

**Model farmacològic per a  
valorar substàncies carioestàtiques**

**JORDI MARTÍNEZ I GOMIS**

**Facultat d'Odontologia. Universitat de Barcelona**

#### **4.6. Valor de càries**

Considerem només les càries de solc perquè són les que millor es poden quantificar valorant l'extensió i la profunditat. En la figura 4.9 podem observar el color rosat de les lesions de càries en les cares bucal i oclusal del primer molar un cop tenyides amb murexida. En algunes ocasions la càries provoca una cavitat com es pot observar en la figura 4.10.

Els valors de càries de solc dels diferents grups en els diferents molars venen descrits en la taula 4.8. En les figures 4.11, 4.12, i 4.13 representem els valors de càries del tercer molar, dels dos primers molars, i el valor total de càries respectivament. Es pot observar en la figura 4.14 el primer i segon molar i en la figura 4.15 el tercer molar, tots sense càries, que corresponen al grup control. En la figura 4.16 es veuen els tres molars seccionats longitudinalment en els que es pot observar amb relativa facilitat l'extensió i la profunditat de la càries de solc. En la figura 4.17 es veu clarament que l'esmalt es troba com desmineralitzat i fracturat per on la càries ha passat a la dentina.

La prova de normalitat de Kolmogorov-Smirnov ens indica que tots els grups segueixen una distribució normal, llevat de la variable de càries de solc del tercer molar. Aquesta variable la tractarem amb un test no paramètric. Aplicant el Levene-test per a comprovar la homogeneïtat de variàncies, excloent el grup 1 (control), ens accepta aquesta condició d'aplicació en la variable dels dos primers molars ( $p=0.16$ ) i en el valor total de càries ( $p=0.06$ ). Pertant la comparació la farem amb els dotze grups restants.

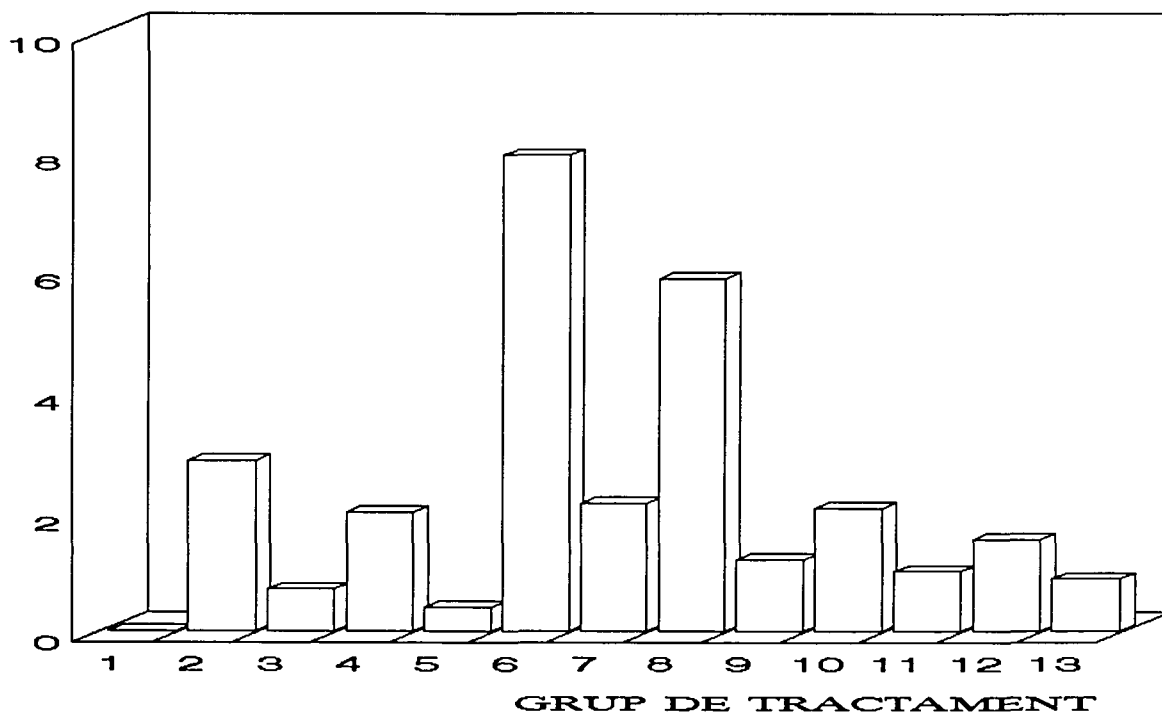


Figura 4.11 Mitjana del valor de càries de solc del tercer molar per rata

Grup de Tractament	Càries 1r molar	Càries 2n molar	Càries 3r m.	Càries total
1 Control	0.95 ± 1.47	1.35 ± 1.95	0.00 ± 0.00	2.30 ± 3.20
2 Dieta Cariogènica (DC)	15.55 ± 7.34	11.45 ± 5.05	2.85 ± 3.66	29.85 ± 13.39
3 DC-Fluor 10ppm	9.30 ± 6.89	9.95 ± 5.65	0.70 ± 1.34	19.95 ± 11.57
4 DC-Pilocarpina	11.40 ± 7.58	8.00 ± 4.46	2.00 ± 4.14	21.40 ± 14.16
5 DC-Fluor-Pilocarpina	12.00 ± 6.46	11.60 ± 4.06	0.40 ± 0.97	24.00 ± 8.39
6 DC-Clomipramina (Cl)	23.20 ± 8.51	13.90 ± 5.56	7.95 ± 5.83	45.05 ± 17.30
7 DC-Cl-Fluor 10ppm	15.45 ± 9.21	11.40 ± 6.52	2.15 ± 2.87	29.00 ± 16.12
8 DC-Cl-Pilocarpina	17.05 ± 7.47	10.50 ± 4.07	5.85 ± 4.28	33.40 ± 12.96
9 DC-Cl-Fluor-Pilocarp	12.30 ± 5.85	11.30 ± 3.43	1.20 ± 1.75	24.80 ± 7.89
10 DC-Cl-Tòpic H <sub>2</sub> O	15.94 ± 9.55	9.89 ± 4.65	2.06 ± 2.58	27.89 ± 15.23
11 DC-Cl-Tòpic NaF	10.65 ± 5.62	6.06 ± 4.02	1.00 ± 1.70	17.71 ± 9.43
12 DC-Cl-Tòpic NaF lip	12.16 ± 7.86	7.16 ± 4.92	1.53 ± 2.32	20.84 ± 13.08
13 DC-Cl-T NaF+Ca lip	12.75 ± 9.77	11.13 ± 4.26	0.87 ± 2.10	24.75 ± 15.24

Taula 4.8. Mitjana (±DE) dels valors de càries de solc en els molars de rata dels diferents grups d'estudi.



Figura 4.9. Lesió de càries tenyida en les cares bucal i oclusal.



Figura 4.10. Cavitat provocada per la lesió de càries.



Figura 4.14. Secció dels dos primers molars sense càries.



Figura 4.15. Secció del segon i tercer molar sense càries.

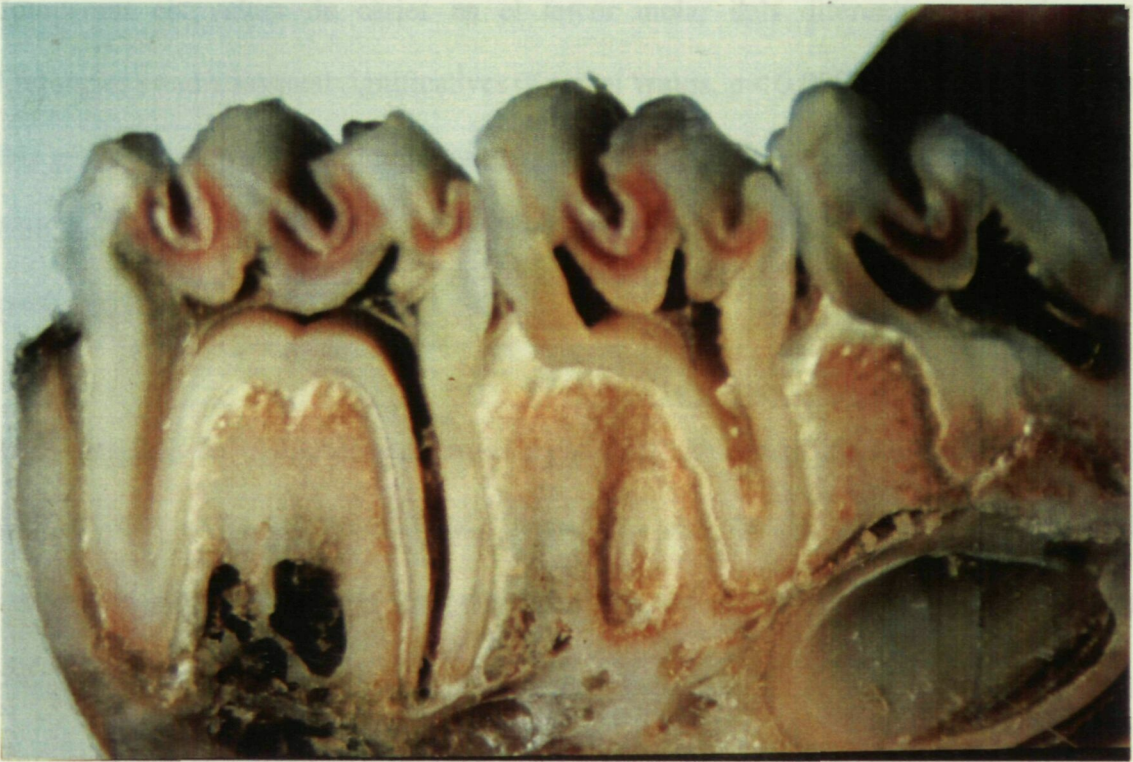


Figura 4.16. Càries de solc en una mandíbula seccionada.

de càries de solc dels dos primers molars com a variable dependent i la dieta cariogènica, l'administració de



Figura 4.17. Detall del primer molar amb càries de solc.



Comparant els valors de càries en el tercer molar dels diferents grups observem diferències estadísticament significatives (Kruskal Wallis,  $p < 0.00005$ ). Fent la comparació dels grups dos a dos observem diferències significatives en els següents grups: 2 i 3 (Mann Whitney,  $p=0.017$ ), 2 i 5 ( $p=0.017$ ), 2 i 6 ( $p=0.004$ ), 6 i 7 ( $p=0.0005$ ), 6 i 9 ( $p=0.0009$ ), 6 i 10 ( $p=0.0003$ ).

En la variable de càries dels dos primers molars, observem diferències significatives ( $p < 0.00005$ ) en la comparació dels grups fent una Anàlisi de la Variança. En la comparació múltiple (Duncan test) observem diferències entre el grup 6 i la resta dels grups, i entre el grup 11 i els grups 10, 7, 2, i 8.

En la taula 4.9 es representa una regressió múltiple prenent el valor de càries de solc dels dos primers molars com a variable dependent i la dieta cariogènica, l'administració de clomipramina, el fluor administrat per via sistèmica, l'administració de pilocarpina, l'aplicació tòpica d'aigua, l'aplicació tòpica de fluorur sòdic 0.2%, el fluorur sòdic 0.1% liposomat i l'administració de calci liposomat com a variables independents. A més hem inclòs les possibles interaccions de clomipramina-pilocarpina, clomipramina-fluor sistèmic, i fluor sistèmic-pilocarpina. El quadrat del coeficient de correlació ajustat ( $R_a^2$ ) és de 0.35, pertant de la variabilitat dels valors de càries trobats un 33% ve explicada per les variables d'aquest model de regressió múltiple i el 67% restant a altres variables i a la variabilitat entre individus.



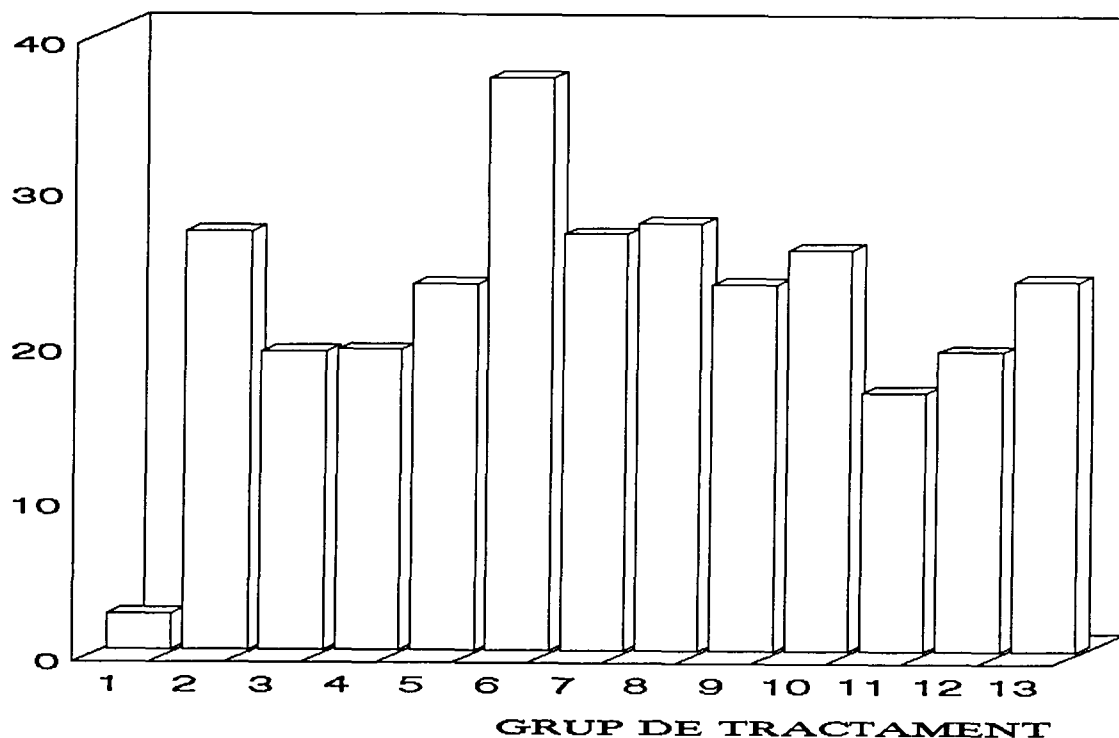


Figura 4.12 Mitjana del valor de càries de solc dels dos primers molars per rata

Variable	B	IC95% B	Significació T
Dieta	24.07	17.26 ; 30.88	0.0000
Clomipramina	10.75	4.55 ; 16.94	0.0007
Fluor 10ppm	- 6.50	-12.75 ; -0.25	0.0415
Pilocarpina	- 6.35	-12.60 ; -0.10	0.0464
H2O tòpic	-11.24	-18.29 ; -4.18	0.0019
NaF tòpic	-20.41	-27.47 ; -13.36	0.0000
NaF lip Tòpic	-17.80	-24.64 ; -10.97	0.0000
Ca lip tòpic	4.56	-4.75 ; 13.87	0.3357
Clo-Fluor 10ppm	- 4.40	-12.02 ; 3.23	0.2572
Clo-Pilocarpina	- 3.85	-11.47 ; 3.78	0.3213
Fluor-Pilocarpina	8.82	1.02 ; 16.62	0.0267
Constant	2.30	-2.64 ; 7.24	0.3599

Taula 4.9 Model de regressió múltiple del valor de càries dels dos primers molars. Estimació puntual (B), interval de confiança (IC95% de B) i grau de significació (T).

En la variable de càries total, observem diferències significatives ( $p < 0.00005$ ) en la comparació dels grups fent una Anàlisi de la Variança. En la comparació múltiple (Duncan test) observem diferències entre el grup 6 i la resta dels grups, entre el grup 8 i els grups 3, 4, 11, i 12, i entre el grup 11 i els grups 2, i 7.

En la taula 4.10 es representa una regressió múltiple prenent el valor de càries total de solc com a variable dependent i la dieta cariogènica, l'administració de clomipramina, el fluor administrat per via sistèmica, l'administració de pilocarpina, l'aplicació tòpica d'aigua, l'aplicació tòpica de fluorur sòdic 0.2%, el fluorur sòdic 0.1% liposomat i l'administració de calci liposomat com a variables independents. A més hem inclòs les possibles interaccions de clomipramina-pilocarpina, clomipramina-fluor sistèmic, i fluor sistèmic-pilocarpina. El quadrat del coeficient de correlació ajustat ( $R_a^2$ ) és de 0.35, pertant de la variabilitat dels valors de càries trobats un 35% ve explicada per les variables d'aquest model de regressió múltiple i el 65% restant a altres variables i a la variabilitat entre individus.

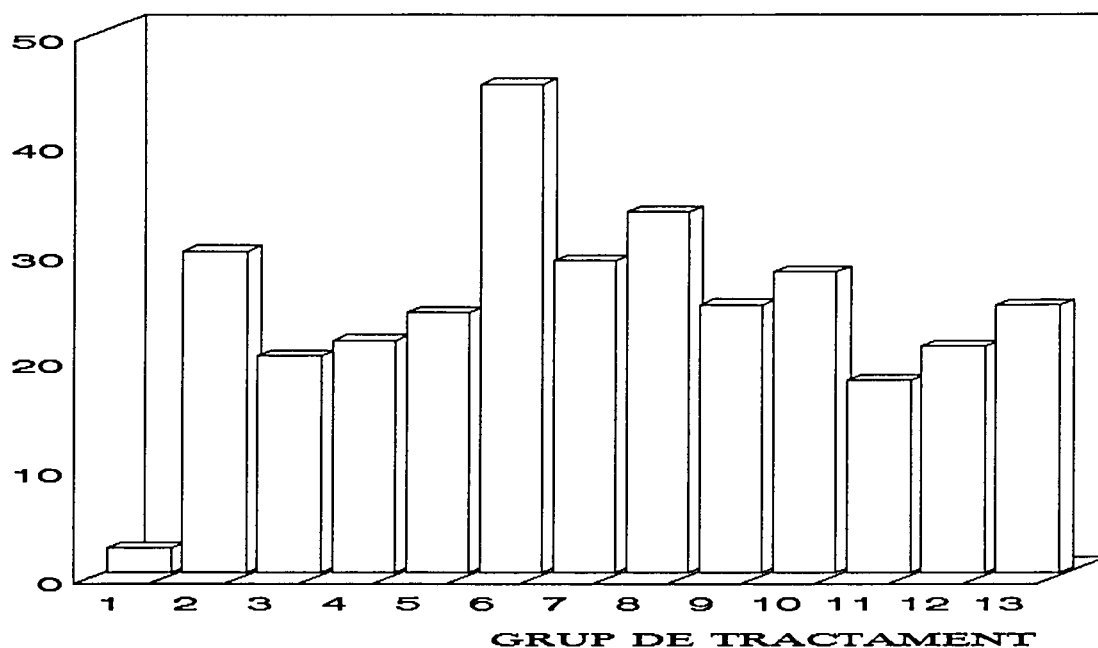


Figura 4.13. Mitjana del valor de càries total de solc per rata

Variable	B	IC95% B	Significació T
Dieta	27.75	20.56 ; 34.93	0.0000
Clomipramina	10.28	5.92 ; 14.64	0.0000
Fluor 10ppm	- 8.79	-13.25 ; -4.32	0.0001
Pilocarpina	- 5.86	-10.33 ; -1.39	0.0104
H2O tòpica	-12.39	-19.95 ; -4.83	0.0014
NaF tòpic	-22.62	-30.18 ; -15.06	0.0000
NaF lip Tòpic	-19.49	-26.77 ; -12.21	0.0000
Ca lip tòpic	3.91	-7.00 ; 14.82	0.4810
Clo-Fluor 10ppm	- 7.64	-16.47 ; 1.20	0.0899
Clo-Pilocarpina	- 4.69	-13.52 ; 4.15	0.2969
Fluor-Pilocarpina	9.53	0.50 ; 18.56	0.0387
Constant	2.30	-3.42 ; 8.02	0.4292

Taula 4.10. Model de regressió múltiple del valor de càries total de solc. Estimació puntual (B), interval de confiança (IC95% de B) i grau de significació (T).

Cal destacar que la variable dieta ens augmenta de 21 a 35 càries totals, la presència de clomipramina ens augmenta de 6 a 15 càries totals, l'aplicació tòpica de fluorur sòdic ens disminueix de 15 a 30 càries totals. L'administració simultània de fluor (10ppm) i de pilocarpina produeix una interacció negativa, és a dir, que no se sumen els dos efectes que tenen per separat.



## **5. DISCUSSIÓ**



UNIVERSITAT DE BARCELONA

**Biblioteca**  
Àrea de Ciències de la Salut  
CAMPUS DE BELLVÍGE



## 5. DISCUSSIÓ

### 5.1. Model

Aquest model presentat pot ser molt útil per a estudiar substàncies o fàrmacs cariostàtics o cariogènics donat que controlem tres dels quatre factors etiològics de la càries: subministrem la mateixa dieta a tots els grups d'animals, apliquem la mateixa concentració i pauta d'estreptococs, i mantenim aquests factors durant el temps necessari. L'únic factor que no es pot controlar és l'individual i, per tant, la variabilitat observada en el nombre de càries la podrem assignar a les característiques intrínseques de cada subjecte (resposta immunològica, qualitat i quantitat de saliva, qualitat i anatomia dentària). La qualitat i quantitat de saliva és un dels factors individuals que influeixen notablement en l'aparició de càries. Quan disminueix la secreció salival augmenta el risc de càries. En aquest model provoquem xerostomia mitjançant l'administració d'un fàrmac antidepressiu i a diferència d'altres tècniques (Giersten et al., 1991; Bowen et al., 1991) que provoquen xerostomia mitjançant l'extracció de glàndules submandibular i sublingual però mantenint les paròtides, el nostre model reproduceix una situació més semblant a la que es dona en humans.



En aquestes condicions experimentals els animals que són alimentats amb la dieta cariogènica ST-580 han consumit menys menjar i, per tant, han augmentat menys de pes que els que han consumit una dieta de manteniment. Aquesta diferència la podríem explicar pel baix contingut de proteïnes en la seva composició i el fet de tenir un alt percentatge en glúcids.

En quant a la quantificació de les càries i un cop sacrificats els animals i eliminades les restes orgàniques es sotmeten les mandíbules a l'aplicació d'ultrasons a fi d'extreure restes de menjar. A continuació es submergeixen en una dilució de murexida, substància que s'uneix als ions de calci lliures provinents de la descalcificació que té lloc en el procés de càries i tenyeix la lesió de color rosat. D'aquesta manera es pot valorar l'extensió i la profunditat de la càries amb més objectivitat (Zdanowicz et al., 1989; Beiraghi et al., 1988; Mundorff et al., 1988). El mètode de Keyes és el més utilitzat per a quantificar les càries de rata donat que és reproduïble i s'ha utilitzat arreu i des de fa molts anys. És un mètode relativament senzill i reflexe el volum de la lesió de càries al valorar l'extensió i la profunditat. En el nostre estudi només hem valorat les càries de solc perquè pensem que són les que millor es poden quantificar ja que es pot valorar perfectament l'extensió i la profunditat.

Referent al mètode per aplicar tòpicament les solucions estudiades, alguns autors es limiten a introduir en la cavitat oral de la rata les solucions (Seppa et al., 1982). Nosaltres hem trobat molt útil l'anestèsia amb éter durant 1 minut per a poder aplicar la substància directament en la zona dels molars. D'aquesta manera els animals no mantenen el reflex de deglució i la substància queda retinguda una estona en la boca.

Quan recuperen el coneixement els animals acaben ingerint la substància. Cal tenir cura en no mantenir més temps del necessari les rates amb éter ja que poden morir per sobredosi. En el nostre estudi s'han mort 5 rates per aquest motiu. Per aplicar tòpicament la substància altres autors utilitzen un cotó impregnat o un pincell (Uemura et al., 1989; Skartveit et al., 1991; Caufield et al., 1981). Creiem que d'aquesta manera no es pot obtenir un volum exacte. Per aquest motiu hem utilitzat una micropipeta ja que així podem aplicar un volum precís i el mateix en totes les rates del grup.

## **5.2. Clomipramina**

Vam realitzar un primer estudi en que vam valorar l'efecte que produïa la clomipramina i l'haloperidol en la càries de la rata (Sánchez et al., 1992). Aquests fàrmacs els vam administrar juntament amb l'aigua de beguda. Vam considerar que la dosi que prenen diàriament podria variar sensiblement en funció de la quantitat d'aigua consumida, també vam pensar que al prendre el fàrmac diluït però repetides vegades no aconseguia un pic en la corba de la concentració plasmàtica en relació al temps. Creiem que donant una dosi única i per via intragàstrica simula millor el tractament realitzat en humans.

Hem observat que les rates tractades crònicament amb clomipramina han consumit menys menjar que les rates no tractades. La disminució de pes correspon a una reducció d'un 17% aproximadament. Aquest efecte de la clomipramina el podríem explicar, per una banda, a que aquest fàrmac és un inhibidor específic de la recaptació de serotonina i pertant pot produir anorèxia i intolerància gastrointestinal (Del Rio, 1992), i per l'altra

banda, la pròpia xerostomia produeix una disminució en l'increment de pes tal com s'ha observat en un estudi en rates tractades amb atropina (Watson et al., 1989) i en rates en les que han extret quirúrgicament les glàndules salivals (Watson et al., 1990; O'Connell et al., 1994). La clomipramina, però, no modifica la raó de conversió d'aliments, per tant aquest menor consum de menjar s'ha traduït en un menor increment de pes durant tot l'estudi. No hem observat, però, que la clomipramina modifiqui el consum de beguda dels animals, de la mateixa manera que altres autors tampoc van observar que l'atropina o l'extirpació de glàndules salivals modifiqui el consum de beguda (Watson et al., 1989; Watson et al., 1990).

Watson i cols. (1989) comenten que les rates tractades crònicament amb atropina necessiten més dosi de pilocarpina per a estimular la secreció salival que les no tractades. En el nostre estudi no hem observat que els animals tractats amb clomipramina tinguin un flux salival disminuït quan s'estimula per via intraperitoneal amb una dosi única de pilocarpina (10mg/kg). Aquest fet podria demostrar que la xerostomia produïda pels efectes anticolinèrgics de la clomipramina és completament reversible, la qual cosa fa que hi hagi més possibilitats de tractament, millorant tant el confort del malalt com disminuint el risc de càries dental. En altres estudis que han aplicat irradiació o extracció de glàndules salivals per induir xerostomia en rates s'ha vist que el flux salival estimulat disminueix de manera important (Ooshima et al., 1990). Pensem que la clomipramina pot ser útil per a provocar xerostomia reversible en rates per a poder estudiar noves substàncies que puguin estimular la secreció salival.

En el nostre estudi observem que la clomipramina fa augmentar la concentració de fluor

en saliva, encara que aquestes diferències no són estadísticament significatives. Al produir-se un menor flux salival, el fluor es troba a una concentració més elevada i roman més estona en la boca. Aquest efecte ja s'ha descrit en pacients irradiats (Billings et al., 1988) i pot ser especialment beneficiós en la prevenció de càries dental en aquests individus.

Els animals tractats amb clomipramina han desenvolupat més càries de solc que els animals no tractats. Hem observat un augment aproximat de càries d'un 50% que correspon a un increment en el valor de càries de 6 a 15. Aquest efecte és més accentuat en el tercer molar degut, probablement, a que quan erupciona ja es troba amb les condicions de xerostomia. Altres autors ja han descrit que alguns fàrmacs com el propranolol i l'atropina produeixen un augment de càries (Watson et al., 1989; Watson et al., 1990).

### **5.3. Fluor administrat per via sistèmica**

En uns primers estudis vam observar que el fluor en l'aigua de beguda a una concentració d'1 ppm no era suficient per observar una reducció de càries en rates (Sánchez et al., 1994; Martínez-Gomis et al., 1994). Beiraghi i cols. (1989) van observar, però, que una concentració de 0.25, 0.5, i 1 ppm reduïen significativament el valor de càries de solc. Edgar i cols. (1981) obtenen també una disminució de càries en rates tractades amb 2.5 ppm de fluor en l'aigua de beguda. Vam observar que una concentració de 10 ppm sí era suficient per a prevenir el valor de càries (Sánchez et al.,

1994) i a més era la concentració més utilitzada com a grup control (Larson et al., 1976; Mirth et al., 1985; Tamura et al., 1987; Tanzer et al., 1987; Zdanowicz et al., 1989).

Hem observat que el fluor administrat amb l'aigua de beguda no modifica el consum de beguda ni el de menjar, però provoca una disminució d'un 20% en l'increment de pes només en les rates tractades amb clomipramina. Aquest efecte també l'ha observat Beiraghi i cols. (1989) amb una concentració de fluor en l'aigua de beguda d'1 ppm. En altres estudis (Zdanowicz et al., 1989; Kortelainen i Larmas, 1990) no es va observar diferències en l'increment de pes en rates tractades amb fluor. El fluor administrat amb l'aigua de beguda no afecta al flux salival estimulat.

Als animals no tractats amb clomipramina, el fluor 10ppm administrat en l'aigua de beguda augmenta aproximadament en un 50% la concentració de fluor en saliva. En els animals tractats amb clomipramina l'augment en la concentració de fluor no és estadísticament significatiu.

El fluor 10ppm administrat en l'aigua de beguda disminueix aproximadament un 30% del valor de càries de solc tant en animals tractats amb clomipramina com en els no tractats. Aquest percentatge de reducció de càries és similar al d'altres estudis: Larson i cols. (1976) obtenen un 50%, Mirth i cols. (1985) un 18%, Tamura i cols. (1987) un 45%, Tanzer i cols. (1987) un 31%. Aquesta prevenció de càries és més accentuada en el tercer molar degut probablement a l'efecte sistèmic, donat que aquest molar erupciona al voltant dels 35 dies d'edat de l'animal.

#### **5.4. Pilocarpina**

Hem observat que la via intragàstrica és útil perquè es pot controlar perfectament la dosi i la pauta d'administració. O'Connell i cols. (1994) han observat que l'administració crònica de pilocarpina a una dosi diària de 24 mg/kg redueix el valor de càries de solc en rates en les que s'han extret les glàndules submaxil.lar i sublingual. Leach i Connell (1990) han observat que la pilocarpina administrada amb la dieta a una concentració de 0.1% disminuïa el valor de càries en la rata. Nosaltres hem utilitzat una dosi de 5mg/kg/dia i ens ha estat suficient per prevenir la càries de solc tant en rates tractades amb clomipramina com sense aquest tractament. En un estudi pilot vam administrar pilocarpina 10 minuts després de l'administració de clomipramina i vam observar que no hi havia prevenció de càries, degut probablement a una interacció farmacocinètica entre aquests dos fàrmacs. Vam creure que adminsitrant aquests dos fàrmacs en un espai de temps de tres hores seria suficient per a evitar aquesta possible interacció.

L'administració crònica de pilocarpina no modifica el consum de menjar ni l'increment de pes. Aquest resultat està d'acord amb l'estudi de O'Connell i cols. (1994). El consum de beguda queda sensiblement disminuït encara que les diferències no són estadísticament significatives, degut probablement a una manca de potència estadística. Aquesta probable disminució podria ser degut a que les rates tenen un flux salival més elevat.

En els animals tractats crònicament amb pilocarpina per via oral es produeix un augment de la secreció basal de saliva. Quan en aquests animals els administrem, a més, una dosi de 10 mg/kg i.p. de pilocarpina no observem cap modificació en la secreció salival degut probablement a que les glàndules salivals ja es trobaven prèviament molt estimulades. O'Connell i cols. (1994) tampoc han observat que les rates tractades crònicament amb pilocarpina tinguin un flux salival estimulat diferent de les no tractades. L'ideal seria determinar el flux salival basal però és pràcticament impossible de quantificar-ho en animals anestesiats. Hem observat que les rates tractades amb pilocarpina tenen una concentració de fluor inferior a les no tractades amb aquest fàrmac. Això podria ser degut a que tenen un índex de secreció salival basal més elevat i pertant el fluor es troba més diluït.

L'administració crònica de pilocarpina redueix significativament el nombre de càries de solc en la rata. Aquesta reducció s'observa tant en animals tractats amb clomipramina com en els no tractats. Aquest efecte preventiu és similar al del fluor en l'aigua de beguda en els dos primers molars però inferior en el tercer molar, la qual cosa podria suggerir que el fluor administrat amb l'aigua de beguda produeix un efecte sistèmic en el tercer molar mentre s'està formant i un efecte tòpic afegit un cop erupcionat. La pilocarpina, però, produeix únicament un efecte tòpic i, per tant, no redueix tant el valor de càries en el tercer molar.

Hem observat que l'administració conjunta de fluor per via sistèmica i pilocarpina no es sumen els dos efectes preventius tal com havíem pensat en un primer moment. En aquestes condicions no obtenim un major efecte preventiu que si haguéssim administrat

només una de les substàncies. Creiem que aquest efecte és degut a que a l'augmentar el flux salival basal per l'administració de pilocarpina el fluor roman menys estona en la boca.

### **5.5. Aplicació tòpica d'aigua destil.lada**

Ni l'aplicació tòpica d'aigua destil.lada ni el fet d'anestesiàr els animals amb éter modifica el consum de menjar ni de beguda ni tampoc l'increment de pes.

L'anestèsia amb éter i l'aplicació d'aigua destil.lada no alteren l'índex de secreció salival estimulat ni la concentració de fluor en saliva.

En canvi hem vist que l'aplicació tòpica d'aigua destil.lada dos cops per setmana reduïa significativament el valor de càries de solc en rates tractades amb clomipramina. Aquesta reducció és similar a l'observada en el tractament crònic amb pilocarpina. Aquesta disminució de càries de solc és més important de la que esperàvem, i pot ser degut a que, al tenir la boca seca, l'aplicació d'aigua ajuda a la remineralització de les àrees lesionades de l'esmalt.

### **5.6. Aplicació tòpica de fluorur sòdic**

En els estudis revisats s'han utilitzat diferents concentracions de fluor i pautes



d'administració. En els que utilitzen altes concentracions (1-2% de fluor) apliquen la solució tòpica 2 o 3 cops al llarg de tot l'estudi (Skartveit et al., 1991; Seppa et al., 1982), en canvi els que utilitzen concentracions més baixes (0.2%) apliquen aquestes solucions uns cinc cops per setmana durant 3-5 setmanes (Uemura et al., 1989; Tanzer et al., 1988; Shern et al., 1977; Caufield et al., 1981; Rolla et al., 1983). Nosaltres hem utilitzat una concentració de 0.2% administrada dos cops per setmana.

L'aplicació tòpica de fluorur sòdic no altera de forma significativa el consum de menjar ni el consum de beguda ni el pes de les rates. El flux salival estimulat tampoc queda modificat per l'aplicació tòpica de fluorur sòdic.

Referent a la concentració de fluor en la saliva, era fàcil pensar que després de l'aplicació tòpica de fluor en la boca de l'animal augmentaria aquesta concentració. Contràriament a aquesta idea no hem observat diferències significatives entre els animals tractats tòpicament amb fluor o amb aigua. Això es deu, probablement, a que el fluor s'acumula més en les zones desmineralitzades dels molars que en la saliva o teixits tous de la cavitat oral.

Hem observat que l'aplicació tòpica de fluorur sòdic a una concentració de 0.2% redueix de 15 a 30 càries amb una estimació puntual de 23 càries de solc. Aquesta reducció de càries és d'un 60% en comparació a les rates tractades amb clomipramina però sense cap aplicació tòpica i d'un 36% en comparació a les rates tractades amb clomipramina i amb aplicació d'aigua destil·lada. L'efecte cariostàtic del fluor administrat per via tòpica és més elevat en el tercer molar degut a que la solució

aplicada en els molars de la rata no es recollia després de 30 segons i al recuperar el coneixement ho deglutien. Per tant, en els primers dies de l'estudi el tercer molar encara no s'havia acabat de formar i el fluor produeix un efecte sistèmic, i un cop erupcionat produeix un efecte tòpic. Aquesta reducció de càries del 36% és inferior als valors trobats en altres estudis que se situen aproximadament en el 50%. Això pot ser degut a que nosaltres realitzàvem menys aplicacions per setmana.

### **5.7. Aplicació tòpica de fluorur sòdic liposomat**

Un dels avantatges dels liposomes és l'efecte mantingut del fàrmac que inclouen i, per tant, que es pot aconseguir disminuir la dosi mantenint el mateix efecte clínic. En el cas del fluor liposomat vam pensar que reduint la concentració obtindríem com a mínim el mateix efecte cariostàtic. A més, la concentració màxima que ens han aconsellat per liposomar el fluorur sòdic és de 0.1%. L'interés d'aquesta nova forma farmacèutica està en disminuir notablement la concentració del fluor per evitar efectes no desitjables com fluorosis, intoxicacions... sense disminuir la seva acció cariostàtica.

El fluorur sòdic liposomat no modifica el consum de menjar ni el de beguda. En canvi provoca una disminució d'un 10% l'increment de pes dels animals, obtenint un efecte semblant a les rates el fluor (10ppm) en l'aigua de beguda.

L'aplicació tòpica de fluorur sòdic liposomat no modifica el flux salival estimulat ni la concentració de fluor en saliva.

Hem observat que l'aplicació de fluorur sòdic (0.1%) liposomat aplicat tòpicament dos cops per setmana redueix en 20 unitats el valor de càries de solc en rates (IC 12;27). Aquest valor és similar al que hem observat en les rates tractades amb fluorur sòdic (0.2%) sense liposomar. Aquesta prevenció de càries es manifesta d'una manera força equilibrada en els tres molars de la rata.

Calen, però, estudiar més a fons el fluor liposomat per a esbrinar el seu mecanisme d'acció i confirmar la seva millor eficàcia davant el fluor sense liposomar.

#### **5.8. Aplicació de clorur càlcic liposomat**

Amb l'aplicació tòpica de clorur càlcic liposomat abans de l'aplicació de fluorur sòdic liposomat no hem vist modificacions en el consum de menjar ni el de beguda ni en l'increment de pes dels animals ni tampoc en el flux salival estimulat.

No hem observat que el clorur càlcic liposomat aplicat tòpicament abans de l'aplicació de fluorur sòdic liposomat augmenti ni disminueixi el valor de càries de solc. Es pot observar un augment de càries, no significatiu, probablement degut a una formació de fluorur càlcic abans de que el fluorur interaccioni amb la zona desmineralitzada.

## **6. CONCLUSIONS**



## 6. CONCLUSIONS

1. L'administració crònica de clomipramina (5mg/kg/dia) fa que les rates consumeixin menys quantitat de menjar i, per tant, augmentin menys de pes.
2. No hem vist que la clomipramina modifiqui el consum de beguda, malgrat que puguin tenir un menor flux salival basal, ni que alteri el flux salival estimulat per pilocarpina en la rata degut a la reversibilitat d'aquest tipus de xerostomia.
3. El tractament crònic amb clomipramina (5mg/kg/dia) fa augmentar un 35% (IC: 20-49%) la càries de solc en la rata, la qual cosa confirma la funció protectora que té la saliva.
4. El fluor administrat en l'aigua de beguda a una concentració de 10 ppm redueix un 29% (IC: 14-44%) el valor de càries de solc en la rata.
5. El fluorur sòdic (0,2%) aplicat tòpicament dos cops per setmana redueix un 50% (IC: 33-67%) el valor de càries de solc en la rata tractada crònicament amb clomipramina. El fluor aplicat tòpicament és més eficaç en la prevenció de la càries que si s'administra amb l'aigua de beguda.

6. El fluor administrat en l'aigua de beguda fa augmentar la concentració de fluor en saliva en la rata, per tant el principal efecte cariostàtic que produeix és degut a la seva acció tòpica.

7. L'administració crònica de pilocarpina (5mg/kg/dia) disminueix la concentració de fluor en saliva en la rata degut a que, al tenir augmentat el flux salival basal, produeix una eliminació més ràpida del fluor de la cavitat oral.

8. L'administració crònica de pilocarpina redueix el valor de càries de solc en la rata un 20% (IC: 5-35%), la qual cosa ens demostra que el valor de càries està estretament relacionat amb la xerostomia.

9. Els efectes cariostàtics de la pilocarpina i del fluor administrat amb l'aigua de beguda són antagònics si s'apliquen simultàniament.

10. L'aplicació tòpica d'aigua destil.lada fa disminuir el valor de càries de solc en un 27% (IC: 11-44%) en rates tractades amb clomipramina, per tant, es confirma l'acció xerostòmica d'aquest psicofàrmac.

11. En rates tractades amb clomipramina, el fluorur sòdic liposomat aplicat tòpicament té pràcticament el mateix efecte cariostàtic que el fluorur sòdic sense liposomar al doble de concentració. Aquesta nova forma farmacèutica del fluor sembla ser més eficaç, però cal fer més estudis per a conèixer el seu mecanisme d'acció.

---

12. No hem trobat que l'administració prèvia de clorur càlcic liposomat potencii l'efecte cariosstàtic del fluorur sòdic liposomat degut, probablement, a una precipitació prèvia de fluorur càlcic.

13. Aquest model, en el que disposem de rates en les que s'ha induït una xerostomia reversible, pot ser útil per a valorar noves substàncies cariosstàtiques.





## **7. BIBLIOGRAFIA**



---

## 7. BIBLIOGRAFIA

Bahn SL. Drug-related dental destruction. *Oral Surg* 1972;33:49-54.

Banting DW, Ellen RP, Fillery ED. Prevalence of root surface caries among institutionalized older persons. *Community Dent Oral Epidemiol* 1980;8:84-8.

Baum BJ. Salivary gland function during aging. *Gerodontology* 1986;2:61-4.

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.

Bertram U, Kragh-Sørensen P, Rafaelsen OJ, Larsen NE. Saliva secretion following long-term antidepressant treatment with nortriptyline controlled by plasma levels. *Scand J Dent Res* 1979;87:58-64.

Billings RJ. Saliva flow and dental caries in aging adults. In Bowen WH, Tabak LA eds. *Cariology for the nineties*. Rochester. University of Rochester press. 1993;236.

Bjornstrom M, Axell T, Birkhed D. Comparison between saliva stimulants and saliva substitutes in patients with symptoms related to dry mouth. *Swed Dent J* 1990;14:153-61.

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

Bowen WH, Madison KM, Pearson SK. Influence of desalivation in rats on incidence of caries in intact cagemates. *J Dent Res* 1988a;67:1316-8.

Bowen WH, Pearson SK, VanWuyckhuysse BC, Tabak LA. Influence of milk lactose-reduced milk, and lactose on caries in desalivated rats. *Caries Res* 1991;25:283-6.

Bowen WH, Pearson SK, Young DA. The effect of desalivation on coronal and root surface caries in rats. *J Dent Res* 1988b;67:21-3.

Caufield PW, Navia JM, Rogers AM, Alvarez C. Effect of topically applied solutions of iodine sodium fluoride or chlorhexidine on oral bacteria and caries in rats. *J Dent Res* 1981;60:927-32.

Clarke JK. On the bacterial factor in the aetiology of dental caries. *J Exp Pathol* 1924;5:141.

---

Cuenca E, Alvarez MT. Evolución de la salud bucodental en España en los últimos 20 años. Arch Odonto-Estom Prev y Comunit 1991;3:45-51.

Cuenca E, Batalla J, Manau C, Taberner JL, Salleras LL. Encuesta de prevalencia de caries entre los escolares de Cataluña. Arch Odonto-Estom Prev y Comunit 1992;4:1-6.

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

Cuenca E, Manau C, Serra LL. Manual de Odontología preventiva y comunitaria. Barcelona. Masson SA. 1991.

Dawes C. The composition of human saliva secreted in response to a gustatory stimulus and to pilocarpine. J Physiol 1966;183:360-8.

Del Rio J. Fármacos antidepresivos y antimaníacos. In Flórez J ed. Farmacología humana. 2ª ed. Masson-Salvat. Barcelona 1992;483.

Edgar WM, Bowen WH, Amsbaugh S, Monell-Torrens E. Effects on caries in rats of calcium glycerophosphate and sodium fluoride administered separately and together. Caries Res 1981;15:512-514.

Edwardsson S. Microorganismos asociados a la caries dental. In Thylstrup A, Fejerskov eds. Caries. Barcelona. Doyma SA. 1988;94.

Ekstrand J. Enhancing effects of fluoride. In Bowen WH, Tabak LA eds. *Cariology for the nineties*. Rochester. University of Rochester press. 1993;416-7.

Ekstrand J, Spak CJ, Vogel G. Pharmacokinetics of fluoride in man and its clinical relevance. *J Dent Res* 1990;66:550-55.

Ferguson MM, Hayes P, Highton J, Jones DS, McFadyen EE, Palmer DG. Pilocarpine oral solution. *Letter* 1991 April 6:251.

Fitzgerald RJ, Keyes PH. Demonstration of the etiologic role of streptococci in experimental caries in the hamster. *J Am Dent Assoc* 1960;61:24-33.

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

Fox PC. Pilocarpine used to stimulate normal saliva production. *JADA* 1985;111:310.

Fox PC, Busch KA, Baum BJ. Subjective reports of xerostomia and objective measures of salivary gland performance. *JADA* 1987;115:581-5.

Fox PC, Van der ven PF, Baum BJ, Mandel ID. Pilocarpine for the treatment of xerostomia associated with salivary gland dysfunction. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1986; 61:243-5.

Fox PC, Van der Ven PF, Sonies BC, Weiffenbach JM, Baum BJ. Xerostomia evaluation of a symptom with increasing significance. *JADA* 1985;110:519-25.

Giersten E, Bowen WH, Pearson SK. Combined effects of Zn<sup>2+</sup>-chlorhexidine and Zn<sup>2+</sup>-cetylpyridinium chloride on caries incidence in partially desalivated rats. *Scand J Dent Res* 1991;99:301-9.

Gron P, Caslavská V, Tamura T, Kent R. The caries inhibitory effect of repeated topical applications of NaF or NH<sub>4</sub>F in rodents. *Caries Res* 1987;21:346-52.

Gustafsson BE, Quensel CE, Lanke LS et al. The Vipeholm dental caries study: the effects of different levels of carbohydrate intake on caries activity in 436 individuals observed for 5 years. *Acta Odontol Scand* 1954;11:232-364.

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

Handelman SL, Baric JM, Espeland MA, Berglund KL. Prevalence of drugs causing hyposalivation in an institutionalized geriatric population. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1986;62:26-31.

Hill FJ. Rampant caries and the salivary glands A case report. *Dent Pract Dent Rec* 1972;22:454-55.



Johnson DA. Effects of diet and nutrition on saliva composition. In Bowen WH, Tabak LA eds. *Cariology for the nineties*. Rochester. University of Rochester press. 1993;367.

Johnson DA, Cortez JE. Chronic treatment with beta adrenergic agonists and antagonists alters the composition of proteins in rat parotid saliva. *J Dent Res* 1988;67:1103-8.

Kalfas S, Svensater G, Birkhed D, Edwardsson S. Sorbitol adaptation of dental plaque in people with low and normal salivary-secretion rates. *J Dent Res* 1990;69:442-6.

Katz S, Mc Donald J, Stookey GK. *Odontología preventiva en acción*. Buenos Aires. Editorial Médica Panamericana. 1982.

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

Kitamura M, Kiyak HA, Mulligan K: Predictors of root caries in the elderly. *Community Dent Oral Epidemiol* 1986;14:34-8.

Konig KG, Marthaler TM, Muhlemann HR. Methodik der kurzfristig erzeugten rattenkaries. *Dtsch Zahn Mund Kieferheilk* 1958;29:99-127.

Knorring L von, Mörnstad H. Qualitative changes in saliva composition after short-term administration of imipramine and zimelidine in healthy volunteers. *Scand J Dent Res* 1981;89:313-20.

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

Krasse B. *Caries risk*. Chicago. Quintessence publishing. 1985; 59-74.

Lamb AB, Lamey PJ, Reeve PE. Burning mouth syndrome Psychological aspects. *Br Dent J* 1988;165:256-60.

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

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.

Larson RH, Mellberg JR, Englander HR, Senning R. Caries inhibition in the rat by water-borne and enamel-bound fluoride. *Caries Res* 1976;10:321-31.

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

Levy SM, Baker KA, Semla TP, Kohout FJ. Use of medications with dental significance by a non-institutionalized elderly population. *Gerodontics* 1988;4:119-25.

Lucas VS. Association of psychotropic drugs prevalence of denture-related stomatitis and oral candidosis. *Community Dent Oral Epidemiol* 1993;21:313-6.

Madison KM, Bowen WH, Pearson SK, Falany JL. Caries incidence in intact rats infected with streptococcus sobrinus via transmission from desalivated cagemates. *J Dent Res* 1990;69:1154-9.

Madison KM, Bowen WH, Pearson SK, Falany JL. Enhancing the virulence of streptococcus sobrinus in rats. *J Dent Res* 1991;70:38-43.

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.

Maierhofer G. Liposomas Introducción a una nueva tecnología y descripción de técnicas preparativas. *Farmacia clínica* 1988;9:658-80.

Manau C. El fluor y la prevención de la caries. In Cuenca E, Manau C, Serra LL eds. *Manual de odontología preventiva y comunitaria*. Barcelona. Masson SA. 1991.

Mandel ID. The role of saliva in maintaining oral homeostasis. *JADA* 1989;119:298-304.

Martínez Gomis J, Cuenca Sala E, Sánchez González S, Planas Domingo ME. Caries en animales de experimentación. *Odontología* 1994;2:55-62.

Mandel ID, Katz R, Zengo A, et al. The effect of pharmacologic agents on salivary secretion and composition in man I pilocarpine atropine and anticholinesterases. *J Oral Therapeut and pharm* 1968;4:192-9.

Mellberg JR. Anticaries agents affecting enamel. In. Tanzer JM ed. *Animal models in cariology*. Washington. Information retrieval inc. 1981; 409-18.

Mellberg JR, Larson RH. Effect of a cariogenic challenge on fluoride uptake by enamel of rats receiving fluoridated drinking water. *Caries Res* 1978;12:137-41.

Mirth DB, Adderly DD, Amsbaugh SM, Monell-Torrens E, Li SH, Bowen WH. Inhibition of experimental dental caries using an intraoral fluoride-releasing device. *JADA* 1983;107:55-8.

Mirth DB, Adderly D, Monell-Torrens E, Amsbaugh SM, Li SH, Bowen WH. Comparison of the cariostatic effect of topically and systemically administered controlled-release fluoride in the rat. *Caries Res* 1985;15:466-74.

Mörnstad H, von Knorring L, Forsgren L, Holmgren S. Long-term effects of two principally different antidepressant drugs on saliva secretion and composition. *Scand J Dent Res* 1986;94:461-70.

Mouton C, Trahan L. Bactéries de la cavité buccale: la plaque dentaire. In Kandelman D ed. *La dentisterie préventive*. Montréal. Masson 1989;36-40.

Mundorff SA, Glowinsky D, Griffin CJ, Stein JH, Gwinner LM. Effect of fluoridated sucrose on rat caries. *Caries Res* 1988;22:232-6.

Murray JJ, Rugg-Gunn AJ, Jenkins GN. Fluorides in caries prevention. 3<sup>a</sup> edition. Oxford. Butterworth-Heinemann Ltd. 1991.

Navazesh M. Xerostomia en el paciente de edad avanzada. *Clínicas Odontológicas de Norteamérica Odontología geriátrica* . México. Interamericana. 1989;1:77-83.

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

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

Niedermeier WHW, Kramer R. Salivary secretion and denture retention. *J Prosthet Dent* 1992;67:211-6.

Nikiforuk G. Caries dental: aspectos básicos y clínicos. Buenos Aires. Mundi. 1986.

Noguera R, Altuna R, Alvarez E, Ayuso JL, Casais L, Udina C. Fluoxetine vs clomipramine in depressed patients a controlled multicentre trial. *Journal of affective disorders* 1991;22:119-24.

---

O'Connell AC, Pearson SK, Bowen WH. Pilocarpine alters caries development in partially-desalivated rats. *J Dent Res* 1994;73:637-43.

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.

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

Osterberg T, Landahl S, Hedegard B. Salivary flow saliva pH and buffering capacity in 70-year-old men and women. *J Oral Rehabil* 1984; 11:157-70.

Ostro Marc J. Liposomas. Fondo bibliográfico de Investigación y ciencia. Marzo 1987.

Parvinen T. Stimulated salivary flow rate pH and lactobacillus and yeast concentrations in persons with different types of dentition. *Scand J Dent Res* 1984;92:412-8.

Parvinen T, Parvinen I, Larmas M. Stimulated salivary flow rate,pH and lactobacillus and yeast concentrations in medicated persons. *Scand J Dent Res* 1984;92:524-32.

Persson RE, Izutsu KT, Truelove EL, Persson R: Differences in salivary flow rates in elderly subjects using xerostomatic medications. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991;72:42-6.

Rhodus NL, Schuh MJ. Effects of pilocarpine on salivary flow in patients with sjogren's syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991;72:545-9.

Rolla G, Amsbaugh SM, Monell-Torrens E, et al. Effect of topical application of stannous fluoride stannous chloride and stannous tartrate on rat caries. *Scand J Dent Res* 1983;91:351-5.

Rundegren J, van Dijken J, Mörnstad H, Von Knorring L. Oral conditions in patients receiving long-term treatment with cyclic antidepressant drugs. *Swed Dent J* 1985;9:55-64.

Ryberg M, Johansson I, Ericson T, et al. Effects of chronic stimulation of salivary gland  $\beta$ -adrenoceptors on saliva composition and caries development in the rat. *J Oral Pathol Med* 1989;18:529-32.

Ryberg M, Johansson I, Mornstad H, Ericson T. Effect of long-term isoproterenol treatment on caries development in the rat using a low-cariogenic model. *Caries Res* 1988;22:297-301.

Rydgren KO. Psykofarmakas biverkningar av odontologisk-klinisk betydelse. *Swed Dent J* 1976;69:85-92.

Sánchez S, Martínez J, Planas ME. Influence des psychopharmacs en la parution de caries chez la souris prevention par fluor. *Bulletin du GIRSO* 1992;35:72.

---

Sánchez S, Martínez-Gomis J, Planas ME. Prevention avec fluor de la carie experimentale provoquée par des psychopharmacs. Bulletin du GIRSO 1994; in press.

Seppa L, Forss H, Sormunen. Prevention of rat fissure caries by sodium fluoride varnish with different fluoride concentrations. *Caries Res* 1989;23:365-7.

Seppa L, Koskinen M, Luoma H. Caries prevention by two fluoride varnishes in osborne-mendel rats. *Caries Res* 1982;16:453-9.

Seppa L, Luoma H. Fluoride content and calcium release from enamel in relation to rat caries following the application of fluoride varnishes. *Caries Res* 1983;17:258-63.

Serra-Majem L, García-Closas R, Ramón JM, Manau C, Cuenca E, Krasse B. Dietary habits and dental caries in a population of spanish schoolchildren with low levels of caries experience. *Caries Res* 1993;27:488-94.

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

Shern RJ, Amsbaugh SM, Reynolds GR. Effects of daily rinses using sodium fluoride and organic fluorides on rat caries. *J Dent Res* 1977;56:1063-6.



Shern RJ, Chow LC, Schreiber C, Brunelle JA, Groh RK. Effects of flushings with an acidic calcium phosphate solution on fluoride binding and caries in the rat teeth. *Caries Res* 1987;21:435-44.

Shresta BM. Effect of systemic titanium tetrafluoride on fluoride uptake by developing rat enamel. *Caries Res* 1983;17:264-6.

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

Skartveit L, Spak CJ, Tveit AB, Selvig KA. Caries-inhibitory effect of titanium tetrafluoride in rats. *Acta Odontol Scand* 1991;49:85-8.

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.

Sreebny LM: Recognition and treatment of salivary induced conditions. *Int Dent J* 1989;39:197-204.

Sreebny LM, Valdini A. Xerostomia Part I Relationship to other oral symptoms and salivary gland hypofunction. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1988;66:451-8.

Sreebny LM, Valdini A, Yu A: Xerostomia Part II Relationship to nonoral symptoms drugs and diseases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1989;68:419-27.

Tabak LA. Molecular biological approaches to caries role of saliva. In Bowen WH, Tabak LA eds. Cariology for the nineties. Rochester. University of Rochester press. 1993;66.

Tamura T, Gron P, Caslavska V, Kent R. Effect of fluoride and selected cationic surfactants on caries in rodents. Caries Res 1987;21:526-9.

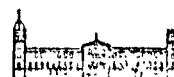
Tanzer JM, Grant L, Ciarcia J. Effects of bicarbonate based dental powder fluoride and saccharin on dental caries and on streptococcus sobrinus recoveries in rats. J Dent Res 1987;66:791-4.

Tanzer JM, Grant L, McMahon T. Bicarbonate-based dental powder fluoride and saccharin inhibition of dental caries associated with streptococcus mutans infection of rats. J Dent Res 1988;67:969-72.

Thorselius I, Emilson CG, Osterberg T. Salivary conditions and drug consumption in older age groups of elderly swedish individuals. Gerodontics 1988;4:66-70.

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

Tylenda CA, Ship JA, Fox PC, Baum BJ. Evaluation of submandibular salivary flow rate in different age groups. J Dent Res 1988;67:1225-8.



UNIVERSITAT DE BARCELONA

Biblioteca  
Àrea de Ciències de la Salut  
CAMPUS DE BELLESGUARD

Uemura M, Park KK, Stookey GK, Konishi K. Effects of molybdenum on human enamel fluoride uptake and experimental rat dental caries. *Archs Oral Biol* 1989;34:665-8.

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.

Vila JL, Seijo B, Alonso MJ, Torres D. Modernos métodos de administración de medicamentos. Madrid. Farmaindustria. 1990;37-107.

Vissink A, Kalicharan D, 's-Gravenmade EJ, et al. Acute irradiation effects on morphology and function of rat submandibular glands. *J Oral Pathol Med* 1991;20:449-56.

Vissink A, s'Gravenmade EJ, Panders AK et al. Artificial saliva reservoirs. *J Prosthet Dent* 1984;52:710-5.

Watson GE, Pearson SK, Falany JL, Culp DJ, Tabak LA, Bowen WH. The effect of chronic atropine treatment on salivary composition and caries in rats. *J Dent Res* 1989;68:1739-45.

---

Watson GE, Pearson SK, Falany JL, Tabak LA, Bowen WH. The effect of chronic propranolol treatment on salivary composition and caries in the rat. *Archs Oral Biol* 1990;35:435-41.

Weatherell JA, Robinson C, Best JS. Influence of anatomical site on fluoride levels in rat molars. *Caries Res* 1981;15:386-92.

Weerkamp AH, Wagner K, Vissink A, 's-Gravenmade EJ. Effect of the application of a mucin-based saliva substitute on the oral microflora of xerostomic patients. *J Oral Pathol* 1987;16:174-8.

Winer JA, Bahn S. Loss of teeth with antidepressant drug therapy. *Arch Gen Psychiat* 1967;16:239-40.

Zdanowicz JA, Mundorff SA, Featherstone JD, Proskin HM. Inhibitory effect of barium on caries formation in rats. *Caries Res* 1989;23:66-9.











**FOTOCOPIADO Y ENCUADERNADO EN:**

LIBRERIA



ESTUDIO

Central:

Sabino Arana, 42 - 08028 Barcelona  
Tel. 330 95 24 - Fax 411 04 67

Sucursal:

Psg de Sant Gervasi, 22 - 08022 Barcelona  
Tel. 418 22 11 - Fax 418 03 31



UNIVERSITAT DE BARCELONA

Biblioteca  
Àrea de Ciències de la Salut  
CAMPUS DE BELLVITGE

