscular amb excel·lents resultats per a manipular l'hamster. Els animals assoleixen un estat de relaxació i aleshores amb l'ajuda d'un ganxo aplicat en les incisives es podrà mantenir la cavitat

oral oberta i examinar amb un microscopi estereo de baix poder. Aquest mètode ha estat descrit per Johansen que ha utilitzat aquest protocol en els seus estudis de càries, però el mateix sistema pot ser utilitzat per a inspeccionar altres estructures de la cavitat oral com els sacs dels hamsters. Els molars de rata no poden ser examinats tan fàcilment com els hamsters, ja que s'ha d'obrir la boca uns 180º. Per aquesta raó, el hamster s'utilitza exclusivament en estudis on cal fer l'examen in vivo de les dents. Monos, porcs, i altres animals grans s'han de tranquil·litzar amb diversos fàrmacs.

(2) Valoració de càries "post-mortem". S'ha utilitzat molts procediments diferents per avaluar la càries en models animals. Com s'ha indicat prèviament hi ha tres mètodes fonamentals: (a) la incidència de dents cariades, (b) L'estimació del volum de molars degenerats, i (c) els procediments que fan la discriminació del tipus i l'extensió i les lesions per secció o esmolament de la dent. La primera categoria és autoexplicativa i implica la valoració del número de dents que tenen una o més càries. Per a la rata o el hamster la puntuació màxima serà 12. La segona categoria ha estat utilitzada durant molts anys; resultava especialment útil quan s'utilitzaven dietes productores de càries i els períodes d'experimentació duraven entres 80-120 dies. En un dels primers mètodes descrits, suggerit per Keyes (1944) per a

valorar les càries en hámsters es selecciona una cúspide de mida estàndar assignant-li un valor numèric amb el que totes les cúspides de la dentició han de ser proporcionalment avaluades d'acord a les seves mides relatives. Per a simplificar la valoració o puntuació, la superfície bucal, lingual, i oclussal dels mètodes es divideixen en unitats d'àrees aproximadament equivalents. Aleshores la valoració o puntuació inclou l'estimació d'unitats d'àrees degenerades i la profunditat estimada de la lesió, que és normalment 1, 2, o 3 en funció de si la lesió és de 0.1-0.2 mm, 0.2-0.4 mm, o de 0.4-0.6 mm de profunditat. El producte de l'àrea i la profunditat dona una estimació de la quantitat de substància destruïda. La suma de les puntuacions individuals obtingudes d'aquesta manera produeix la puntuació total per a l'animal. La màxima puntuació per al hámster amb una pèrdua total de les corones degenerades hauria de ser $141 \times 2 = 282$. Un inconvenient d'aquest mètode és que el límit entre les diferents seccions està usualment en les fisures que és on s'inicien les lesions. Una lesió de càries s'haurà d'incloure en dues o tres seccions i l'estimació de l'àrea compresa ha de ser més gran que una altra lesió que afecti només una secció. Per aconseguir-ho, i augmentar la precisió d'aquest procediment, es suggereix l'ús d'una targeta de valoració consistent en una fotografia dels molars drets i esquerres del maxil·lar i de la mandíbula provista d'espais per a anotar les dades

de l'animal. (vegeu figura 2)

Per a puntuar les càries de les dents, els maxil·lars es netegen per qualsevol dels mètodes descrits anteriorment i aleshores s'examinen amb l'ajut d'un microscopi de baixa resolució i es fotografien. Els límits de la lesió s'anoten i queden recollits en les targetes (protocols). L'estimació de l'àrea cariada de la dent s'aconsegueix mitjançant l'ajut d'un planímetre. L'àrea total de la superfície de la dent s'ha mesurat prèviament i es fa correspondre a 100 unitats arbitràries. D'aquesta manera el calibrat del planímetre permet llegir el percentatge de la superfície destruïda directament en el planímetre. La puntuació total per un quadrant s'obté afegint les lectures individuals del planímetre per a les tres dents dividides entre tres. Un procediment similar s'utilitza per a obtenir les puntuacions totals de tota la dentició.

Amb una millor comparació dels factors etiològics de la càries dental s'ha produït una millora en el disseny dels experiments, que ha aconseguit un escurçament en el temps d'experimentació. Les modificacions en l'experimentació inclouen espècies d'animals, tipus de dietes, i els mètodes d'inoculació han escurçat el temps necessari per a produir lesions carioses. També és veritat que els investigadors han arribat a estar més interessats en les lesions inicials de l'esmalt i la seva localització en la dent que no en els procediments de destrucció, que està

Figura 2.

Caries dental experimental en las ratas

Régimen

Rata N.º

Jaula n.º

Totales mandibulares				
Lesiones	E	DS	DM	DX
Buco lingual				
Oclusal				
Del surco				
Proximal				

Molares mandibulares											
Número de caries											
Izquierda			Derecha			E			DS		
E	DS	DM	E	DS	DM	E	DS	DM	E	DS	DM
Vestibular			Vestibular			Vestibular			Vestibular		
Oclusal			Oclusal			Oclusal			Oclusal		
Lingual			Lingual			Lingual			Lingual		
Del surco			Del surco			Del surco			Del surco		
Proximal			Proximal			Proximal			Proximal		

NIH785 (Rev. 8-65) (Formerly PH-S-3476)

Ficha para el recuento de las caries en dientes de rata. E, esmalte; D_s, ligera implicación de la dentina; D_m, implicación moderada de la dentina; D_x, implicación extensa de la dentina; P, proximal.

probablement relacionat amb el procés de malaltia. Degut a la importància de les lesions inicials s'han desenvolupat procediments de valoració de càries amb lesions produïdes en 15 dies d'exposició a condicions cariogèniques. Inclouen examinacions dirigides a determinar l'extensió, severitat i localització de lesions. Les lesions del solc no estan realment avaluats en les dents intactes, per tant, en tots aquests procediments cal fer alguna forma de secció per a inspeccionar la penetració de la degeneració de la dentina, particularment en les àrees de solc. Les tincions s'utilitzen normalment per a que la destrucció no sigui extensa i ajuda a la localització de les àrees carioses. Dos procediments útils de valoració de càries d'aquest tipus podem considerar-los com a exemples els mètodes descrits per König i Cols (1958) i el descrit per Keyes (1944).

König i Cols han descrit un mètode de valoració de càries que s'ha utilitzat abastament. En la preparació dels maxil·lars de la rata es fa una sèrie de talls sagitals utilitzant un disc adiamantat. Els maxil·lars seccionats es tenyeixen amb reactiu de Schiff i s'examinen les lesions del solc. les lesions del solc o de les àrees interproximals es puntuen utilitzant el següent mètode:

A= Només lesió de l'esmalt

T= Lesió extesa a la unió amelodentinària

B= Moderada lesió de dentina

C= Important lesió dentinària amb una destrucció de cúspide visible.

El mètode per a enregistrar les càries ha estat descrit com una reconstrucció longitudinal des del quadre transversal de degeneració present en el moment de sacrifici.

El número de fisures amb càries que ha progressat:

A/5 T/1 B/0 C/0

Si es consideren el número de solcs lesionats incloent la línia amelodentinària (lesió T) aleshores en l'exemple el valor per aquest molar de la rata és de 1.

Keyes ha descrit amb enorme detall un mètode per a avaluar la càries, que és una tècnica molt completa i senzilla. Els maxil·lars amb els molars que han de ser valorats es netegen, es tenyeixen i s'assequen. Aleshores s'hemiseccionen en un pla sagital mesio-distal amb una serra circular. Pintant els molars moderadament mitjançant la immersió en oli, ajudarà a visualitzar millor les lesions que mullant-los en aigua. El mètode

divideix l'aspecte del solc dels molars mandibulars en unitats lineals: 6 per al primer molar, 4 per al segon, i 4 per al tercer molar. La severitat de les puntuacions són:

E, lesions només presents en l'esmalt

Ds, lesions incloents en la línia amelodentinària

Dm, lesions que s'extenen cap la dentina

Dx, lesions que representen la destrucció de la dentina.

La implicació bucal s'obté determinant el número d'unitats d'àrea en les quals la càries ha penetrat en la profunditat E, Ds, Dm i Dx. Les lesions es plasmen en una targeta de puntuació que conté dibuixos dels molars i quadres per a registrar les puntuacions.

L'estimació de les puntuacions del solc s'aconsegueix aplicant una estimació lineal d'un anivellament teòric del solc i avaluant la profunditat com s'ha indicat prèviament per a la secció bucal. El número d'unitats lineals assignats a cada solc començant des del primer molar fins el tercer són: 2, 3, 2/3, 2/2. El mètode és senzill i molt útil i permet l'valoració de la incidència i gravetat de la càries en les diferents zones de la dent de la rata sense consumir una gran quantitat de temps⁴.

J U S T I F I C A C I O

D E L ' E S T U D I

L'aparició de càries dentals es deu a la interacció de factors com la dieta, la microflora bucal, en especial gèrmens del tipus estreptococ mutans, i les condicions pròpies de la cavitat oral del subjecte. Entre aquestes últimes destaca per la seva importància la quantitat de saliva existent. Quan disminueix la secreció salival (per irradiació o extirpació de les glàndules salivals, per acció dels medicaments, etc...) augmenta la prevalència de càries, ja que la saliva protegeix al neutralitzar els àcids produïts per la placa dental.

Actualment cada vegada es més llarga l'expectativa de vida. La població d'una edat superior als 65 anys representa actualment el 15% del total en l'Europa Occidental, es calcula que serà superior al 20% l'any 2020 (Commission of the European Communities, 1988). També a l'existir una major preocupació per les condicions higiènic-sanitàries és major el nombre de persones que cuiden i perllonguen la conservació de les seves peces dentàries. Això fa que també augmenti la possibilitat d'aparició de càries en aquestes peces.

S'ha d'afegir en aquestes consideracions, el fet que en el nostre mitjà és molt freqüent la utilització de medicaments que provoquen disminució de la secreció de saliva (xerostomia) i pertant potencien el risc de càries. Entre els medicaments més emprats que indueixen xerostomia cal destacar els antidepressius tricíclics i els antipsicòtics del grup de les fenotiazines. Dins d'aquests dos grups de fàrmacs, segons els estudis de consum realitzats, hem vist que l'haloperidol (Haloperidol®) i la clorimipramina (Anafranil®), actualment són els més prescrits.

Per tal de valorar la capacitat de prevenció de l'aparició de càries que pugui tenir el fluor a una concentració de 1 p.p.m., s'ha administrat a rates sotmeses a tractament amb antidepressius i antipsicòtics, afegint-lo en l'aigua de beguda d'aquests animals. En els cas de que els resultats experimentals confirmessin aquesta hipòtesi es podria dissenyar un assaig clínic per corroborar les dades obtingudes experimentalment i poder arribar a prescriure el fluor en els malalts tractats amb psicofàrmacs.

O B J E C T I U S

1- Valorar l'efecte de la dieta cariogènica, la ingesta de fluor, i l'administració de psicofàrmacs sobre el creixement dels animals d'experimentació.

2- Establir la relació existent entre la sequedat de boca (xerostomia) induïda per psicofàrmacs (antidepressius i antipsicòtics) i nombre de càries en la rata.

3- Estudiar l'efecte preventiu del fluor sistèmic (fluor en l'aigua de beguda en una concentració de 1 p.p.m.) en l'aparició de la càries induïda pels psicofàrmacs en les rates.

M A T E R I A L S

I M E T O D E S

Hem utilitzat com animals d'experimentació 70 rates, mascles, de l'espècie Wistars. Als 21 dies de néixer les vam deslletar i les vam distribuir aleatòriament en 14 gàbies, cinc animals per gàbia, tenint en compte que no coincideixi cap germà en la mateixa gàbia per a formar 7 grups de tractament.

Les gàbies les anomenàrem 1, 1bis, 2, 2bis, 3.....7, 7bis i contenien 5 rates cadascuna. Els animals de les gàbies 1 i 1bis formaren el grup 1. Els de les gàbies 2 i 2bis el grup 2. Els de les gàbies 3 i 3bis el grup 3. Els de les gàbies 4 i 4bis el grup 4. Els de les gàbies 5 i 5bis el grup 5. Els de les gàbies 6 i 6bis el grup 6. Els de les gàbies 7 i 7bis el grup 7. Tot seguit vàrem pesar les rates i les vam identificar mitjançant uns forats a les orelles.

El tractament de cadascun dels animals el vam fer seguint el següent esquema:

Grup 1: Menjar normal. Aigua de la xarxa.

Grup 2: dieta cariogènica. aigua sense fluor i sense fàrmac

Grup 3: dieta cariogènica. aigua amb fluor i sense fàrmac.

Grup 4: dieta cariogènica. aigua sense fluor amb haloperidol (Haloperidol[®])

Grup 5: dieta cariogènica. aigua amb fluor i amb haloperidol (Haloperidol[®])

Grup 6: dieta cariogènica. aigua sense fluor, amb clorimipramina (Anafranil[®])

Grup 7: dieta cariogènica. aigua amb fluor i amb clorimipramina (Anafranil[®])

El menjar del grup 1, que hem denominat normal, era dieta de manteniment de rata de referència A04 de Panlab[®]. Aquesta dieta es presenta en forma de grànuls de 15 mm de diàmetre amb la següent composició en percentatges:

Humitat	12.0%
Proteïna bruta	17.2%
Greix brut	2.7%
Fibra bruta	3.9%
Minerals	4.4%
Glúcids	59.7%
Valor calòric (Kcal/Kg)	3100

La resta dels grups consumeixen una dieta cariogènica ST-580¹⁰ composta per:

Humitat	8.0%
Proteïna bruta	9.2%
Lípids	8.5%
E.N.A. (glúcids)	72.8%
Cendres	1.5%

Els grups 1, 2, 4 i 6 van beure aigua de la xarxa "ad libitum". Els grups 3, 5 i 7 van beure "ad libitum" aigua de la xarxa a la que s'hi afegia 1 ppm de fluorur sòdic¹⁰.

Els animals dels grups 4 i 5 varen rebre amb l'aigua de beguda haloperidol a una concentració de 5 mg/100 ml que corresponien a una dosi de 5 mg/Kg. El càlcul d'aquesta concentració i dosi es va fer en base a que una rata consumeix diàriament 10 ml per cada 100 gr de pes.

Els animals dels grups 6 i 7 varen rebre amb l'aigua de beguda clorimipramina a una concentració de 50 mg/100 ml que corresponien a una dosi de 50 mg/kg. El càlcul d'aquesta concentració i dosi es va fer en base a que una rata consumeix diàriament 10 ml per cada 100 gr de pes.

Vam mesurar diàriament la quantitat de beguda ingerida per gàbia. Tres cops per setmana vam mesurar la quantitat de menjar consumit per gàbia. Cada setmana vam pesar les rates individualment¹⁰.

El segon i tercer dia de l'experiència vam inocular 0.2 ml d'una suspensió de 10^8 cèl.lules/ml de *Streptococcus mutans sobrinus* en la cavitat oral de cada rata de tots els grups llevat les deu rates control del grup 1.²⁰

El segon dia de l'experiència vam administrar per via intraperitoneal 50 mg de clorhidrat d'oxitetraciclina per quilogram de pes de rata a tots els grups. Aquesta substància quedarà retinguda en l'estructura de les dent i fixarà el colorant, quan sigui administrat el sulfonat

sòdic d'alizarina, poc abans del sacrifici dels animals. Això ens permetrà una posterior observació i quantificació de les càries mitjançant un microscopi de fluorescència²⁴.

El dia 47 de l'experiment vam recollir amb hisopos mostres de la cavitat oral de tots els animals inclosos en l'estudi. Es van remetre immediatament al laboratori de Microbiologia de l'Hospital de Bellvitge per a dur a terme la identificació d'*Streptococcus sobrinus*. Es van sembrar en medis de cultiu selectiu per a gèrmens Gram + i es van incubar a 37°C en una atmosfera amb 5% de CO₂. A les 48 hores es van seleccionar les colònies α -hemolítiques del cultiu primari, es van reaïllar en plaques d'agar sang i a les 24 hores es realitzaren les proves d'identificació: fermentació de sorbitol, producció de glucà, i sensibilitat a la bacitracina. Els criteris d'identificació de les soques estudiades es van basar en la soca control d'estreptococ inoculada prèviament a les rates.

El dia 48 de l'experiment vam administrar a cada animal 1 ml d'uretà al 10% per cada 100 g de rata per via intraperitoneal. Tot seguit vam administrar 60mg de sulfonat sòdic d'alizarina per Kg de rata per via intraperitoneal. 6 hores després de l'administració del sulfonat sòdic d'alizarina, es van sacrificar les rates

per decapitació. Vam extreure les mandíbules llevant els teixits tous i les vam conservar amb etanol. Els maxil·lars els vam guardar en el congelador.

Posteriorment vam observar les càries de les cares oclusal, vestibular i lingual de les mandíbules mitjançant una lupa "Wild Herrbrugg Photomakroskop M-400". Un cop anotades i fotografiades les càries vam seccionar les mandíbules sagitalment per a poder observar les càries proximals i la profunditat de les càries de solc mitjançant la mateixa lupa, seguint el mètode de Keyes: de cada cara buscàvem el número d'àrees afectades per càries, (cada cara del primer molar es divideix en 6 àrees el segon i tercer molar en 4 àrees cadascun) i ho multiplicàvem per la profunditat de la lesió (X1= si arribava a l'esmalt, X2= a la dentina superficial, X3= a la dentina mitja, i X4= a la dentina profunda), aleshores sumàvem els valors dels sis molars i obteníem el nombre de càries d'una cara de cada rata, que sumats els valors de les 5 cares ens donava el número total de càries d'una rata.

Tractaments estadístics.

Les dades obtingudes en aquest treball s'han tractat amb l'ordinador MacIntosh usant els programes StatWork²⁷ i StatView²⁸.

Estadística descriptiva. Per a totes les variables analitzades en cadascun dels grups s'han calculat els paràmetre estadístics següents: Mitjana, Desviació estàndar, Error estàndar de la mitjana, Variança, Coeficient de variació, Número d'observacions, Valors màxim i mínim, Rangs, Suma dels valors de la variable, Suma dels quadrats, Percentils, Moda, Mitjana geomètrica, Kurtosis i Skewness.

Estadística comparativa. En primer lloc, es va aplicar la prova de Normality test del programa estadístic del StatWork, amb la finalitat de comparar, en cadascun dels grups i per cada variable, si les dades analitzades seguien o no una distribució normal. Els resultat obtinguts en aquesta prova ens permeten escollir adequadament el test de comparació a utilitzar.

Aquelles variables que s'ajustaven a una distribució normal es van sotmetre a l'anàlisi de la variança, ANOVA, del programa StatView, amb la finalitat d'esbrinar si hi havien diferències estadísticament significatives entre les poblacions dels diferents grups d'estudi, i pertant si els grups d'estudi formaven part de poblacions diferents o no. Aquesta prova compara els grups dos a dos per cadascuna de les variables estudiades. Per a valorar la significació de les diferències, vam escollir per

aquest estudi el test de Fisher, test paramètric d'anàlisi de la variància i un dels tres que calcula la metodologia ANOVA del programa StatView. L'ANOVA és un mètode estadístic que contrasta la possible igualtat entre dos o més mitjanes poblacionals utilitzant mostres independents²⁹.

R E S U L T A T S

Durant tota l'experiència hem mesurat les següents variables:

- Consum de beguda
- Consum de menjar
- Increment de pes

Al finalitzar el tractament, hem quantificat les càries i les hem expressat com a número total de càries.

Per cada una d'aquestes variables hem realitzat la descripció estadística, la comparació entre els grups d'estudi, i una representació gràfica.

1 Beguda.

1.1 Representació gràfica. En la figura número 3 veiem la mitjana de consum de beguda per dia i per grup d'estudi.

Es pot comparar gràficament les diferents quantitats de beguda ingerides pels diferents grups d'estudi. En les abscisses hi tenim els dies d'estudi des del 1r dia de l'experiència fins el 46è. En les coordenades hi figura la mitjana de beguda ingerida per cada grup d'estudi (10 rates).

1.2 Comparació de variàncies. En les taules 1-3 hi tenim una descripció dels grups d'estudi per a aplicar una comparació d'anàlisi de variància (ANOVA). En les taules 4-8 observem totes les comparacions possibles entre els diferents grups d'estudi.

1.3 Descripció estadística. Les taules 9-15 ens mostren la descripció estadística detallada de cada grup d'estudi. Ens indica la mitjana, la desviació estàndar, l'error estàndar de la mitjana, la variància, el coeficient de variació, el número d'observacions, el valor mínim i màxim, el rang, la suma dels valors, la suma de quadrats, les pèrdues, els percentils, la moda, la mitjana geomètrica, la Kurtosi i Skewness.

2. Menjar

2.1 Representació gràfica. En la figura número 4 veiem la mitjana de menjar consumit per dia i per grup d'estudi.

Es pot comparar gràficament les diferents quantitats de menjar ingerides pels diferents grups d'estudi. En les abscisses hi tenim els dies d'estudi des del 1r dia de l'experiència fins el 46è. En les coordenades hi figura la mitjana de menjar ingerit per cada grup d'estudi (10 rates).

2.2 Comparació de variàncies. En les taules 16-18 hi tenim una descripció dels grups d'estudi per a aplicar una comparació d'anàlisi de variància (ANOVA). En les taules 19-23 observem totes les comparacions possibles entre els diferents grups d'estudi.

2.3 Descripció estadística. Les taules 24-30 ens mostren la descripció estadística detallada de cada grup d'estudi. Ens indica la mitjana, la desviació estàndar, l'error estàndar de la mitjana, la variància, el coeficient de variació, el número d'observacions, el valor mínim i màxim, el rang, la suma dels valors, la suma de quadrats, les pèrdues, els percentils, la moda, la mitjana geomètrica, la Kurtosi i Skewness.

3 Pes

3.1 Representació gràfica. En la figura número 5 veiem l'increment de pes per setmanes i per grups d'estudi. Es pot comparar gràficament els diferents increments de pes

experimentats pels diferents grups d'estudi. En les abscisses hi tenim les setmanes d'estudi des de la primera setmana de l'experiència fins la darrera setmana. En les coordenades hi figura la mitjana de pes per rata en grams. Les figures 6-12 mostren la mitjana dels pesos de cada grup d'estudi indicant també les desviacions estàndar de cada mitjana.

3.2 Comparació de variàncies. En les taules 31-33 hi tenim una descripció dels grups d'estudi per a aplicar una comparació d'anàlisi de variància (ANOVA) dels increments de pes (Pes final menys pes inicial). En les taules 34-38 observem totes les comparacions possibles entre els diferents grups d'estudi.

3.3 Descripció estadística. Les taules 39-45 ens mostren la descripció estadística detallada de cada grup d'estudi dels increments de pes (pes final menys pes inicial). Ens indica la mitjana, la desviació estàndar, l'error estàndar de la mitjana, la variància, el coeficient de variació, el número d'observacions, el valor mínim i màxim, el rang, la suma dels valors, la suma de quadrats, les pèrdues, els percentils, la moda, la mitjana geomètrica, la Kurtosi i Skewness.

4 Número total de càries

4.1 Representació gràfica. En la figura número 13 veiem la mitjana del número total de càries (oclussal, bucal, lingual, de solc, i proximal), amb les respectives desviacions tipus, observada per cada grup d'estudi. Es pot comparar gràficament les diferents quantitats de càries totals observades pels diferents grups d'estudi. En les abscisses hi tenim els grups d'estudi. En les coordenades hi figura la mitjana del número total de càries observada per cada grup d'estudi.

4.2 Comparació de variàncies. En les taules 46-48 hi tenim una descripció dels grups d'estudi per a aplicar una comparació d'anàlisi de variància (ANOVA) de la mitjana del número total de càries observada. En les taules 49-53 observem totes les comparacions possibles entre els diferents grups d'estudi.

4.3 Descripció estadística. Les taules 54-60 ens mostren la descripció estadística detallada per cada grup d'estudi de la suma total de càries. Ens indica la mitjana, la desviació estàndar, l'error estàndar de la mitjana, la variància, el coeficient de variació, el número d'observacions, el valor mínim i màxim, el rang, la suma dels valors, la suma de quadrats, les pèrdues,

els percentils, la moda, la mitjana geomètrica, la Kurtosi i Skewness.

L'estudi microbiològic de cada una de les mostres provinents de cada animal de l'experimentació van donar els següents resultats:

De les 69 mostres estudiades no es va trobar creixement en cultiu primari en 3 d'elles:

1 del grup 5

1 del grup 6

1 del grup 7

Es va trobar l'*Streptococcus sobrinus* en 37 de les 69 mostres estudiades:

3 del grup 1

7 del grup 2

7 del grup 3

5 del grup 4

4 del grup 5

6 del grup 6

5 del grup 7

Les taules 61-63 mostren les proves bioquímiques i la quantificació relativa de les colònies α -hemolítiques de cada rata de l'estudi en detall.

El 25è dia de l'estudi va morir una rata del grup 7 (sota tractament d'Anafranil i fluor) que estava allotjada en la gàbia 7 bis.

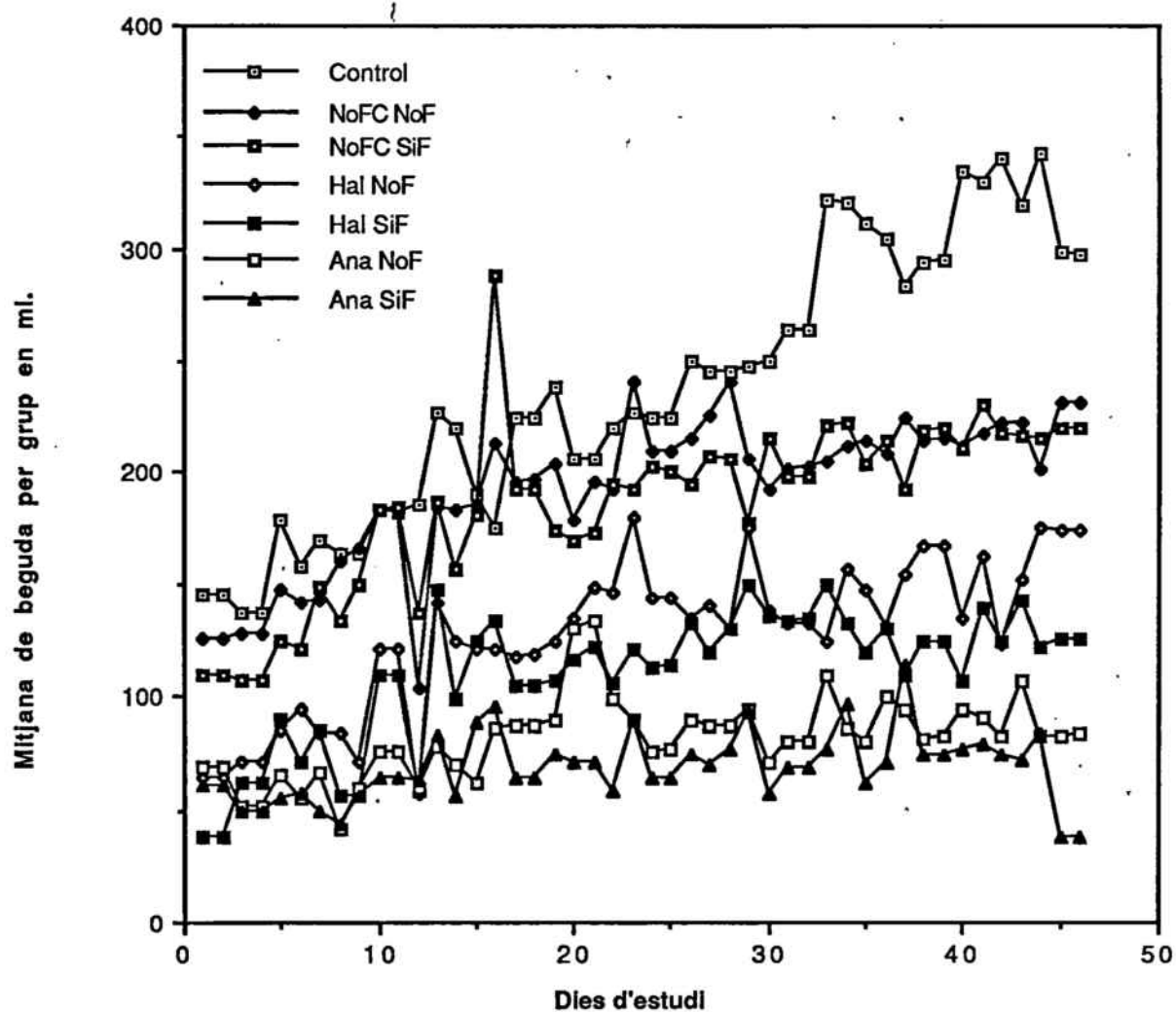


Figura 3. Mitjana de beguda per dia i per grup d'estudi

One Factor ANOVA X₁ : Column 8 Y₁ : B.Control

Analysis of Variance Table

Source:	DF:	Sum Squares:	Mean Square:	F-test:
Between groups	6	1088235,714	181372,619	142,291
Within groups	315	401518,283	1274,661	p = ,0001
Total	321	1489753,997		

Model II estimate of between component variance = 3915,173

Taula 1

One Factor ANOVA X₁ : Column 8 Y₁ : B.Control

Group:	Count:	Mean:	Std. Dev.:	Std. Error:
Cont	46	237,304	61,09	9,007
NoFCNoF	46	192,326	33,894	4,997
NoFCSiF	46	185,717	38,874	5,732
HaINoF	46	128	33,255	4,903
HaISiF	46	110,217	29,37	4,33

Taula 2

One Factor ANOVA X₁ : Column 8 Y₁ : B.Control

Group:	Count:	Mean:	Std. Dev.:	Std. Error:
AnaNoF	46	81,935	17,982	2,651
AnaSiF	46	68,978	15,451	2,278

Taula 3

One Factor ANOVA X₁ : Column 8 Y₁ : B.Control

Comparison:	Mean Diff.:	Fisher PLSD:	Scheffe F-test:	Dunnett t:
Cont vs. NoFCNoF	44,978	14,649*	6,084*	6,042
Cont vs. NoFCSiF	51,587	14,649*	8,003*	6,93
Cont vs. HalNoF	109,304	14,649*	35,93*	14,683
Cont vs. HalSiF	127,087	14,649*	48,572*	17,071
Cont vs. AnaNoF	155,37	14,649*	72,596*	20,87

* Significant at 95%

Taula 4

One Factor ANOVA X₁ : Column 8 Y₁ : B.Control

Comparison:	Mean Diff.:	Fisher PLSD:	Scheffe F-test:	Dunnett t:
Cont vs. AnaSiF	168,326	14,649*	85,209*	22,611
NoFCNoF vs. NoFCSiF	6,609	14,649	,131	,888
NoFCNoF vs. HalNoF	64,326	14,649*	12,444*	8,641
NoFCNoF vs. HalSiF	82,109	14,649*	20,275*	11,029
NoFCNoF vs. AnaNoF	110,391	14,649*	36,648*	14,829

* Significant at 95%

Taula 5

One Factor ANOVA X₁ : Column 8 Y₁ : B.Control

Comparison:	Mean Diff.:	Fisher PLSD:	Scheffe F-test:	Dunnett t:
NoFCNoF vs. AnaSiF	123,348	14,649*	45,756*	16,569
NoFCSiF vs. HalNoF	57,717	14,649*	10,018*	7,753
NoFCSiF vs. HalSiF	75,5	14,649*	17,143*	10,142
NoFCSiF vs. AnaNoF	103,783	14,649*	32,391*	13,941
NoFCSiF vs. AnaSiF	116,739	14,649*	40,984*	15,681

* Significant at 95%

Taula 6

One Factor ANOVA X₁ : Column 8 Y₁ : B.Control

Comparison:	Mean Diff.:	Fisher PLSD:	Scheffe F-test:	Dunnett t:
HalNoF vs. HalSiF	17,783	14,649*	,951	2,389
HalNoF vs. AnaNoF	46,065	14,649*	6,382*	6,188
HalNoF vs. AnaSiF	59,022	14,649*	10,476*	7,928
HalSiF vs. AnaNoF	28,283	14,649*	2,406*	3,799
HalSiF vs. AnaSiF	41,239	14,649*	5,114*	5,54

* Significant at 95%

Taula 7

One Factor ANOVA X₁ : Column 8 Y₁ : B.Control

Comparison:	Mean Diff.:	Fisher PLSD:	Scheffe F-test:	Dunnett t:
AnaNoF vs. AnaSiF	12,957	14,649	,505	1,74

Taula 8

X₁ : B.Control

Mean:	Std. Dev.:	Std. Error:	Variance:	Coef. Var.:	Count:
237,304	61,09	9,007	3732,028	25,743	46
Minimum:	Maximum:	Range:	Sum:	Sum of Sqr.:	# Missing:
137,5	342	204,5	10916	2758355,5	0
t 95%:	95% Lower:	95% Upper:	# < 10th %:	10th %:	25th %:
18,143	219,161	255,448	5	158,6	183
50th %:	75th %:	90th %:	# > 90th %:	Mode:	Geo. Mean:
227	295	321,8	5	225	229,38
Kurtosis:	Skewness:				
-1,111	,104				

Taula 9

X₂ : B.NoFC NoF

Mean:	Std. Dev.:	Std. Error:	Variance:	Coef. Var.:	Count:
192,326	33,894	4,997	1148,791	17,623	46
Minimum:	Maximum:	Range:	Sum:	Sum of Sqr.:	# Missing:
104	241	137	8847	1753204,5	0
t 95%:	95% Lower:	95% Upper:	# < 10th %:	10th %:	25th %:
10,066	182,26	202,392	5	128,95	183
50th %:	75th %:	90th %:	# > 90th %:	Mode:	Geo. Mean:
202,5	214	225,9	5	183	188,934
Kurtosis:	Skewness:				
,017	-,933				

Taula 10

X₃ : B.NoFC SiF

Mean:	Std. Dev.:	Std. Error:	Variance:	Coef. Var.:	Count:
185,717	38,874	5,732	1511,218	20,932	46
Minimum:	Maximum:	Range:	Sum:	Sum of Sqr.:	# Missing:
107,5	288	180,5	8543	1654588,5	0
t 95%:	95% Lower:	95% Upper:	# < 10th %:	10th %:	25th %:
11,545	174,172	197,263	5	121,4	169
50th %:	75th %:	90th %:	# > 90th %:	Mode:	Geo. Mean:
194	215	220	4	•	181,248
Kurtosis:	Skewness:				
,144	-,421				

Taula 11

X₄ : B.Hal NoF

Mean:	Std. Dev.:	Std. Error:	Variance:	Coef. Var.:	Count:
128	33,255	4,903	1105,911	25,981	46
Minimum:	Maximum:	Range:	Sum:	Sum of Sqr.:	# Missing:
58	180	122	5888	803430	0
t 95%:	95% Lower:	95% Upper:	# < 10th %:	10th %:	25th %:
9,877	118,123	137,877	5	71,1	119
50th %:	75th %:	90th %:	# > 90th %:	Mode:	Geo. Mean:
132,5	149	173,3	5	121	122,996
Kurtosis:	Skewness:				
-,533	-,538				

Taula 12

X₅ : B.Hal SIF

Mean:	Std. Dev.:	Std. Error:	Variance:	Coef. Var.:	Count:
110,217	29,37	4,33	862,607	26,647	46
Minimum:	Maximum:	Range:	Sum:	Sum of Sqr.:	# Missing:
38	150	112	5070	597619,5	0
t 95%:	95% Lower:	95% Upper:	# < 10th %:	10th %:	25th %:
8,723	101,495	118,94	5	59,35	105
50th %:	75th %:	90th %:	# > 90th %:	Mode:	Geo. Mean:
120	130	138,7	5	125	105,071
Kurtosis:	Skewness:				
,137	-1,011				

Taula 13

X₆ : B.Ana NoF

Mean:	Std. Dev.:	Std. Error:	Variance:	Coef. Var.:	Count:
81,935	17,982	2,651	323,34	21,946	46
Minimum:	Maximum:	Range:	Sum:	Sum of Sqr.:	# Missing:
42	134	92	3769	323362,5	0
t 95%:	95% Lower:	95% Upper:	# < 10th %:	10th %:	25th %:
5,34	76,594	87,275	4	60	70
50th %:	75th %:	90th %:	# > 90th %:	Mode:	Geo. Mean:
83	90	99,9	5	•	79,993
Kurtosis:	Skewness:				
1,194	,5				

Taula 14

X7 : B.Ana SiF

Mean:	Std. Dev.:	Std. Error:	Variance:	Coef. Var.:	Count:
68,978	15,451	2,278	238,733	22,4	46
Minimum:	Maximum:	Range:	Sum:	Sum of Sqr.:	# Missing:
38	114	76	3173	229611	0
t 95%:	95% Lower:	95% Upper:	# < 10th %:	10th %:	25th %:
4,589	64,389	73,567	4	50	59
50th %:	75th %:	90th %:	# > 90th %:	Mode:	Geo. Mean:
69	77	89,9	5	75	67,268
Kurtosis:	Skewness:				
,529	,4				

Taula 15

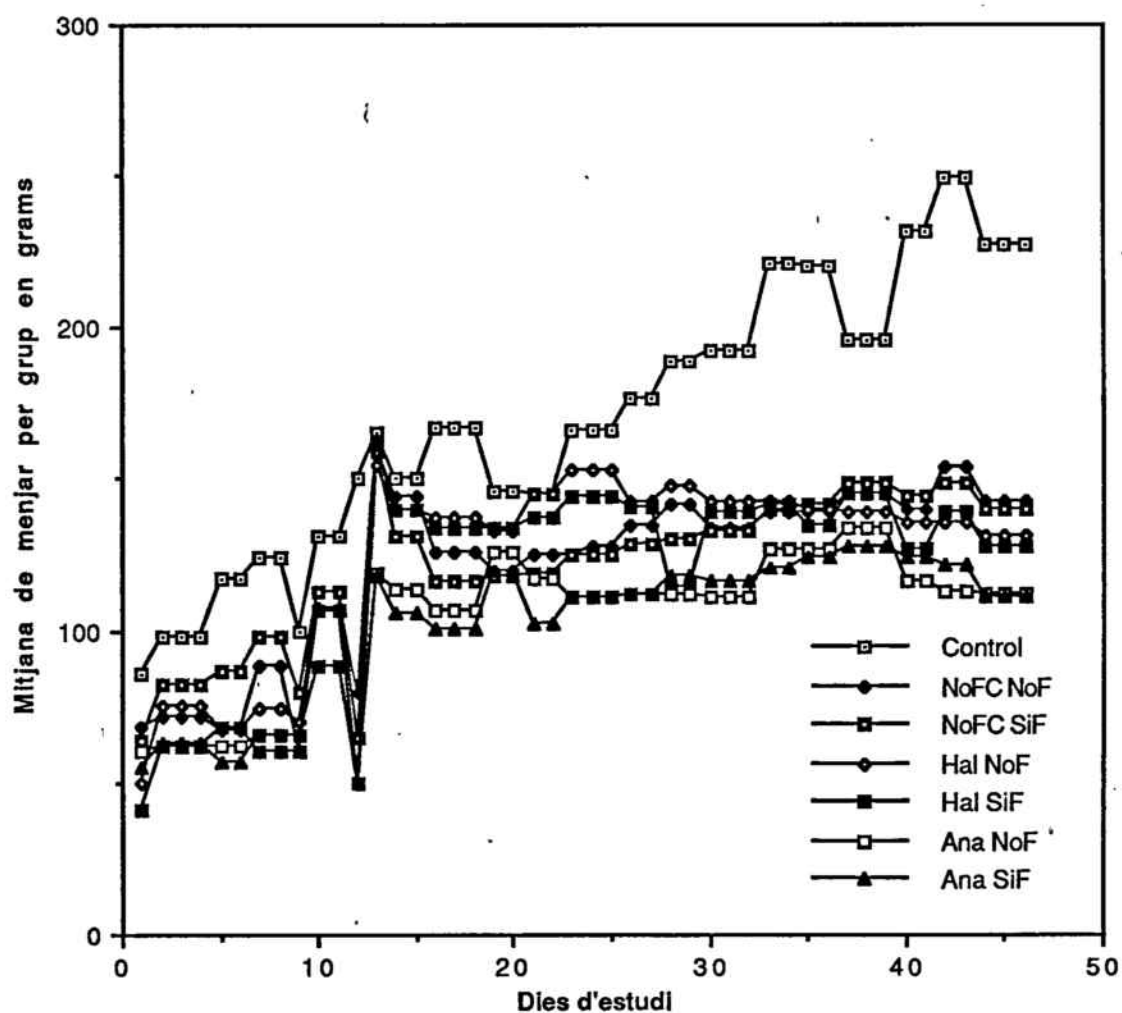


Figura 4. Mitjana de menjar per dia i per grup d'estudi

One Factor ANOVA X₁ : Column 8 Y₁ : Menjar

Analysis of Variance Table

Source:	DF:	Sum Squares:	Mean Square:	F-test:
Between groups	6	141856,385	23642,731	25,076
Within groups	315	296998,435	942,852	p = ,0001
Total	321	438854,82		

Model II estimate of between component variance = 493,476

Taula 16

One Factor ANOVA X₁ : Column 8 Y₁ : Menjar

Group:	Count:	Mean:	Std. Dev.:	Std. Error:
Cont	46	170,457	44,35	6,539
NoFCNoF	46	122	28,187	4,156
NoFCSiF	46	121,804	24,165	3,563
Ha1NoF	46	123,587	31,344	4,621
Ha1SiF	46	118,696	33,319	4,913

Taula 17

One Factor ANOVA X₁ : Column 8 Y₁ : Menjar

Group:	Count:	Mean:	Std. Dev.:	Std. Error:
AnaNoF	46	103,609	24,164	3,563
AnaSiF	46	102,152	24,044	3,545

Taula 18

One Factor ANOVA X₁ : Column 8 Y₁ : Menjar

Comparison:	Mean Diff.:	Fisher PLSD:	Scheffe F-test:	Dunnett t:
Cont vs. NoFCNoF	48,457	12,599*	9,546*	7,568
Cont vs. NoFCSiF	48,652	12,599*	9,624*	7,599
Cont vs. HalNoF	46,87	12,599*	8,931*	7,32
Cont vs. HalSiF	51,761	12,599*	10,893*	8,084
Cont vs. AnaNoF	66,848	12,599*	18,168*	10,441

* Significant at 95 %

Taula 19

One Factor ANOVA X₁ : Column 8 Y₁ : Menjar

Comparison:	Mean Diff.:	Fisher PLSD:	Scheffe F-test:	Dunnett t:
Cont vs. AnaSiF	68,304	12,599*	18,968*	10,668
NoFCNoF vs. NoFCSiF	,196	12,599	1,556E-4	,031
NoFCNoF vs. HalNoF	-1,587	12,599	,01	,248
NoFCNoF vs. HalSiF	3,304	12,599	,044	,516
NoFCNoF vs. AnaNoF	18,391	12,599*	1,375	2,872

* Significant at 95 %

Taula 20

One Factor ANOVA X₁ : Column 8 Y₁ : Menjar

Comparison:	Mean Diff.:	Fisher PLSD:	Scheffe F-test:	Dunnett t:
NoFCNoF vs. AnaSiF	19,848	12,599*	1,602	3,1
NoFCSiF vs. HalNoF	-1,783	12,599	,013	,278
NoFCSiF vs. HalSiF	3,109	12,599	,039	,486
NoFCSiF vs. AnaNoF	18,196	12,599*	1,346	2,842
NoFCSiF vs. AnaSiF	19,652	12,599*	1,57	3,069

* Significant at 95 %

Taula 21

One Factor ANOVA X₁ : Column 8 Y₁ : Menjar

Comparison:	Mean Diff.:	Fisher PLSD:	Scheffe F-test:	Dunnett t:
HalNoF vs. HalSiF	4,891	12,599	,097	,764
HalNoF vs. AnaNoF	19,978	12,599*	1,623	3,12
HalNoF vs. AnaSiF	21,435	12,599*	1,868	3,348
HalSiF vs. AnaNoF	15,087	12,599*	,925	2,356
HalSiF vs. AnaSiF	16,543	12,599*	1,113	2,584

* Significant at 95%

Taula 22

One Factor ANOVA X₁ : Column 8 Y₁ : Menjar

Comparison:	Mean Diff.:	Fisher PLSD:	Scheffe F-test:	Dunnett t:
AnaNoF vs. AnaSiF	1,457	12,599	,009	,227

Taula 23

Xg : M.Control

Mean:	Std. Dev.:	Std. Error:	Variance:	Coef. Var.:	Count:
170,457	44,35	6,539	1966,92	26,018	46
Minimum:	Maximum:	Range:	Sum:	Sum of Sqr.:	# Missing:
86	249	163	7841	1425061	0
t 95%:	95% Lower:	95% Upper:	# < 10th %:	10th %:	25th %:
13,172	157,285	183,628	5	101,7	145
50th %:	75th %:	90th %:	# > 90th %:	Mode:	Geo. Mean:
167	196	227	4	•	164,406
Kurtosis:	Skewness:				
-,924	-,061				

Taula 24

Xg : M.NoFC NoF

Mean:	Std. Dev.:	Std. Error:	Variance:	Coef. Var.:	Count:
122	28,187	4,156	794,533	23,104	46
Minimum:	Maximum:	Range:	Sum:	Sum of Sqr.:	# Missing:
60	161	101	5612	720418	0
t 95%:	95% Lower:	95% Upper:	# < 10th %:	10th %:	25th %:
8,371	113,629	130,371	4	72	108
50th %:	75th %:	90th %:	# > 90th %:	Mode:	Geo. Mean:
134	142	145	3	139	118,067
Kurtosis:	Skewness:				
-,356	-,997				

Taula 25

X₁₀ : M.NoFC SiF

Mean:	Std. Dev.:	Std. Error:	Variance:	Coef. Var.:	Count:
121,804	24,165	3,563	583,939	19,839	46
Minimum:	Maximum:	Range:	Sum:	Sum of Sqr.:	# Missing:
64	159	95	5603	708747	0
t 95%:	95% Lower:	95% Upper:	# < 10th %:	10th %:	25th %:
7,177	114,628	128,981	3	82	113
50th %:	75th %:	90th %:	# > 90th %:	Mode:	Geo. Mean:
129	140	149	1	•	119,057
Kurtosis:	Skewness:				
-,212	-,834				

Taula 26

X₁₁ : M.Hal NoF

Mean:	Std. Dev.:	Std. Error:	Variance:	Coef. Var.:	Count:
123,587	31,344	4,621	982,426	25,362	46
Minimum:	Maximum:	Range:	Sum:	Sum of Sqr.:	# Missing:
50	155	105	5685	746801	0
t 95%:	95% Lower:	95% Upper:	# < 10th %:	10th %:	25th %:
9,309	114,278	132,896	5	70,4	108
50th %:	75th %:	90th %:	# > 90th %:	Mode:	Geo. Mean:
137	143	148	4	143	118,423
Kurtosis:	Skewness:				
-,12	-1,208				

Taula 27

X₁₂ : M.Hal SiF

Mean:	Std. Dev.:	Std. Error:	Variance:	Coef. Var.:	Count:
118,696	33,319	4,913	1110,128	28,071	46
Minimum:	Maximum:	Range:	Sum:	Sum of Sqr.:	# Missing:
41	163	122	5460	698034	0
t 95%:	95% Lower:	95% Upper:	# < 10th %:	10th %:	25th %:
9,895	108,8	128,591	5	60,2	107
50th %:	75th %:	90th %:	# > 90th %:	Mode:	Geo. Mean:
134	140	144	4	•	112,478
Kurtosis:	Skewness:				
-,27	-1,135				

Taula 28

X₁₃ : M.Ana NoF

Mean:	Std. Dev.:	Std. Error:	Variance:	Coef. Var.:	Count:
103,609	24,164	3,563	583,888	23,322	46
Minimum:	Maximum:	Range:	Sum:	Sum of Sqr.:	# Missing:
50	134	84	4766	520074	0
t 95%:	95% Lower:	95% Upper:	# < 10th %:	10th %:	25th %:
7,176	96,432	110,785	2	62	88
50th %:	75th %:	90th %:	# > 90th %:	Mode:	Geo. Mean:
112	117	127	3	112	100,247
Kurtosis:	Skewness:				
-,501	-,929				

Taula 29

X₁₄ : M.Ana SIF

Mean:	Std. Dev.:	Std. Error:	Variance:	Coef. Var.:	Count:
102,152	24,044	3,545	578,132	23,538	46
Minimum:	Maximum:	Range:	Sum:	Sum of Sqr.:	# Missing:
50	128	78	4699	506029	0
t 95%:	95% Lower:	95% Upper:	# < 10th %:	10th %:	25th %:
7,141	95,011	109,293	4	63	88
50th %:	75th %:	90th %:	# > 90th %:	Mode:	Geo. Mean:
111	120	124	3	111	98,751
Kurtosis:	Skewness:				
-,534	-,967				

Taula 30

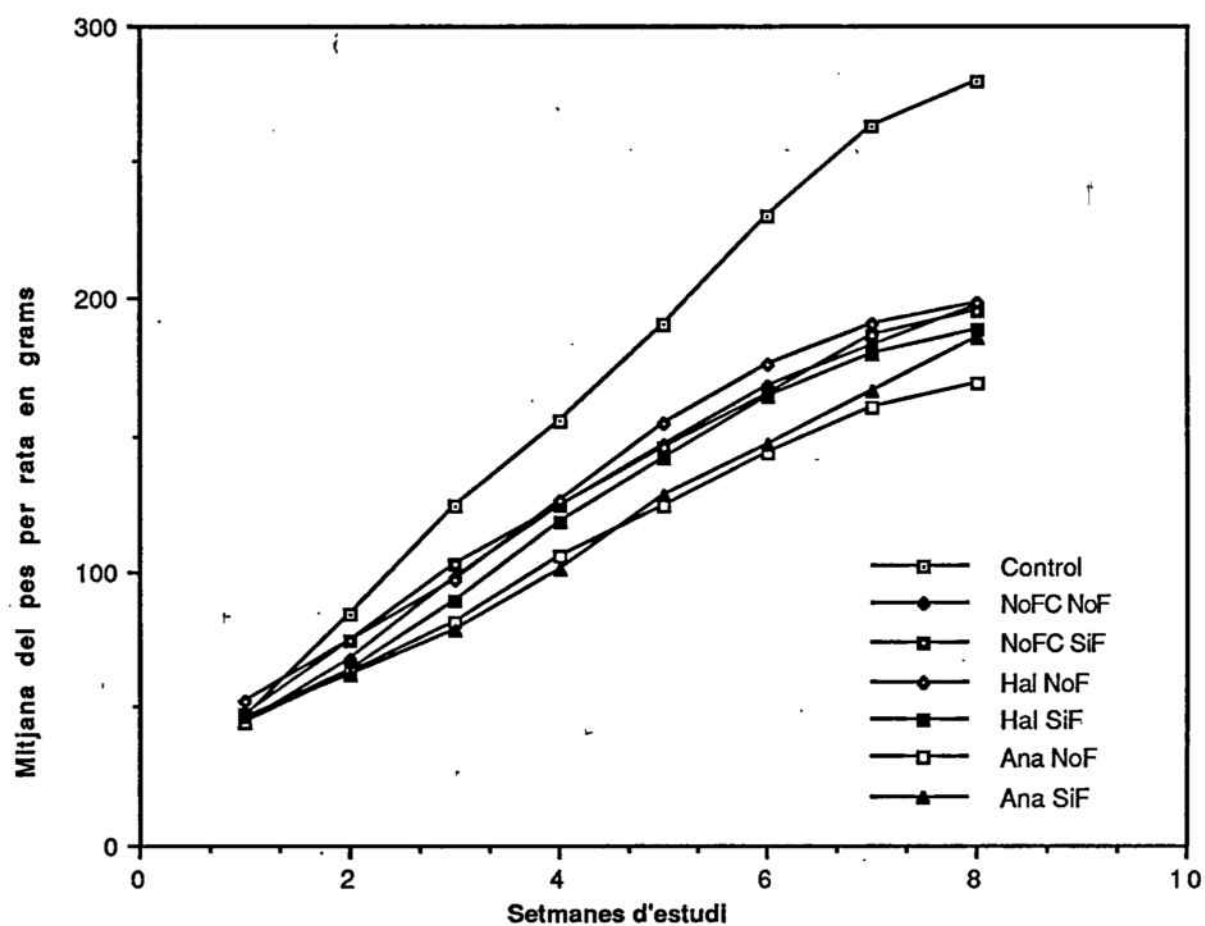


Figura 5. Increment del pes per setmanes i per grups d'estudis

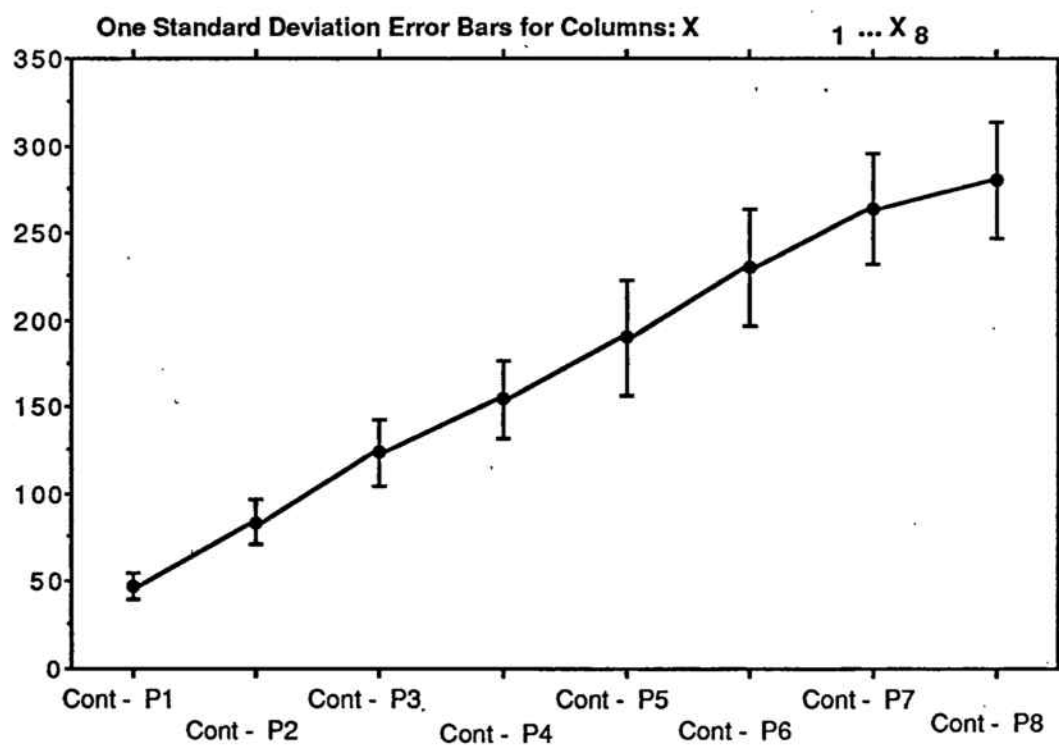


Figura 6.

Mitjana del pesos del grup control per setmanes

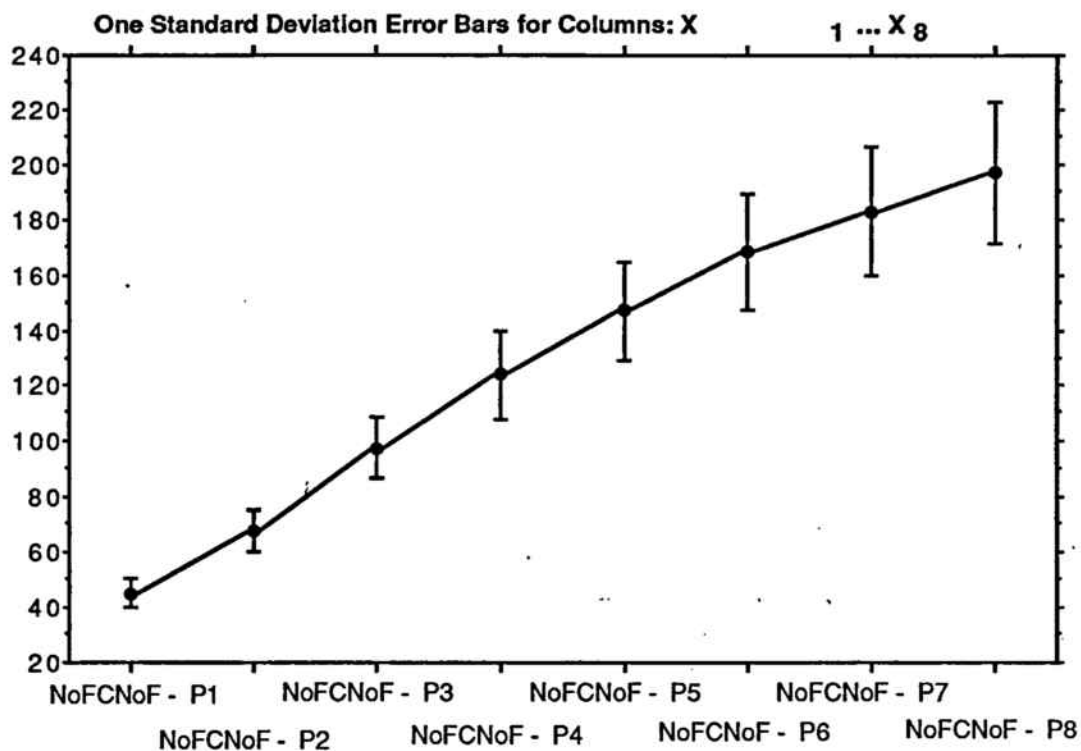


Figura 7.

Mitjana del pesos del grup No Fàrmac No Fluor per setmanes

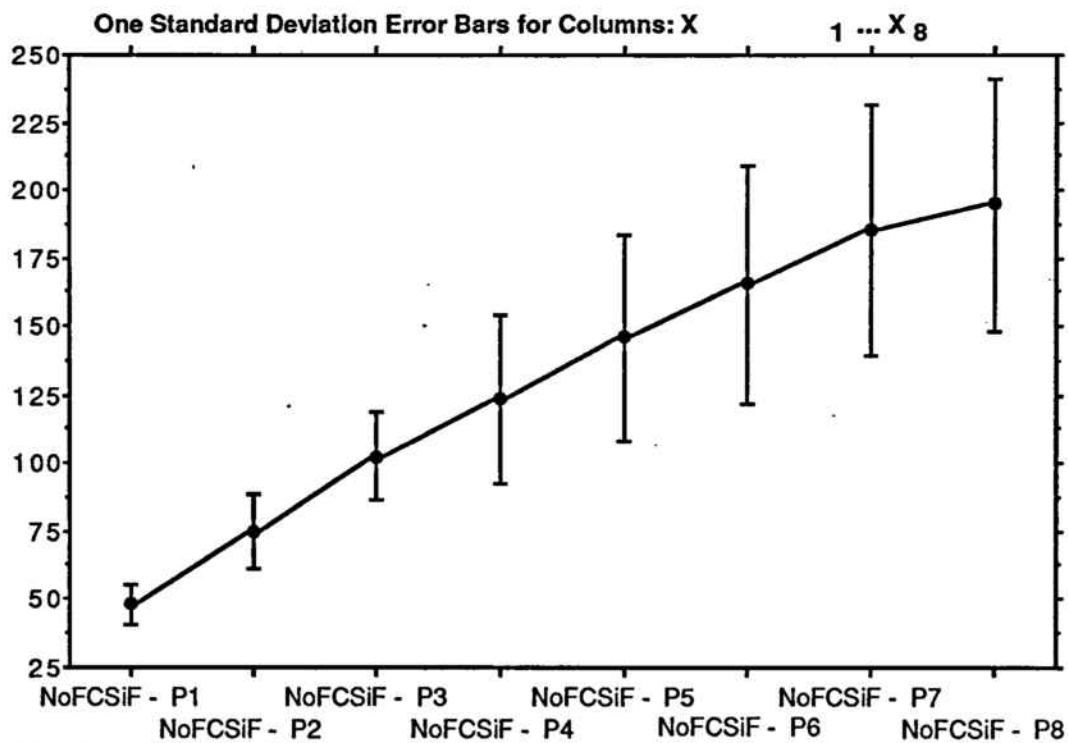


Figura 8.

Mitjana del pesos del grup No Fàrmac Si Fluor per setmanes

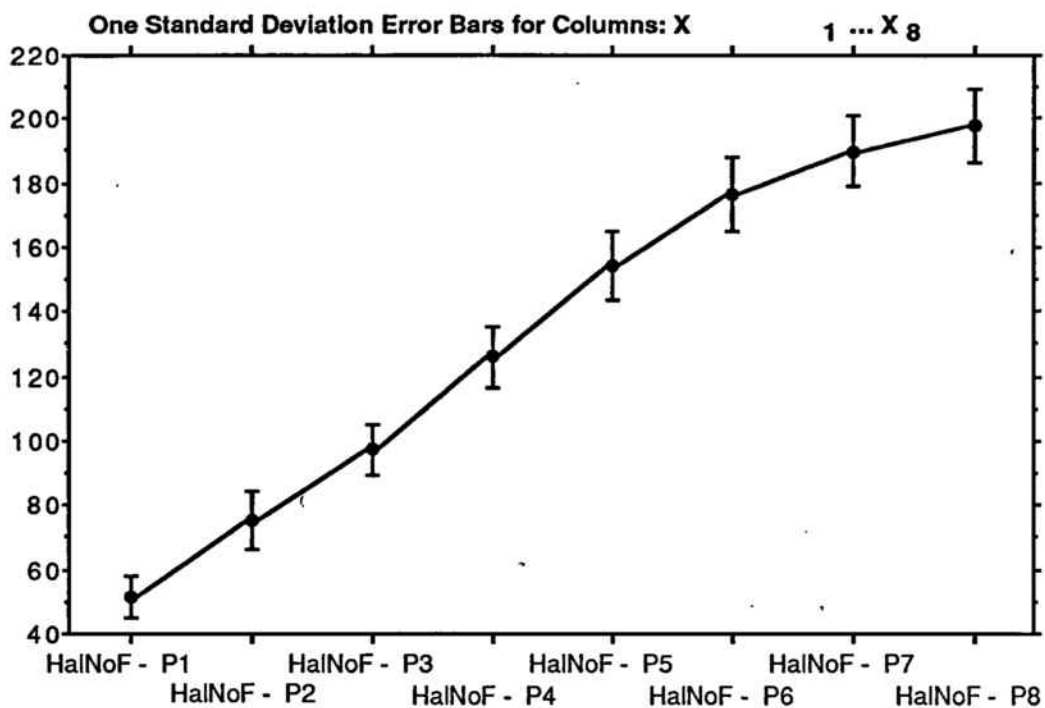


Figura 9.

Mitjana del pesos del grup Haloperidol No Fluor per setmanes

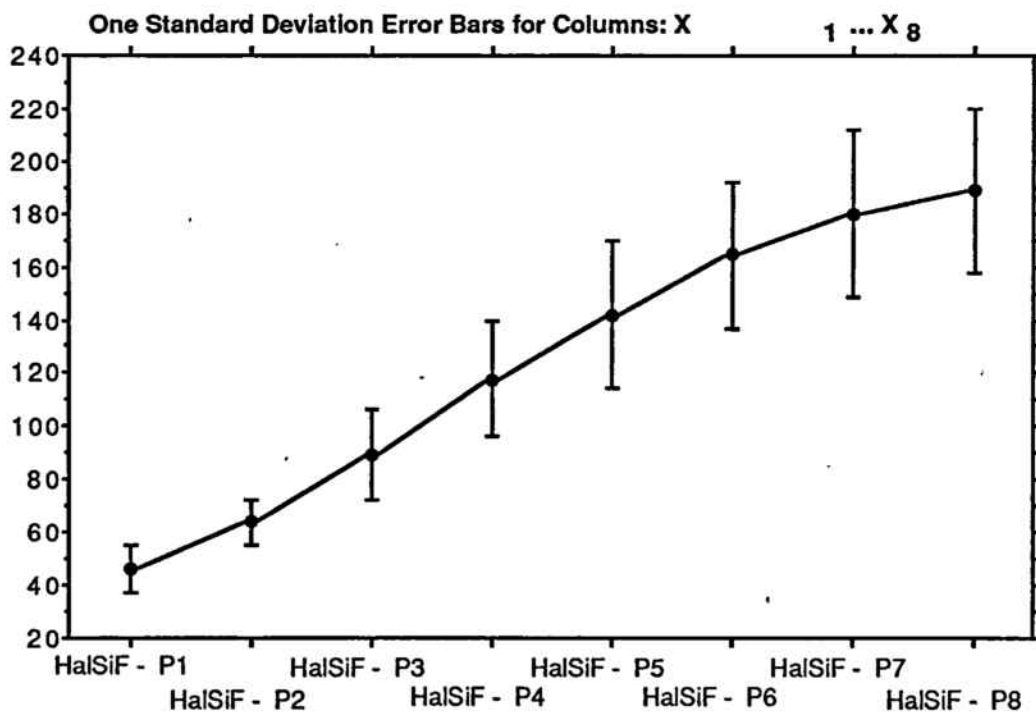


Figura 10.

Mitjana del pesos del grup Haloperidol Si Fluor per setmanes

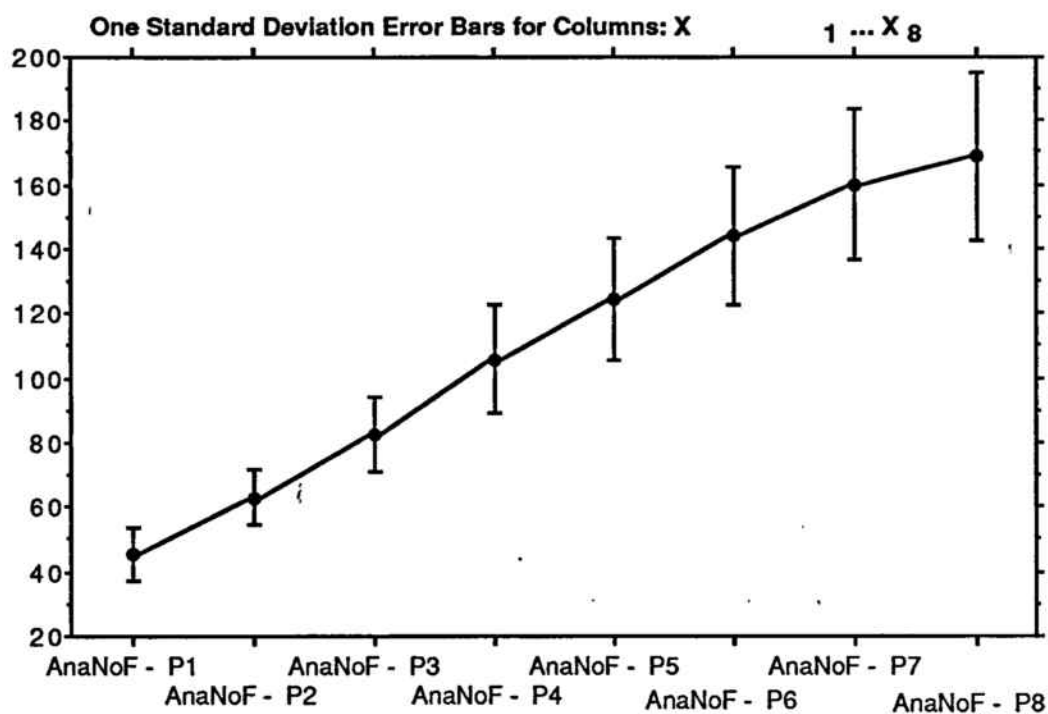


Figura 11.

Mitjana del pesos del grup Anafranil No Fluor per setmanes

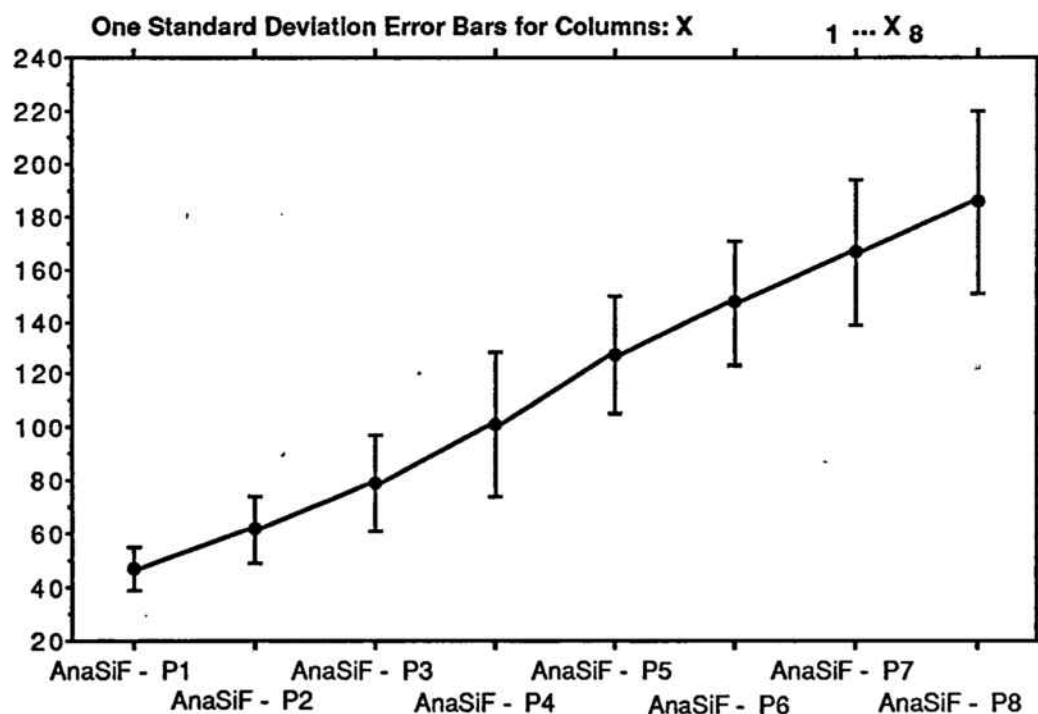


Figura 12.

Mitjana del pesos del grup Anafranil Si Fluor per setmanes

One Factor ANOVA X 1 : Grups Tractament Y 3 : Incr. Pes

Analysis of Variance Table

Source:	DF:	Sum Squares:	Mean Square:	F-test:
Between groups	6	76180,463	12696,744	15,767
Within groups	62	49928,522	805,299	p = ,0001
Total	68	126108,986		

Model II estimate of between component variance = 1206,632

Taula 31

One Factor ANOVA X 1 : Grups Tractament Y 3 : Incr. Pes

Group:	Count:	Mean:	Std. Dev.:	Std. Error:
Cont	10	232,8	32,062	10,139
NoFC NoF	10	151,5	24,776	7,835
NoFC SiF	10	146,7	41,411	13,095
Hal NoF	10	146,2	9,807	3,101
Hal SiF	10	142,6	25,526	8,072

Taula 32

One Factor ANOVA X 1 : Grups Tractament Y 3 : Incr. Pes

Group:	Count:	Mean:	Std. Dev.:	Std. Error:
Ana NoF	10	123,7	22,246	7,035
Ana SiF	9	137,556	32,662	10,887

Taula 33

One Factor ANOVA X₁ : Grups Tractament Y₃ : Incr. Pes

Comparison:	Mean Diff.:	Fisher PLSD:	Scheffe F-test:	Dunnett t:
Cont vs. NoFC NoF	81,3	25,371*	6,84*	6,406
Cont vs. NoFC SiF	86,1	25,371*	7,671*	6,784
Cont vs. Hal NoF	86,6	25,371*	7,761*	6,824
Cont vs. Hal SiF	90,2	25,371*	8,419*	7,107
Cont vs. Ana NoF	109,1	25,371*	12,317*	8,597

* Significant at 95%

Taula 34

One Factor ANOVA X₁ : Grups Tractament Y₃ : Incr. Pes

Comparison:	Mean Diff.:	Fisher PLSD:	Scheffe F-test:	Dunnett t:
Cont vs. Ana SiF	95,244	26,067*	8,893*	7,305
NoFC NoF vs. NoFC SiF	4,8	25,371	,024	,378
NoFC NoF vs. Hal NoF	5,3	25,371	,029	,418
NoFC NoF vs. Hal SiF	8,9	25,371	,082	,701
NoFC NoF vs. Ana NoF	27,8	25,371*	,8	2,191

* Significant at 95%

Taula 35

One Factor ANOVA X₁ : Grups Tractament Y₃ : Incr. Pes

Comparison:	Mean Diff.:	Fisher PLSD:	Scheffe F-test:	Dunnett t:
NoFC NoF vs. Ana SiF	13,944	26,067	,191	1,069
NoFC SiF vs. Hal NoF	,5	25,371	2,587E-4	,039
NoFC SiF vs. Hal SiF	4,1	25,371	,017	,323
NoFC SiF vs. Ana NoF	23	25,371	,547	1,812
NoFC SiF vs. Ana SiF	9,144	26,067	,082	,701

Taula 36

One Factor ANOVA X₁ : Grups Tractament Y₃ : Incr. Pes

Comparison:	Mean Diff.:	Fisher PLSD:	Scheffe F-test:	Dunnett t:
Hal NoF vs. Hal SiF	3,6	25,371	,013	,284
Hal NoF vs. Ana NoF	22,5	25,371	,524	1,773
Hal NoF vs. Ana SiF	8,644	26,067	,073	,663
Hal SiF vs. Ana NoF	18,9	25,371	,37	1,489
Hal SiF vs. Ana SiF	5,044	26,067	,025	,387

Taula 37

One Factor ANOVA X₁ : Grups Tractament Y₃ : Incr. Pes

Comparison:	Mean Diff.:	Fisher PLSD:	Scheffe F-test:	Dunnett t:
Ana NoF vs. Ana SiF	-13,856	26,067	,188	1,063

Taula 38

X92 : Cont - ΔP

Mean:	Std. Dev.:	Std. Error:	Variance:	Coef. Var.:	Count:
232,8	32,062	10,139	1027,956	13,772	10
Minimum:	Maximum:	Range:	Sum:	Sum of Sqr.:	# Missing:
184	276	92	2328	551210	0
t 95%:	95% Lower:	95% Upper:	# < 10th %:	10th %:	25th %:
22,938	209,862	255,738	1	193,5	204
50th %:	75th %:	90th %:	# > 90th %:	Mode:	Geo. Mean:
227	262	274,5	1	•	230,799
Kurtosis:	Skewness:				
-1,332	,037				

Taula 39

X93 : NoFCNoF - ΔP

Mean:	Std. Dev.:	Std. Error:	Variance:	Coef. Var.:	Count:
151,5	24,776	7,835	613,833	16,354	10
Minimum:	Maximum:	Range:	Sum:	Sum of Sqr.:	# Missing:
115	203	88	1515	235047	0
t 95%:	95% Lower:	95% Upper:	# < 10th %:	10th %:	25th %:
17,726	133,774	169,226	1	117	142
50th %:	75th %:	90th %:	# > 90th %:	Mode:	Geo. Mean:
150	164	184	1	149	149,705
Kurtosis:	Skewness:				
,274	,442				

Taula 40

X94 : NoFCSiF - ΔP

Mean:	Std. Dev.:	Std. Error:	Variance:	Coef. Var.:	Count:
146,7	41,411	13,095	1714,9	28,229	10
Minimum:	Maximum:	Range:	Sum:	Sum of Sqr.:	# Missing:
53	194	141	1467	230643	0
t 95%:	95% Lower:	95% Upper:	# < 10th %:	10th %:	25th %:
29,627	117,073	176,327	1	80	130
50th %:	75th %:	90th %:	# > 90th %:	Mode:	Geo. Mean:
161	175	185	1	•	139,157
Kurtosis:	Skewness:				
,625	-1,188				

Taula 41

X95 : HalNoF - ΔP

Mean:	Std. Dev.:	Std. Error:	Variance:	Coef. Var.:	Count:
146,2	9,807	3,101	96,178	6,708	10
Minimum:	Maximum:	Range:	Sum:	Sum of Sqr.:	# Missing:
132	164	32	1462	214610	0
t 95%:	95% Lower:	95% Upper:	# < 10th %:	10th %:	25th %:
7,016	139,184	153,216	1	132,5	138
50th %:	75th %:	90th %:	# > 90th %:	Mode:	Geo. Mean:
147	152	158,5	1	147	145,904
Kurtosis:	Skewness:				
-,601	,068				

Taula 42

X96 : HalSiF - ΔP

Mean:	Std. Dev.:	Std. Error:	Variance:	Coef. Var.:	Count:
142,6	25,526	8,072	651,6	17,901	10
Minimum:	Maximum:	Range:	Sum:	Sum of Sqr.:	# Missing:
101	177	76	1426	209212	0
t 95%:	95% Lower:	95% Upper:	# < 10th %:	10th %:	25th %:
18,263	124,337	160,863	1	104,5	123
50th %:	75th %:	90th %:	# > 90th %:	Mode:	Geo. Mean:
150,5	161	171	1	•	140,4
Kurtosis:	Skewness:				
-1,127	-,415				

Taula 43

X97 : AnaNoF - ΔP

Mean:	Std. Dev.:	Std. Error:	Variance:	Coef. Var.:	Count:
123,7	22,246	7,035	494,9	17,984	10
Minimum:	Maximum:	Range:	Sum:	Sum of Sqr.:	# Missing:
83	157	74	1237	157471	0
t 95%:	95% Lower:	95% Upper:	# < 10th %:	10th %:	25th %:
15,916	107,784	139,616	1	93	112
50th %:	75th %:	90th %:	# > 90th %:	Mode:	Geo. Mean:
121,5	133	155,5	1	133	121,813
Kurtosis:	Skewness:				
-,462	-,124				

Taula 44

X98 : AnaSiF - ΔP

Mean:	Std. Dev.:	Std. Error:	Variance:	Coef. Var.:	Count:
137,556	32,662	10,887	1066,778	23,744	9
Minimum:	Maximum:	Range:	Sum:	Sum of Sqr.:	# Missing:
101	207	106	1238	178828	1
t 95%:	95% Lower:	95% Upper:	# < 10th %:	10th %:	25th %:
25,109	112,447	162,665	0	101	119,75
50th %:	75th %:	90th %:	# > 90th %:	Mode:	Geo. Mean:
127	152	188,6	1	•	134,401
Kurtosis:	Skewness:				
,36	,943				

Taula 45

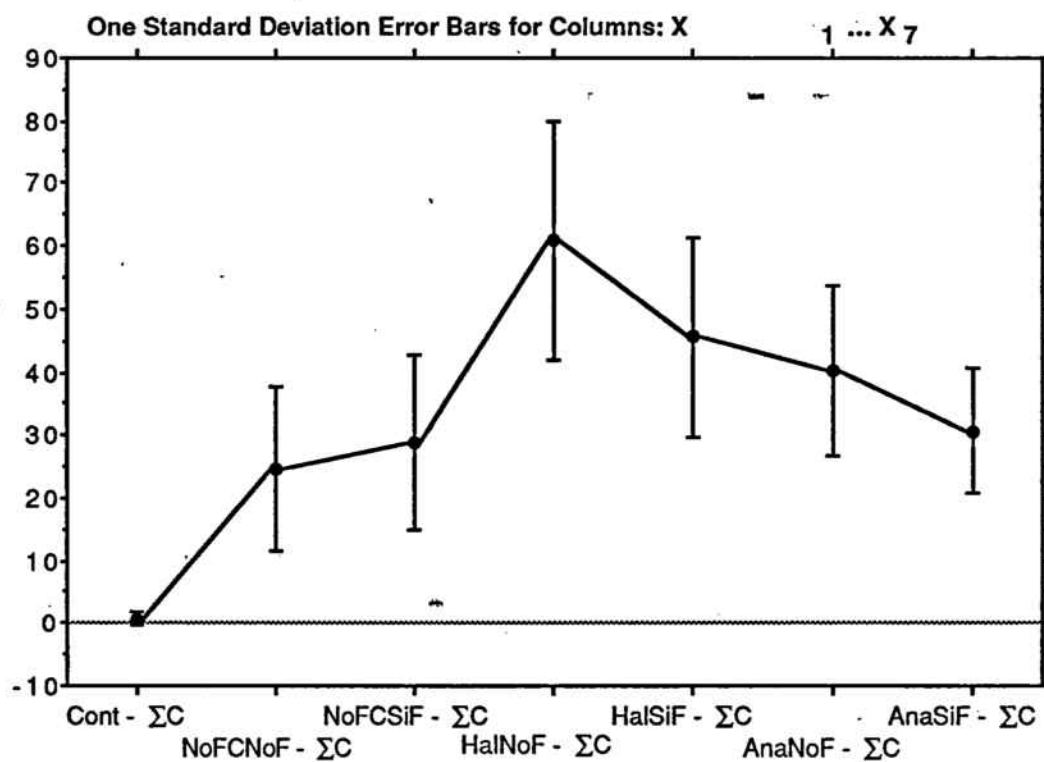


Figura 13. Mitjana del número total de càries observada per grup d'estudi

One Factor ANOVA X₁ : Grups Tractament Y₁ : Σ Càries

Analysis of Variance Table

Source:	DF:	Sum Squares:	Mean Square:	F-test:
Between groups	6	21185,856	3530,976	19,471
Within groups	62	11243,622	181,349	p = ,0001
Total	68	32429,478		

Model II estimate of between component variance = 339,889

Taula 46

One Factor ANOVA X₁ : Grups Tractament Y₁ : Σ Càries

Group:	Count:	Mean:	Std. Dev.:	Std. Error:
Cont	10	,7	,949	,3
NoFC NoF	10	24,7	13,124	4,15
NoFC SiF	10	28,8	14,038	4,439
Ha1 NoF	10	60,8	19,019	6,014
Ha1 SiF	10	45,6	15,862	5,016

Taula 47

One Factor ANOVA X₁ : Grups Tractament Y₁ : Σ Càries

Group:	Count:	Mean:	Std. Dev.:	Std. Error:
Ana NoF	10	40,2	13,373	4,229
Ana SiF	9	30,556	9,888	3,296

Taula 48

One Factor ANOVA X₁ : Grups Tractament Y₁ : Σ Càries

Comparison:	Mean Diff.:	Fisher PLSD:	Scheffe F-test:	Dunnett t:
Cont vs. NoFC NoF	-24	12,04*	2,647*	3,985
Cont vs. NoFC SiF	-28,1	12,04*	3,628*	4,666
Cont vs. Hal NoF	-60,1	12,04*	16,598*	9,979
Cont vs. Hal SiF	-44,9	12,04*	9,264*	7,455
Cont vs. Ana NoF	-39,5	12,04*	7,17*	6,559

* Significant at 95%

Taula 49

One Factor ANOVA X₁ : Grups Tractament Y₁ : Σ Càries

Comparison:	Mean Diff.:	Fisher PLSD:	Scheffe F-test:	Dunnett t:
Cont vs. Ana SiF	-29,856	12,37*	3,88*	4,825
NoFC NoF vs. NoFC SiF	-4,1	12,04	,077	,681
NoFC NoF vs. Hal NoF	-36,1	12,04*	5,989*	5,994
NoFC NoF vs. Hal SiF	-20,9	12,04*	2,007	3,47
NoFC NoF vs. Ana NoF	-15,5	12,04*	1,104	2,574

* Significant at 95%

Taula 50

One Factor ANOVA X₁ : Grups Tractament Y₁ : Σ Càries

Comparison:	Mean Diff.:	Fisher PLSD:	Scheffe F-test:	Dunnett t:
NoFC NoF vs. Ana SiF	-5,856	12,37	,149	,946
NoFC SiF vs. Hal NoF	-32	12,04*	4,705*	5,313
NoFC SiF vs. Hal SiF	-16,8	12,04*	1,297	2,79
NoFC SiF vs. Ana NoF	-11,4	12,04	,597	1,893
NoFC SiF vs. Ana SiF	-1,756	12,37	,013	,284

* Significant at 95%

Taula 51

One Factor ANOVA X₁ : Grups Tractament Y₁ : Σ Càries

Comparison:	Mean Diff.:	Fisher PLSD:	Scheffe F-test:	Dunnett t:
Hal NoF vs. Hal SiF	15,2	12,04*	1,062	2,524
Hal NoF vs. Ana NoF	20,6	12,04*	1,95	3,421
Hal NoF vs. Ana SiF	30,244	12,37*	3,982*	4,888
Hal SiF vs. Ana NoF	5,4	12,04	,134	,897
Hal SiF vs. Ana SiF	15,044	12,37*	,985	2,431

* Significant at 95%

Taula 52

One Factor ANOVA X₁ : Grups Tractament Y₁ : Σ Càries

Comparison:	Mean Diff.:	Fisher PLSD:	Scheffe F-test:	Dunnett t:
Ana NoF vs. Ana SiF	9,644	12,37	,405	1,559

Taula 53

X99 : Cont - ΣC

Mean:	Std. Dev.:	Std. Error:	Variance:	Coef. Var.:	Count:
,7	,949	,3	,9	135,526	10
Minimum:	Maximum:	Range:	Sum:	Sum of Sqr.:	# Missing:
0	2	2	7	13	0
t 95%:	95% Lower:	95% Upper:	# < 10th %:	10th %:	25th %:
,679	,021	1,379	0	0	0
50th %:	75th %:	90th %:	# > 90th %:	Mode:	Geo. Mean:
0	2	2	0	0	•
Kurtosis:	Skewness:				
-1,473	,626				

Taula 54

X 100 : NoFCNoF - ΣC

Mean:	Std. Dev.:	Std. Error:	Variance:	Coef. Var.:	Count:
24,7	13,124	4,15	172,233	53,133	10
Minimum:	Maximum:	Range:	Sum:	Sum of Sqr.:	# Missing:
10	50	40	247	7651	0
t 95%:	95% Lower:	95% Upper:	# < 10th %:	10th %:	25th %:
9,389	15,311	34,089	1	12,5	17
50th %:	75th %:	90th %:	# > 90th %:	Mode:	Geo. Mean:
18	30	47	1	18	21,995
Kurtosis:	Skewness:				
-,443	,938				

Taula 55

X 101 : NoFCSIF - ΣC

Mean:	Std. Dev.:	Std. Error:	Variance:	Coef. Var.:	Count:
28,8	14,038	4,439	197,067	48,743	10
Minimum:	Maximum:	Range:	Sum:	Sum of Sqr.:	# Missing:
11	64	53	288	10068	0
t 95%:	95% Lower:	95% Upper:	# < 10th %:	10th %:	25th %:
10,043	18,757	38,843	1	16,5	22
50th %:	75th %:	90th %:	# > 90th %:	Mode:	Geo. Mean:
25,5	32	50	1	•	26,294
Kurtosis:	Skewness:				
2,227	1,585				

Taula 56

X 102 : HaINoF - ΣC

Mean:	Std. Dev.:	Std. Error:	Variance:	Coef. Var.:	Count:
60,8	19,019	6,014	361,733	31,282	10
Minimum:	Maximum:	Range:	Sum:	Sum of Sqr.:	# Missing:
37	89	52	608	40222	0
t 95%:	95% Lower:	95% Upper:	# < 10th %:	10th %:	25th %:
13,607	47,193	74,407	1	37,5	47
50th %:	75th %:	90th %:	# > 90th %:	Mode:	Geo. Mean:
57	81	85,5	1	•	58,097
Kurtosis:	Skewness:				
-1,423	,193				

Taula 57

X 103 : HalSIF - ΣC

Mean:	Std. Dev.:	Std. Error:	Variance:	Coef. Var.:	Count:
45,6	15,862	5,016	251,6	34,785	10
Minimum:	Maximum:	Range:	Sum:	Sum of Sqr.:	# Missing:
23	75	52	456	23058	0
t 95%:	95% Lower:	95% Upper:	# < 10th %:	10th %:	25th %:
11,348	34,252	56,948	1	25,5	36
50th %:	75th %:	90th %:	# > 90th %:	Mode:	Geo. Mean:
43,5	51	70	1	51	43,111
Kurtosis:	Skewness:				
-,548	,437				

Taula 58

X 104 : AnaNoF - ΣC

Mean:	Std. Dev.:	Std. Error:	Variance:	Coef. Var.:	Count:
40,2	13,373	4,229	178,844	33,267	10
Minimum:	Maximum:	Range:	Sum:	Sum of Sqr.:	# Missing:
24	63	39	402	17770	0
t 95%:	95% Lower:	95% Upper:	# < 10th %:	10th %:	25th %:
9,568	30,632	49,768	1	26	29
50th %:	75th %:	90th %:	# > 90th %:	Mode:	Geo. Mean:
38	52	60,5	1	•	38,3
Kurtosis:	Skewness:				
-1,054	,531				

Taula 59

X 105 : AnaSIF - ΣC

Mean:	Std. Dev.:	Std. Error:	Variance:	Coef. Var.:	Count:
30,556	9,888	3,296	97,778	32,362	9
Minimum:	Maximum:	Range:	Sum:	Sum of Sqr.:	# Missing:
16	46	30	275	9185	1
t 95%:	95% Lower:	95% Upper:	# < 10th %:	10th %:	25th %:
7,602	22,954	38,157	1	17,2	24,25
50th %:	75th %:	90th %:	# > 90th %:	Mode:	Geo. Mean:
30	37	44,8	1	•	29,055
Kurtosis:	Skewness:				
-,876	,134				

Taula 60

RATAS	*	SORBITOL	GLUCANO	BACITRACINA
control		+	+	R
10	+++	-	-	S
11	+++	-	-	S
12	+++	+	+	R
13	+++	No se obtuvo desarrollo en el subcultivo		
14	+++	-	-	S
15	+++	+	+	S
16	+++	+	-	S
17	+++	-	-	S
18	+++	+	-	R
19	+++	+	-	R
20	+++	+	-	R
21	+++	+	-	R
22	++	-	-	S
23	++	+	+	R
24	++	-	-	S
25	+++	+	-	R
26	+++	+	+	R
27	++	-	-	S
28	+++	+	+	R
29	+	+	+	R
30	++	-	-	S
31	+++	+	-	R
32	+++	+	+	R
33	+	+	-	R
34		No se obtuvo desarrollo de colonias α hemolíticas		
35	++	+	+	R
36	+++	No se obtuvo desarrollo en el subcultivo		
37	++	+	+	R

RATAS	*	SORBITOL	GLUCANO	BACITRACINA
38	+++	+	-	R
39	+++	+	+	R
40	+	-	-	S
41	++	-	-	S
42	+++	-	-	S
43	+++	-	-	S
44	+++	-	-	S
45	++	+	-	R
46	+++	+	+	R
47	+++	+	+	R
48	+++	+	+	R
49	++	+	-	R
50	++	+	+	R
51	++	-	-	S
52	No se obtuvo desarrollo en el cultivo primario			
53	+	+	-	R
54	++	+	-	R
55	+++	-	-	S
56	No se obtuvo desarrollo de colonias α hemolíticas			
57	+++	-	-	S
58	+++	+	+	R
59	++	-	-	S
60	+	+	-	R
61	+++	+	-	R
62	+	+	-	R
63	+++	+	-	R
64	++	+	+	R
65	No se obtuvo desarrollo en el cultivo primario			

RATAS	*	SORBITOL	GLUCANO	BACITRACINA
66		No se obtuvo desarrollo de colonias α hemolíticas		
67	+++	-	+	S
68	+	-	+	S
69	+++	+	-	R
70	+++	+	+	R
71	+++	+	+	R
72	++	+	-	R
73	+++	-	-	S
74	+++	+	-	R
75	+++	-	-	S
76	++	+	+	R
77	+++	-	-	S
79		No se obtuvo desarrollo en el cultivo primario		

* Los signos + significan la cuantificación relativa de colonias α hemolíticas obtenidas en el cultivo primario.

Taula 63

D I S C U S S I O

1 Consum de beguda

S'observen diferències estadísticament significatives ($p < 0.05$) entre el grup control (1) i cadascun dels altres grups (2-7).

També trobem diferències ($p < 0.05$) entre els grups que no prenen fàrmac però si dieta cariogènica (2,3) i els que prenen haloperidol (4,5), tan si prenen fluor com si no. De manera paral·lela trobem diferències ($p < 0.05$) entre els grups que no prenen fàrmac però si dieta cariogènica (2,3) i els que prenen Anafranil (6,7), tant si prenen fluor com si no. Finalment també trobem diferències entre els grups que prenen haloperidol (4,5) i els grups que prenen anafranil (6,7), tan si prenen fluor com si no.

Entre els animals que no prenen fàrmac però si dieta cariogènica (2,3) no trobem diferències entre els que prenen fluor i els que no. Entre els animals que prenen haloperidol (4,5) veiem que els que prenen fluor beuen menys aigua que els que no en prenen, amb una diferència estadísticament significativa ($p < 0.05$), aquest valor concorda amb els valors trobats per Beiraghi i col.¹⁸. Entre els animals que prenen clorimipramina (6,7) no trobem diferències entre els que prenen fluor i els que no.

2. Consum de menjar

S'observen diferències estadísticament significatives ($p < 0.05$) entre el grup control (1) i cadascun dels altres grups (2-7).

També trobem diferències ($p < 0.05$) entre els grups que prenen Anafranil (6,7), i la resta de grups d'estudi (2-5), tant si prenen fluor com si no.

3. Increment de pes

S'observen diferències estadísticament significatives ($p < 0.05$) entre el grup control (1) i cadascun dels altres grups (2-7). Aquest resultat indica que la dieta cariogènica provoca una disminució en el creixement.

De la resta dels grups pràcticament no trobem diferències significatives.

4. Número total de càries

Observem diferències estadísticament significatives ($p < 0.05$) entre el grup control (1) i cadascun dels altres grups (2-7). Aquest resultat concorda amb altres estudis¹⁷.

També trobem diferències ($p < 0.05$) entre els grups que no prenen fàrmac però si dieta cariogènica (2,3) i els que prenen haloperidol (4,5), comparant paral·lelament entre els que prenen fluor (3 amb 5) i comparant entre els que no prenen fluor (2 amb 4). Això significa que l'administració d'haloperidol provoca més càries i concorda amb estudis fets amb animals dessalivats¹². Igualment, trobem diferències ($p < 0.05$) entre els grups que prenen haloperidol (4,5) i els que prenen anafranil (6,7), tan si prenen fluor com si no. Comparant paral·lelament entre els que prenen fluor (5 amb 7) i comparant entre els que no prenen fluor (4 amb 6). D'aquí interpretem que l'haloperidol provoca més càries que l'anafranil.

Entre els grups (2,3) que no prenen fàrmac però si dieta cariogènica no hi ha cap diferència significativa entre el que prenia fluor (3) i el que no (2), és a dir que el fluor a 1 p.p.m. no protegeix de la càries a la rata. Entre els grups que prenen haloperidol (4,5) trobem diferències estadísticament significatives ($p < 0.05$) entre el que prenia fluor (5) i el que no (4), això significa que el fluor protegeix de la càries en els animals que prenen haloperidol. Veiem diferències no significatives entre els grups que prenen anafranil (6,7) entre el que prenia fluor i el que no.

C O N C L U S I O N S

1. El grup control ha seguit un patró de consum de beguda i menjar i una corba de creixement normal. Els valors obtinguts en aquest grup estan dins dels valors normals d'animals estabulats en condicions iguals a les de l'estudi.
2. L'addició de psicofàrmacs en l'aigua de beguda disminueix el consum d'aigua en les rates.
3. La dieta cariogènica, per ella mateixa, provoca una disminució en la ingesta.
4. La corimipramina (Anafranil[®]) provoca una disminució de la ingesta dels animals.
5. La corba de creixement dels animals que prenen dieta cariogènica és menys accentuada.
6. El grup control pràcticament no presenta càries.
7. La dieta cariogènica i la inoculació de microorganismes cariogènics provoca càries.

8. El fluor en l'aigua de beguda a una concentració d'1 p.p.m. no disminueix el nombre de càries en els animals que, sota condicions cariogèniques, no prenen psicofàrmacs.

9. L'administració d'haloperidol provoca un augment en el número de càries en animals sota condicions cariogèniques.

10. El fluor en l'aigua de beguda a una concentració d'1 p.p.m. disminueix el nombre de càries en animals que, sota condicions cariogèniques, prenen haloperidol.

11. El fluor en l'aigua de beguda a una concentració d'1 p.p.m. no disminueix el número de càries en animals que, sota condicions cariogèniques, prenen clorimipramina (Anafranil®).

12. L'haloperidol a una dosi de 5 mg/Kg indueix a l'aparició de més càries que la clorimipramina (Anafranil®) a una dosi de 50 mg/Kg.

13. Les dades obtingudes apunten que la protecció del fluor sistèmic és proporcional al número de càries originades per cadascun dels fàrmacs emprats en l'estudi.

B I B L I O G R A F I A

(1) Newbrun E. Cariología. México. Editorial Limusa S.A. 1984; 39-50.

(2) Cuenca E, Gili M, Barril A, et al. Manual de prevención i control de la càries dental. Barcelona. 1982; 11-14.

(3) Silverstone LM, Johnson NW, Hardie JM, Williams RA. Caries dental: Etiología patología y prevención. México. El manual moderno SA. 1985; 5-6

(4) Navia JM. Animals models in dental research. Birmingham. The university of alabama press. 1977; 168-283.

(5) Nikiforuk G. Caries dental: aspectos básicos y clínicos. Buenos Aires. Mundi. 1986;

(6) Thylstrup A, Fejerskov. Caries. Barcelona. Doyma SA. 1988; 15-21

(7) Krasse B. Caries risk. Chicago. Quintessence publishing. 1985; 59-74

8) Seymour RA, Walton JG. Adverse drug reactions in dentistry. New York. Oxford University press. 1988; 85-172

(9) Bochner F, Carruthers G, Kampmann J, Steiner J. Manual de farmacología clínica. Barcelona. Salvat Editores SA. 1980; 261-3

(10) Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A. Farmacología humana. Iruña. Eunsa. 1987; 382-403

(11) Van Houte J. Experimental odontopathic infections: Effect of inoculation methods dietary carbohydrate and host age. In: Tanzer JM, ed. Animal models in cariology. Washington. Information retrieval inc. 1981; 231-8

(12) Ooshima T, Hashida T, fuchihata H, Fujiwara T, Yoshida T, Izumitani A. Effect of experimental hyposalivation on the induction of dental caries in rats infected with streptococcus mutans. Caries Res 1990; 24: 446-51

(13) Bowen WH, Pearson SK, Young DA. The effect of desalivation on coronal and root surface caries in rats. J Dent Res 1988; 67: 21-23

(14) Ooshima T, Hashida T, Fuchihata H i col. Dental caries induction in hyposalivate rats. Caries Res 1991; 25: 138-42

(15) Leach SA, Connell R. Reversal of fissure caries in the albino rat by stimulating salivary flow with pilocarpine. Caries Res 1990; 24: 127-9

(16) Madison KM, Bowen WH, Pearson SK, Young DA. Effect of desalivation and age on susceptibility to infection by streptococcus sobrinus. Caries Res 1989; 23 : 70-4

(17) Melberg JR. Anticaries agents affecting enamel. In. Tanzer JM ed. Animal models in cariology. Washington. Information retrieval inc. 1981; 409-18

(18) Beiraghi S, Spuller R, Rosen S, Wilson S, Beck F. Effect of low-level fluoride and caries incidence in rats. Caries Res 1989; 23: 168-71

(19) Kortelainen S, Larmas M. Effects of low and high fluoride levels on rat dental caries and simultaneous dentine apposition. Archs oral Biol 1990; 35(3); 229-34

(20) Spak CJ, Ekstrand J, Nordlund A, Afseth J, Rolla G. Fluoride administration during enamel formation and its effect on dental caries in rats. Caries Res 1990; 24: 356-8

(21) Keyes PH. Dental caries in the molar teeth of rats. J Dent Res 1958; 37: 1088-99

(22) König KG, Marthaler TM, Mühlemann HR. Methodik der kurzfristig erzeugten rattenkaries. Dtsch Zahn Mund Kieferheilk 1958; 29: 99-127

(23) Larson RH. Merits and modifications of scoring rat dental caries by keyes' method. In: Tanzer JM ed. Animals models in cariology. Washington. Information retrieval inc. 1981: 195-204

(24) Larman M, Kortelainen S. Quantification of the areas of dentinal lesions and secondary dentin in fissures of rat molars. Caries Res 1989; 23: 32-35

(25) Hafström-Björkman U, Sundström F, Angmar-Mansson B. Initial caries diagnosis in rat molars using laser fluorescence. Acta Odontol Scand 1991; 49: 27-33.

(26) Firestone AR, Graves CN, Feagin FF. The effects of different levels of dietary sucrose on root caries susequent to gingivectomy in conventional rats infected with actinomyces viscosus M-100. J Dent Res 1988; 67(10): 1342-5

(27) Rafferty J, Norling R, McMath C, Tamaru R, Morgansen D. StatWorks™. Versió 1.1 London. Cricket software. 1985

(28) Feldman D, Gagnon J, Hofmann R, Simpson J. StatView™ SE+Graphics. Versió 1.03. Berkeley. Abacus concepts inc. 1988

(29) Galindo M P. Exposición intuitiva de métodos estadísticos. Citado por Departamento de Ecología. Facultad de Biología. Universidad de Salamanca. 1984