

11215
7
29



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

División de Estudios de Posgrado

Hospital de Especialidades

Centro Médico Nacional Siglo XXI

Instituto Mexicano del Seguro Social

LAS GLANDULAS PAROTIDAS EN LOS
PACIENTES CIRROTICOS.

TESIS DE POSGRADO

Para obtener el Título en la Especialidad de

GASTROENTEROLOGIA

p r e s e n t a

Oscar Tatsuya Teramoto Matsubara



I.M.S.S.

MEXICO, D. F.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1991



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

TEMA	PAGINA
Introducción	1
Anatomía	2
Embriología	7
Fisiología	9
Diagnóstico	14
- Sialografía	15
- Ultrasonido	17
- Gamagrafía	18
Patología con crecimiento de las glándulas parótidas:	22
- Transtornos inflamatorios	22
Parotiditis aguda	22
Sialoadenitis crónica	23
- Enfermedades generales	25
- Las glándulas parótidas y las hormonas	27
- Cirrosis por alcohol	28
- Tumores benignos de las glándulas salivales	30

Trabajo de investigación:	32
Las glándulas parótidas en los pacientes cirróticos.	
- Objetivo	32
- Hipótesis	32
- Justificación	33
- Tipo de estudio	33
- Material y métodos	34
- Análisis estadístico	35
- Resultados	37
- Discusión	41
- Resumen	44
 Bibliografía	 47

INTRODUCCION

Es un hecho de observación clínica en pacientes con cirrosis secundaria a la ingesta de alcohol el crecimiento de las glándulas parótidas. La frecuencia de este fenómeno varía del 30 al 80%. (2,4)

Se ha supuesto que la causa de este crecimiento se debe a infiltración grasa y edema del estroma, sin embargo la naturaleza histológica no se ha definido adecuadamente, debido a que no se efectúa biopsia por la alta frecuencia de complicaciones y en los estudios necrópsicos no se examinan por su situación anatómica. (1-4)

Asimismo, la función parece estar alterada, aunque existen informes contradictorios en lo relativo a la producción de saliva como en la concentración de potasio, calcio, amilasa y proteínas. Sin embargo, los últimos estudios efectuados por Dutta muestran que existe reducción en la producción basal y estimulada de saliva, así como de la secreción de amilasa y proteína. La explicación para este fenómeno pudiera ser el que existieran alteraciones vasculares, metabólicas o mixtas, aunque existe la duda si estos cambios son únicamente secundarias a la ingesta crónica de alcohol. (1,4)

En primer término haré una revisión bibliográfica sobre la anatomía, embriología y fisiología de las glándulas parótidas, así como la metodología de los estudios de gabinete que se utilizaron en este trabajo. También revisaré algunas de las patologías de las glándulas parótidas que entran en el diagnóstico diferencial cuando se encuentra crecimiento de las mismas.

ANATOMIA

Las glándulas salivales principales en el hombre son las parótidas, submaxilares y sublinguales.

La glándula parótida es la mas grande de las glándulas salivales principales y ocupa el espacio que está inmediatamente por delante de la apófisis mastoides y el conducto auditivo externo. En la parte anterior, está por fuera de la rama ascendente del maxilar inferior y el músculo masetero; hacia abajo se apoya en el músculo esternocleidomastoideo y cubre el vientre posterior del digástrico. La glándula se encuentra separada de la submaxilar por el ligamento estilomaxilar. La porción profunda de la glándula parótida se extiende por detrás y por dentro de la rama ascendente del maxilar inferior lo que se conoce como extensión retromandibular; es

Jústamente ésta porción de la glándula la que presenta una estrecha relación con el espacio parafaríngeo. (5,6)

El nervio facial sale del cráneo por el agujero estilomastoideo y pasa por delante y por fuera de la apófisis estiloides. Luego el nervio penetra en la glándula parótida y se divide en dos ramas principales la cervicofacial y la temporofacial. Después la rama temporofacial se divide a su vez en las ramas temporal y cigomática, mientras que del tronco cervicofacial se desprenden las ramas cervical, marginal maxilar y bucal que pasan por delante y por debajo del conducto parotídeo. El pasaje del nervio facial a través del parénquima parotídeo divide a la glándula en dos lóbulos uno superficial y otro profundo que es la parte de la glándula que está por dentro del nervio facial. El lóbulo profundo se relaciona íntimamente con los pares craneales IX, X, XI y XII y con la división de la arteria carótida externa en arterias temporal superficial y maxilar interna. (5,6)

El conducto de la glándula parótida mide unos 6 cm de largo, se origina en la parte anterior de la glándula, cruza el músculo masetero, se flexiona sobre su borde anterior y atraviesa el músculo buccinador. Después recorre una corta distancia en el tejido submucoso de la boca y penetra finalmente en la cavidad bucal a través de

una pequeña papila frente a la corona del segundo molar superior. (5,6)

La glándula se encuentra alojada dentro de una cápsula de tejido conectivo fibroso. Está compuesta de glándulas túbulo-alveolares de tipo seroso. Cuando se observa seccionada una de las unidades secretoras bajo inmersión, la imagen es similar a la de un pastel cortado en trozos simétricos. Cada uno de los trozos triangulares corresponde a una unidad de células secretoras. En el centro del acino existe una luz en donde en el ápice se encuentran las células secretoras. El citoplasma de la base de cada célula es basofílico por su contenido en ribosomas libres y de retículo endoplásmico rugoso. El núcleo es redondo y se encuentra cerca de la base de la célula. Es característico la presencia de ductos intralobulares prominentes y abundantes. Otra característica específica es la presencia de adipocitos en el tejido conectivo de los septos. (7)

La glándula parótida tiene un metabolismo activo por lo que posee un doble sistema de irrigación con resistencias desiguales a la corriente. Mientras que los capilares de uno de los sistemas rodean a manera de plexo ciertas áreas de la glándula, los que presentan una mayor resistencia a la corriente irrigan los segmentos terminales. Ambos sistemas vasculares están unidos por

medio de anastomosis arteriovenosas, lo que constituye un sistema de regulación funcional. (8)

La glándula submaxilar se encuentra debajo de la rama horizontal del maxilar inferior y está rodeada por una capa delgada de tejido conectivo. Ocupa el triángulo formado por el vientre anterior y posterior del músculo digástrico. En la parte interna se relaciona con los músculos estilógloso e hiogloso, y en la parte anterior está limitada por el músculo milohioideo. La parte mas interna de la glándula esta en contacto con el piso de la boca. El conducto submaxilar o conducto de Wharton mide unos 6 cm de largo, pasa entre los músculos milohioideo e hiogloso por dentro de la glándula sublingual y penetra en la boca al lado del frenillo de la lengua. (5,6)

Las glándulas sublinguales se encuentran debajo de la parte anterior del piso de la boca y en realidad no son mas que un conjunto de glándulas salivales menores agrupadas. La saliva excretada penetra en la cavidad bucal a través de numerosos conductos cortos. (6)

La reacción salival a la estimulación depende de los reflejos nerviosos transmitidos por el sistema nervioso parasimpático. La inervación nerviosa parasimpática de la glándula parótida comienza en el núcleo salival inferior, de ahí, las fibras salen del cerebro incorporándose al

nervio glossofaríngeo, atraviesan el oído medio, cruzando el promontorio en el nervio de Jacobson. En el plexo timpánico, las fibras penetran en el nervio petroso superficial menor y llegan al ganglio ótico. Las fibras posganglionares del ganglio ótico alcanzan la glándula parótida a través de la rama auricular temporal del quinto par craneal. La innervación parasimpática de la glándula submaxilar nace en el núcleo salival superior, de ahí las fibras penetran en el nervio intermediario (nervio de Wrisberg) y siguen el nervio facial hasta su porción vertical en la mastoides. A este nivel las fibras abandonan el séptimo par craneal en la cuerda del tímpano, atraviesan el oído medio y se unen al nervio lingual. Las fibras siguen el nervio lingual hasta un ganglio pequeño estrechamente unido a la glándula submaxilar. Las fibras posganglionares dejan al ganglio submaxilar para pasar al parénquima glandular. Como la sección de la cuerda del tímpano y el nervio de Jacobson no siempre disminuyen la secreción salival, deben existir otras vías de innervación parasimpática de estas glándulas. Se piensa que estas vías podrían formar parte de los nervios hipogloso y glossofaríngeo. (5,6)

La innervación simpática de las glándulas salivales mayores se inicia en el ganglio cervical superior por medio del plexo arterial. La estimulación simpática de las glándulas salivales mayores produce un aumento en la

secreción salival seguida de una disminución compensatoria. Debido a que en el parénquima glandular no hay elementos musculares se considera que este incremento en el flujo salival podría deberse a la contracción de las células mioepiteliales o en su defecto, células relacionadas con los conductos estriados. (5,6)

EMBRIOLOGIA

Las glándulas salivales mayores y algunas de las menores se derivan del ectodermo. Cada una de las glándulas salivales mayores se desarrollan en forma semejante por crecimiento hacia el mesénquima en la cavidad bucal. Las glándulas salivales se constituyen a partir de formaciones cordonales sólidas o acúmulos celulares del intestino cefálico a nivel de la hendidura bucal. Las células epiteliales proliferan para formar una masa cilíndrica la que al crecer inicia su migración y se aleja de la cavidad bucal hacia su destino final. Cuando crece este cordón de células existe engrosamiento y ramificación de los segmentos distales lo cual resulta en la formación de los conductos primarios y de los acinos. Cuando las células ductales superficiales se diferencian a un epitelio secretor, la luz ductal se forma por degeneración de las células centrales. Mientras tanto el estroma de tejido conectivo de las glándulas se forma por

condensación del mesénquima regional. Aparecen septos fibrosos entre las ramificaciones de los conductos y los acinos, mientras que se forma la fascia que envuelve a la glándula y la separa de las estructuras adyacentes. (8-10)

El primordio de las glándulas parótidas se puede reconocer desde la sexta semana de desarrollo embrionario en el sitio donde se encuentra el orificio de origen. Crece hacia atrás y hacia afuera del músculo masetero y su curso es contrario al desarrollo del conducto auditivo. De manera simultánea el nervio facial migra en forma anterior a través de la glándula, la que finalmente lo envuelve. (9,10)

Los conductos excretores son permeables aproximadamente a partir de la semana 22. La secreción salival, como función futura, todavía no está plenamente desarrollada en el recién nacido, ni cualitativa ni cuantitativamente. Las grandes glándulas salivales fetales tropiezan durante su desarrollo con el tejido mesenquimatoso el cual contiene vasos, nervios y acúmulos linfocíticos que rodean al tejido glandular y que se convierte en una especie de capsula, quedando comprimidas hasta constituir delgadas laminillas interlobulares. La parótida se halla en un nido rodeado por tejido conjuntivo que pertenece al tejido celular subcutáneo. (8)

Tiene importancia práctica el hecho de que el tejido mesenquimatoso que forma la trama de las glándulas salivales retiene también, en el período posnatal, sus poderes hematopoyético y el de formar células adiposas y de folículos linfáticos, así como sus propiedades de acumulación. Ello explica que las glándulas salivales, sobre todo la parótida que es muy rica en tejido linfático, desempeñan un papel importante en las manifestaciones reactivas, inflamatorias y neoplásicas del sistema linforreticular (virosis, granulomatosis, reticulosis, leucosis). (8)

FISIOLOGIA

Las glándulas salivales principales comprenden las parótidas, submaxilares y sublinguales. Estas glándulas pares están encargadas de la producción de casi toda la saliva. Las glándulas salivales menores, situadas en la mucosa y submucosa del paladar, la lengua y del vestíbulo bucal, producen solo una cantidad mínima de saliva. Durante el reposo las glándulas salivales principales producen de 1,000 a 1,500 ml de saliva por día. El estímulo principal de la secreción salival es la presencia de alimentos en la boca especialmente de sustancias ácidas. La masticación también estimula la secreción

salival. Existe una relación directa entre la producción total de saliva y el grado de hidratación tisular. Sin embargo, en caso de deshidratación, la secreción salival disminuye sin guardar relación con el grado de deshidratación. (5,11-13)

La saliva humedece y lubrica la cavidad bucal y el esófago. Esta acción permite deglutir con facilidad los alimentos secos. Para estimular los corpúsculos gustativos los alimentos deben estar disueltos en saliva. Además se considera que la saliva posee una acción limpiadora sobre la cavidad bucal y los dientes y que también puede inhibir la multiplicación bacteriana. La enzima ptialina que se encuentra en la saliva es una amilasa que inicia la digestión de los carbohidratos. A pesar de estas importantes funciones la secreción salival no es esencial para la digestión y absorción de nutrientes. (11,12)

La secreción salival puede ser dividida en tres tipos según el tipo de producto secretado y de la célula secretora: mucosa, serosa o mixta. Las glándulas parótidas son glándulas serosas que producen una secreción acuosa que contiene proteínas, en donde se incluye a la amilasa salival. Las glándulas submaxilares y sublinguales son mixtas ya que contienen células productoras de mucina y de suero. Estas células secretoras se encuentran dentro de acinos, los cuales están conectados por medio de conductos

formados por células cuboideas. Estos conductos se comunican a conductos interlobulillares llamados conductos estriados. Las glándulas submaxilares y parótidas presentan abundantes conductos estriados. A su vez, estos conductos estriados vacían su contenido en los conductos excretores. (11,12)

Las glándulas salivales son capaces de producir saliva en cantidades importantes. Las glándulas parótidas, por ejemplo, pueden secretar su peso en saliva durante un periodo de 20 minutos. (11)

Los estudios de la composición de la saliva demuestran que el 99.5% es agua. Sin embargo, la composición cambia cuando existen cambios en el flujo de saliva. Cuando el flujo es del 5 al 10% del máximo, la osmolaridad es proporcional al flujo. Cuando el flujo es bajo, la osmolaridad puede ser tan baja como 50 mOsm/l, mientras que si la secreción es máxima, ésta se aproxima a la osmolaridad plasmática de 300 mOsm/l. La composición de electrolitos también cambia con la velocidad de producción y difiere con la del plasma, ya que la concentración de sodio y cloro son menores que en el plasma, mientras que el potasio y bicarbonato son mayores. (11,12)

La explicación para estas observaciones es que en el acino se produce un fluido isotónico cuya composición

electrolítica es similar a la del plasma, la cual se modifica a su paso a través de los conductos por medio de absorción de electrolitos. Estudios de micropunción de las glándulas salivales han demostrado esta teoría. La secreción acinar es resultado de un sistema de transporte activo, esto se explica ya que se ha demostrado la presencia de un gradiente de potencial transmembrana muy alto, existe secreción a pesar de que no haya circulación alguna y se anula la secreción si se coloca uabaina, un inhibidor de la bomba sodio-potasio dependiente de ATPasa, que se cree que es la enzima responsable del transporte activo. (11,12,14)

Por otro lado la aldosterona, hormona adrenal que aumenta la resorción de sodio por los túbulos renales, influye en la composición de sodio:potasio de la saliva. Al aumentar la aldosterona aumenta la absorción de sodio y la secreción de potasio. (11)

La saliva contiene dos tipos de proteínas: proteínas séricas y sustancias secretoras intrínsecas producidas en el acino. La concentración de proteínas en la saliva es de 0.1 a 0.5 g/dl comparado a 6 g/dl que existe en el plasma. Existen inmunoglobulinas del tipo de la IgA que se secretan en el epitelio salival. La amilasa salival es la proteína mas estudiada y forma el 25% de las proteínas.

Existen varias isoenzimas de la amilasa salival en los gránulos de las células acinares. (11)

Las características lubricantes de la saliva se deben a las glucoproteínas y los mucopolisacáridos. Aunque la glándula parótida se caracteriza por ser una glándula serosa, se ha observado la presencia de una cantidad considerable de glucoproteínas con propiedades diferentes a las que se han encontrado en otras glándulas salivales. Algunas personas secretan su mucopolisacárido del grupo sanguíneo. (11,12)

Se ha demostrado que las glándulas parótidas y submaxilares secretan ciertos polipeptidos ricos en histidina llamados histatinas. Las histatinas tienen actividad microbici da aún en contra de Candida albicans. (15,16) Las glándulas submandibulares secretan el factor de crecimiento epidérmico al cual se le ha conferido un papel protector de la mucosa gástrica. (17-20.)

El control de la secreción de las glándulas salivales, a diferencia de otras glándulas del tubo digestivo, es exclusivamente neural. Reciben la inervación primaria de el sistema parasimpático y el mediador la acetilcolina. La estimulación de los nervios parasimpáticos produce vasodilatación de las glándulas. Se piensa que se activa una enzima llamada calicreína que

permite la salida de bradiginina, un potente vasodilatador. (11)

Las glándulas salivales también son innervadas por fibras simpáticas, que se originan en el ganglio cervical superior y la norepinefrina es su mediador principal. La estimulación de estos nervios promueven vasoconstricción y en algunas ocasiones activa la secreción de saliva la cual no es abundante ni continua como se observa con la estimulación parasimpática. (11,12)

DIAGNOSTICO

Muchas de las patologías de las glándulas parótidas se pueden diagnosticar clínicamente debido a que son accesibles a la palpación. La utilidad de los métodos radiológicos, gammagráficos, ultrasonográficos y de la tomografía axial computarizada varían dependiendo de la patología que se sospecha. (30) Por ejemplo, el papel de la sialografía está bien establecido en padecimientos inflamatorios crónicos, de origen autoinmune y en la sialolitiasis, mientras que su utilidad todavía es controversial en los padecimientos neoplásicos. La tomografía axial computarizada es útil en los padecimientos neoplásicos. (25,30) La tomografía

computarizada permite visualizar el lóbulo posterior en forma más adecuada que el ultrasonido y diferenciar lesiones intrínsecas o extrínsecas a ese nivel. La sialografía vista por tomografía computarizada es útil para detectar la relación entre el tronco del nervio facial y el parénquima de la parótida. (31,32) La tomografía computarizada permite la diferenciación de tejidos por medio de la medición de las densidades roentgenológicas. (33,34)

A continuación haré una evaluación detallada de los estudios de gabinete que utilizamos en el presente estudio.

-Sialografía

Es el método radiográfico que se utiliza para demostrar los conductos salivales y los alveolos por medio de la inyección de medio de contraste a través del conducto de Stenon. El método para la inyección del contraste es el siguiente: con el paciente sentado y sin premedicación ni anestesia local, se cateteriza la papila del conducto excretor deseado por medio de un tubo de plástico. El cateter de polietileno introducido para obtener la saliva, puede emplearse también para la sialografía. El medio de contraste se inyecta a través de una cánula delgada en el tubo ya situado. Como medio de contraste se utilizan aceites yodados (lipiodol yodipina)

o soluciones acuosas de yodo (Yoduron). El tubo de plástico debe rellenarse con el medio de contraste antes de introducirlo en el conducto para evitar la introducción de aire en el sistema canalicular. Con una ligera presión se inyecta el medio de contraste hasta que la ligera sensación de tensión se transforma en un dolor todavía soportable. En la sialografía de la glándula parótida y según el tamaño de la misma o el proceso patológico existente, pueden inyectarse de 0,7 a 0,2 cc. (8,35)

La investigación sialográfica comprende dos etapas: La primera es la fase de llenado en donde el objetivo es precisamente llenar los conductos por lo que se debe mantener la cánula en su interior para evitar la salida del material de contraste. En la fase de vaciamiento la cánula debe retirarse, dando al paciente un estimulante del vaciamiento de la glándula, como el chupar limón; uno a tres minutos después no debe quedar material de contraste alguno. (35,36)

El dolor intenso durante la inyección del medio de contraste, habla en favor de ruptura del conducto. Son muy raras las lesiones permanentes a causa del depósito paracanalicular del medio de contraste acuoso u oleoso. La inyección de cantidades demasiado pequeñas del contraste puede conducir a defectos de repleción e interpretaciones erróneas. En el caso de "inyectar demasiado", puede

producirse una "dilatación de los canalículos" y el paso del medio de contraste a el parénquima y a la circulación general lo cual puede manifestarse como hipersensibilidad al yoduro. Normalmente el medio de contraste se ha eliminado ya de la glándula al cabo de 2 horas; la eliminación retrasada habla en favor de un transtorno de la secreción como sucede en la sialosis, en inflamaciones crónicas o en los casos de grandes pérdidas de sustancias. (8,31)

-Ultrasonido

La glándula parótida es una estructura superficial que puede ser evaluada por medio de cortes de alta resolución en tiempo real utilizando transductores de 7 a 10 MHz. Un transductor de foco fino de 5 MHz es una alternativa para evaluar lesiones en estas glándulas. También se han empleado transductores de 3.5 MHz utilizando una bolsa de agua. Los transductores de baja frecuencia tienen un campo de visión amplio, que permite visualizar tumores grandes. Si se quieren observar litos menores a 4 mm deben usarse cortes con alta resolución. (30)

Las glándulas parótidas se estudian primero en el plano axial, de tal manera que se visualicen las estructuras anatómicas vecinas. Posteriormente se obtienen trazos coronales. La glándula parótida se puede dividir en

dos lóbulos, uno profundo y otro superficial, separados por el nervio facial. Esta división no es anatómica pero resulta útil para los cirujanos y en nuestro caso para las lesiones que son vistas por ultrasonografía. El lóbulo superficial ocupa la mayor parte, cerca del 80%. El lóbulo posterior ocupa la porción lateral del espacio parafaríngeo. (24,30,37)

El ultrasonido es útil para diferenciar una neoplasia intraparotídea de una lesión extrínseca de la misma, sin embargo no puede visualizar en su totalidad el lóbulo posterior en su porción anterior. Se ha visto que en casos de inflamación aguda, generalmente por parotiditis, no se requiere de estudio alguno, sin embargo en caso de sialoadenitis aguda supurativa postquirúrgica, el ultrasonido es de gran utilidad para determinar la presencia de abscesos. En los casos de sialoadenitis crónica los datos que se observan no son específicos, ya que hay crecimiento glandular y ecos no homogéneos en el parénquima. (30,31,37)

-Gammagrafía.

Los radiofármacos permiten evaluar procesos fisiológicos al medir su concentración dentro de un órgano en función del tiempo. Hace mas de 60 años Blumgart y Weiss aplicaron estas técnicas para medir la velocidad de la circulación sanguínea en el hombre. Desde entonces y

gracias a los avances en la tecnología y en el descubrimiento de nuevos radiofármacos se ha logrado medir y evaluar diversas funciones biológicas. (38,39)

Los estudios cinéticos por medio de trazadores son de dos tipos. En el primero se utilizan modelos matemáticos analíticos que son dependientes de tiempo. Un ejemplo es la medición de la velocidad del flujo sanguíneo. (38,39)

El segundo tipo de estudios se refiere a mediciones dinámicas de funciones complejas, en donde se incluyen diversos factores en la relación tiempo-actividad, por lo mismo no pueden encajonarse en algún modelo matemático. La interpretación en estos casos es empírica. Ejemplo es la interpretación de un renograma, en donde influyen factores como el flujo renal, la secreción y la excreción de los túbulos renales. (38)

Es posible efectuar el estudio gamagráfico de las glándulas salivales por la habilidad que presentan para concentrar y secretar en la saliva iones, como ioduros, percloratos y pertechnetatos. Los ioduros se concentran en las glándulas en una proporción con el plasma de 40:1; posteriormente se secretan por el epitelio de los conductos intralobulares y de ahí a la cavidad bucal. El pertechnetato tiene una vía similar. (38-40)

El pertecnatato de tecnecio $99m$ se administra en forma intravenosa ($10 \mu\text{Ci}$ o $100 \mu\text{Ci/kg}$) sin la necesidad de administrar perclorato. Se obtienen fotos secuenciales por medio de una cámara gamma utilizando tomas posteriores. Estas fotos se toman cada 2 minutos durante 10 minutos, luego cada 10 minutos por 50 minutos. A la hora se toman placas anterior y lateral derecha e izquierda. En la imagen estática la placa tomada a la hora es suficiente y se puede utilizar un corte rectolinear. Para obtener datos cuantitativos se debe filmar una cinta o utilizar un modelo computarizado. La dosis inicial inyectada (o una fracción de la misma) debe ser medida dentro de un modelo adecuado. (38,39)

Las imágenes estáticas que se obtienen por la cámara gamma o el corte rectilíneo, se han utilizado para el diagnóstico de tumores de Whartin, neoplasias parotídeas, quistes parotídeos y abscesos submaxilares. Los estudios dinámicos se utilizan en el síndrome de Sjögren. Se puede evaluar en forma semicuantitativa observando la secuencia de fotos o en forma cuantitativa cuando se obtienen curvas de tiempo-actividad. Ambos tipos de análisis son útiles, lo que ha permitido clasificar a los pacientes en cuatro clases:

Clase 1: De función normal, en donde existe una impregnación rápida del pertecnatato por las glándulas

salivales en los primeros 10 minutos, seguido de una concentración progresiva y luego la excreción a la cavidad oral en 20 a 30 minutos, las parótidas y las submandibulares son las que mejor se visualizan. En forma cuantitativa $0.8 \pm 0.2\%$ de la dosis inyectada es el valor máximo; la concentración máxima ocurre a los 30 a 40 minutos. A los 60 minutos la actividad bucal es mayor que la glandular. (38)

Clase 2: Afección leve o moderada. Tienen una dinámica aparentemente normal, pero con una concentración disminuida ($0.4 \pm 0.15\%$) o una concentración normal con una dinámica retardada.

Clase 3: Daño grave. Existe una concentración disminuida y una dinámica retardada, con una actividad oral ausente a los 60 minutos.

Clase 4: Daño muy grave. Existe ausencia de actividad glandular.

PATOLOGIA CON CRECIMIENTO DE LAS GLANDULAS PAROTIDAS

Existen diversas enfermedades locales y sistêmicas que se acompañan de crecimiento de las glándulas parótidas, en donde se incluyen enfermedades inflamatorias, neoplásicas, deficiencias nutricionales, hormonales, cirrosis alcohólica, ingestión de drogas como el mercurio, iodo, tiouracilo y fenilbutazona. A continuación se revisan algunas de estas patologías.

TRASTORNOS INFLAMATORIOS

Parotiditis aguda.

Las paperas son la forma más común de parotiditis aguda. Sin antecedente de exposición a la infección, el diagnóstico puede ser difícil. El recuento de leucocitos puede ser bajo con linfocitosis relativa y amilasa sérica elevada. La vacuna contra la parotiditis debería disminuir la frecuencia de esta afección y de sus posibles complicaciones como orquitis, ooforitis, pancreatitis, hipoacusia neurosensorial y encefalitis. Otra forma de tumefacción parotídea que ocurre en los niños es la sialoadenitis recurrente. Esta afección puede presentarse en cualquier momento a partir del mes de edad hasta la segunda infancia y se caracteriza por la inflamación de una o ambas glándulas. La presión permite la salida de pus por el conducto de Stenon, y se encuentran neumococos

en los cultivos. Los estudios sialográficos revelan una dilatación de los conductos periféricos. (5)

La parotiditis aguda supurada se caracteriza por un comienzo brusco con dolor, enrojecimiento e hinchazón de la región parotídea. Puede ocurrir durante el posoperatorio y suele observarse en personas debilitadas o ancianas que sufren deshidratación parcial. Casi siempre el microorganismo causal es el Staphylococcus aureus coagulasa positivo. (5,7)

Sialoadenitis crónica

La sialoadenitis crónica de las glándulas parótidas que ocurre con cálculos recurrentes, tapones mucosos, o estenosis se conoce como sialoectasia. Los cálculos pequeños del conducto distal cuando están cerca de la papila pueden eliminarse por vía intrabucal. Para eliminar los cálculos sintomáticos de mayor tamaño alojados en el conducto proximal cerca del hilio de la glándula, es necesario recurrir a la parotidectomía superficial. (5,8,10)

La sialoectasia puede afectar a una o a todas la glándulas salivales mayores. La glándula parótida es la que con más frecuencia se afecta y los síntomas incluyen hinchazón recurrente con dolor en la región parotídea. La

expresión del conducto hace salir secreción salival muy viscosa al presionar la glándula. En estos casos no hay cálculos. La sialografía realizada después de superada la etapa inflamatoria muestra una imagen característica con cambios de tipo degenerativo en los conductos tubulares que recuerdan la imagen de las bronquiectasias. Los síntomas y las características anatomopatológicas pueden variar, desde alteraciones iniciales leves hasta modificaciones crónicas graves, cuando la glándula se ha vuelto de consistencia firme y de gran tamaño como resultado de las numerosas infecciones repetidas. En esta etapa avanzada puede ser necesario recurrir a la parotidectomía tanto por la posible presencia de un tumor como por los síntomas recidivantes. (5,8)

Los cálculos de las glándulas salivales son mucho más frecuentes en las glándulas submaxilar que en la parótida y puede haber un cálculo grande y único o numerosos pequeños. Los síntomas se inician en forma brusca con tumefacción y dolor en la región submaxilar por lo general poco después de la comida. Cuando hay infección por detrás de la obstrucción el paciente presenta fiebre. El sialograma puede ayudar a aclarar la causa de la obstrucción recurrente. (5,10)

Se ha encontrado la presencia de microcálculos en las glándulas salivales en estudios necrópsicos y se piensa

que sean productos de autofagosomas de las células parenquimatosas que pasan a la luz de los conductos. (21)

ENFERMEDADES GENERALES

Las glándulas parótidas son las glándulas salivales que con mas frecuencia se afectan en el curso de algunas enfermedades generales. A continuación se mencionan los ejemplos mas notables de enfermedades sistémicas que afectan también a las glándulas salivales.

La sarcoidosis cuando afecta las glándulas parótidas es conocida como síndrome de Herfordt o fiebre uveoparotidea. Se observa agrandamiento difuso de la glándula con sensibilidad dolorosa moderada a la presión y a veces puede presentarse una parálisis del nervio facial. Se utiliza el término de fiebre uveoparotidea debido a la posible coexistencia de uveitis. Otras manifestaciones generales de la sarcoidosis son hipercalcemia, hepato y esplenomegalia, ganglios cervicales hipertrofiados y ganglios hiliares también agrandados como se comprueba en las radiografías de tórax. La biopsia proporciona el diagnóstico definitivo. El único tratamiento actualmente conocido es la administración de esteroides de acción sistémica. (5,22)

Enfermedad linfoepitelial benigna de las glándulas salivales es el término propuesto por algunos autores para describir específicamente las lesiones antes agrupadas bajo el nombre de enfermedad de Mikulicz y síndrome de Sjögren, o linfoepitelioma de la glándula salival. Es una enfermedad benigna que afecta la glándula parótida y la glándula lagrimal. Es más frecuente en la mujer de mediana edad. Mikulicz fue el primero en describir esta entidad en 1888 como un agrandamiento bilateral indoloro de la glándula salival cuyo estudio histológico mostró que la estructura acinosa básica estaba conservada pero había infiltración linfocitaria y no se encontraban microorganismos como el de la tuberculosis. Después el síndrome de Mikulicz fue ampliado para incluir enfermedades como la sarcoidosis, las leucemias y los linfomas que se desarrollan en las glándulas salivales, en las que el aumento de tamaño de éstas se acompaña de agrandamiento de las glándulas lagrimales. (5) El síndrome de Sjögren consiste en agrandamiento difuso de la glándula salival y la concomitante sequedad (queratoconjuntivitis seca). Este síndrome se asocia a alguna colagenopatía que por lo general es la artritis reumatoide. (5,23,24)

Las otras causas del agrandamiento de las glándulas salivales incluyen enfermedades generales como la diabetes. El agrandamiento también se ha relacionado con la administración de algunos medicamentos, principalmente

con los compuestos yodados. Se menciona que puede ser la primera manifestación de la infección por HIV, la cual se puede acompañar de parálisis del nervio facial. Es preciso establecer un diagnóstico diferencial entre glándula parótida agrandada e hipertrofia del músculo masetero. (5,25-28)

LAS GLANDULAS PAROTIDAS Y LAS HORMONAS

Las alteraciones endócrinas pueden cursar con tumoraciones de las glándulas salivales, generalmente de la parótida. Sobre este punto existen numerosas observaciones clínicas. Esta notable conjunción de las glándulas salivales con las endócrinas planteó la interrogante sobre la importancia endócrina de las glándulas salivales, así como también desde el punto de vista filogenético, lo mismo que el páncreas y el hígado, constituyen eventraciones del tubo digestivo primario. (5,8)

Las tumefacciones de las glándulas salivales se observan, no rara vez, en periodos de inquietud hormonal, durante la menstruación, el embarazo, el ptyalismus gravidarum puede adoptar numerosas formas. En la sialosis de desencadenamiento hormonal, las tumefacciones de las glándulas salivales deben considerarse siempre sólo como un hallazgo secundario de la enfermedad endócrina

Primaria, aunque a menudo constituya una manifestación muy intensa. Dadas las íntimas correlaciones del sistema endócrino con frecuencia participan varios órganos. (8,10)

La tumefacción sialótica de la parótida no se presenta en la diabetes mellitus infantil pero es frecuente más allá de los 50 años. Afecta sobre todo en el aspecto estético de algunos diabéticos. Se comprende fácilmente que a causa de la deficiente defensa a las infecciones que existe en la diabetes, se llega ocasionalmente a la presentación de parotiditis supurada. (8,10)

La hipofunción de las gónadas, así como las malformaciones de estas glándulas, van ocasionalmente acompañadas de tumefacción parotídea. También son conocidas las relaciones entre enfermedades inflamatorias de las glándulas salivales y reacciones similares de tipo gonadal. Se ha observado hiperplasia de las glándulas salivales cuando existe concomitantemente hiperplasia de la corteza suprarrenal. (8,29)

CIRROSIS POR ALCOHOL

Es un hecho de observación clínica en los pacientes con cirrosis secundaria a la ingesta de alcohol el crecimiento de las glándulas parótidas. La frecuencia de

este fenómeno va del 30 al 80%. La causa de este fenómeno es desconocida. En algún tiempo se pensó que era un requisito la existencia de cirrosis, sin embargo esto se ha observado en pacientes con ingesta importante de alcohol sin cirrosis. Se pensó que esto era secundario a desnutrición, ya que muchos alcohólicos son desnutridos, en ambas situaciones existe infiltración grasa de las parótidas, sin embargo esta relación se ha descartado. (2,4)

Los pacientes tienen mucho tiempo de evolución con crecimiento asintomático de las glándulas parótidas. Los enfermos acuden debido a cuestiones estéticas. No existen problemas subjetivos en la salivación. Por lo común este crecimiento es bilateral. Como resultado de este crecimiento existe una obliteración en el espacio entre el maxilar inferior y el esternocleidomastoideo. El tono es normal durante la palpación de estas glándulas. (2,4)

Se ha informado la asociación de crecimiento de las glándulas submandibulares aunque no todos los investigadores están de acuerdo.

El crecimiento de las parótidas se ha asociado con aumento en el tamaño de los acinos por crecimiento de las células individuales o infiltración grasa. Borsanyi informó la presencia de fibrosis glandular moderada y de

la ausencia de células inflamatorias. Se ha sugerido la presencia de hipertrofia acinar en fases iniciales, e infiltración grasa en fases avanzadas y crónicas de la enfermedad. (2,4)

El patrón sialográfico que se encuentra en algunos casos es normal. Sin embargo, debido al mayor tamaño que existe de la glándula el árbol ductal se distribuye en un área mayor sin que exista un aumento en el número de conductos o de ramificaciones. En ocasiones se observa regeneración de conductos cuando existe infiltración grasa y esto se traduce como un aumento de la arborización de los conductos. (2,4)

TUMORES BENIGNOS DE LAS GLANDULAS SALIVALES

El tumor mixto benigno (adenoma pleomorfo) constituye el 75% de los tumores de la glándula parótida, tanto benignos como malignos. En el adulto es más frecuente en la región de la glándula parótida donde se presenta como una tumefacción indolora de evolución prolongada, situada por lo general en la región preauricular o en la zona de la cola de la glándula parotida. No hay manifestaciones dolorosas ni tampoco neuropraxia del facial. Aunque clasificado como tumor benigno, cuando se sitúa en la región parotídea, el tumor puede seguir creciendo y volverse localmente destructivo. El único tratamiento de

estos tumores es la resección completa teniendo cuidado de no lesionar el nervio facial. (5,10)

El cistadenoma linfomatoso papilar (tumor de Whartin) es otro tumor benigno relativamente común de la glándula salival. Es más frecuente en los varones de 50 a 60 años de edad. La resección quirúrgica con conservación del nervio facial es el tratamiento indicado para este tumor que suele estar encapsulado y cuya recidiva es improbable. Entre los demás tumores de las glándulas salivales cabe mencionar el adenoma de células serosas. (5,8,10)

TRABAJO DE INVESTIGACION.

LAS GLANDULAS PAROTIDAS EN LOS PACIENTES CIRROTICOS

OBJETIVO

Valorar la morfología y la función de las glándulas parótidas en los pacientes cirróticos de diversas etiologías por medio de:

- + Sialografía
- + Ultrasonido
- + Gamagrafía

Evaluar la sensibilidad y especificidad de cada uno de los métodos utilizados.

HIPOTESIS

A) Hipótesis de trabajo

Solo en pacientes con cirrosis secundaria a alcohol existen cambios tanto estructurales como funcionales en las glándulas parótidas.

B) Hipótesis alterna

No existen cambios en la estructura o función de glándulas parótidas en los pacientes cirróticos.

C) Hipótesis nula

En los pacientes cirróticos, independientemente de su etiología, presentan cambios en la glándula parótida.

JUSTIFICACION

Investigar los cambios tanto funcionales y/o morfológicos en las glándulas parótidas en pacientes cirróticos, y tratar de establecer una metodología de estudio en este tipo de pacientes.

TIPO DE ESTUDIO

Es un estudio de tipo prospectivo, comparativo, descriptivo.

MATERIAL Y METODOS.

Esta investigación se llevó a cabo en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional, en los servicios de Gastroenterología, Radiodiagnóstico y Medicina Nuclear, en donde se incluyeron 34 sujetos. Los pacientes fueron divididos en tres grupos de estudio.

En el grupo A y B se incluyeron a 21 pacientes, 12 hombres y 9 mujeres con una edad media de 52 años (31 a 77 años), con el diagnóstico histológico de cirrosis hepática. A todos se les investigó el grado de insuficiencia hepática por medio de la clasificación de Child. Se dividieron según su etiología en donde en el grupo A se incluyeron 11 pacientes con cirrosis secundaria a alcohol, de los cuales 9 tenían insuficiencia hepática con clasificación Child C y 2 con Child B; y en el grupo B se incluyeron 10 pacientes con cirrosis de otras etiologías: 2 con cirrosis biliar primaria en fase III y IV y 8 con cirrosis posnecrótica, de éstos, 7 tenían insuficiencia hepática clasificada como Child C y 3 como Child B. (Figura 1)

El grupo C lo constituyó un grupo control de 13 sujetos, 6 hombres y 7 mujeres con una edad promedio de 55 años (40 a 70 años), en quienes no existía daño

hepático, ni patológica concomitante que afectara a las glándulas parótidas. Estos pacientes fueron integrados de la consulta externa y hospitalización. (Figura 2)

Se excluyeron a quienes presentaban patología sistémica que afectara a las glándulas parótidas como la diabetes mellitus, y también a pacientes con complicaciones agudas como encefalopatía hepática o sangrado de tubo digestivo alto.

A todos se les realizó sialografía utilizando inyección de material yodado por el conducto de Stenon, evaluándose tanto la fase de llenado como de vaciamiento; ultrasonido en tiempo real utilizando un transductor de 3.5 MHz y gamagrafía de glándulas salivales empleando pertecnatato de tecnecio 99m tomando imágenes seriadas con una cámara gamma.

La interpretación de los estudios lo efectuó siempre la misma persona quien no conocía el diagnóstico final de los pacientes.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se compararon las proporciones con la prueba exacta de Fisher con una alfa de 0.05 para declarar significancia estadística.

MATERIAL Y METODOS

GRUPO DE PACIENTES

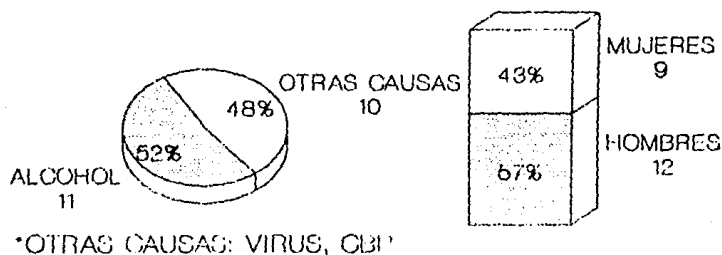


Figura 1

EDAD PROMEDIO DE 52 AÑOS

MATERIAL Y METODOS

GRUPO CONTROL

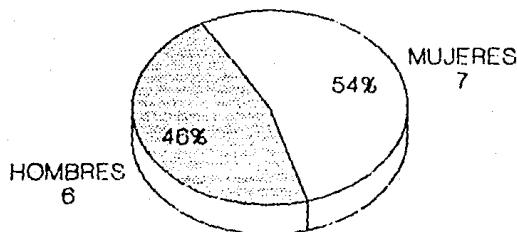


Figura 2

EDAD PROMEDIO DE 55 AÑOS

RESULTADOS

No existieron diferencias entre sexo, edad, características clínicas y grado de insuficiencia hepática por la clasificación de Child.

En el grupo control todos los estudios fueron normales, tanto la sialografía, el ultrasonido y la gammagrafía, no hubo complicaciones durante los procedimientos.

En el grupo de pacientes cirróticos (A y B) las 3 pruebas fueron sugestivas de sialoadenitis crónica en 10 pacientes, dos pruebas fueron positivas en 3 casos y en un caso la gammagrafía fue positiva. (Figura 3)

Al analizar cada uno de los estudios observamos que, la sialografía de 10 pacientes del grupo A mostró anomalías tales como alteraciones en los conductos o sialoectasias en la fase de vaciamiento y en el grupo B tres pacientes tuvieron datos de anomalía, lo cual nos da una diferencia estadística entre el grupo A con el grupo control ($p < 0.0067$), mientras que no hubo tal entre el grupo B y el grupo control ($p = \text{no significativa (NS)}$). (Figura 4)

RESULTADO

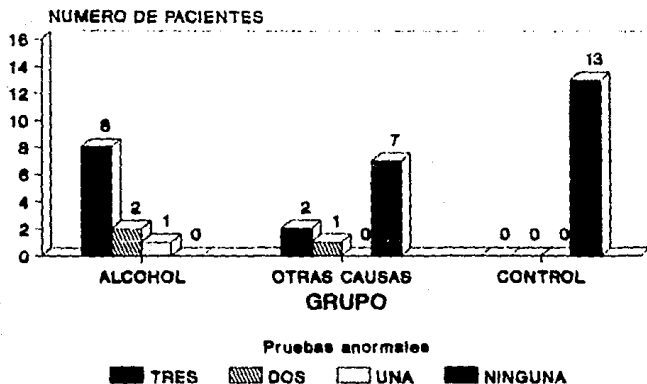
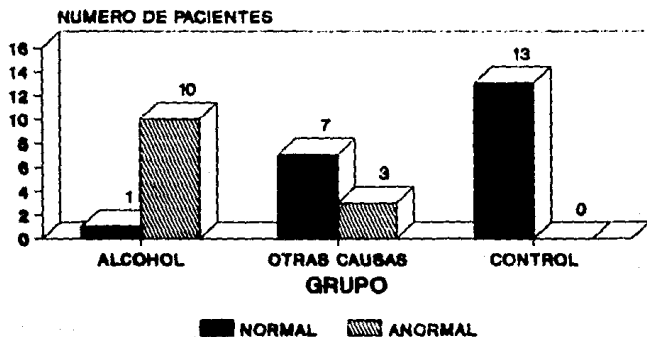


Figura 3

SIALOGRAFIA



Alcohol vs control ($p=0.0067$)

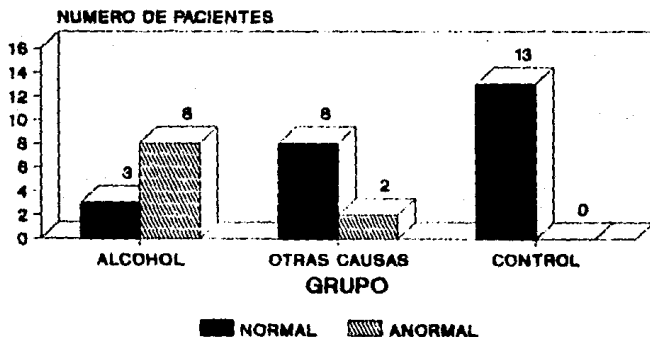
Otros vs control ($p=NS$)

Sensibilidad 92.8% Especificidad 100%

Figura 4

En el ultrasonido, 8 pacientes del grupo A mostraron alteraciones en el tamaño o en la ecogenicidad de las glándulas parótidas, mientras en el grupo B solo 2 casos mostraron anomalías, lo cual da una diferencia estadística entre el grupo A con el grupo control ($p < 0.02$), mientras que no hubo tal entre el grupo B y el grupo control ($p = NS$). (Figura 5)

ULTRASONIDO



Alcohol vs control ($p = 0.02$)

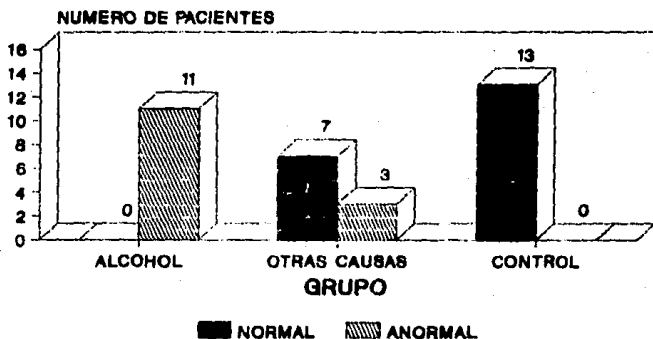
Otras causas vs control ($p = NS$)

Sensibilidad 71.4% Especificidad 100%

Figura 5

En la gamagrafía encontramos que los 11 pacientes del grupo A presentaron anomalías en la curva de llenado o vaciamiento de las glándulas, mientras que en el grupo B solo 3 presentaron anomalías, lo cual nos da una diferencia estadística entre el grupo A con el grupo control ($p < 0.001$), mientras que no existió tal entre el grupo B y el grupo control ($p = NS$). (Figura 6)

GAMAGRAFIA



Alcohol vs control ($p < 0.001$)

Otras causas vs control ($p = NS$)

Sensibilidad 100% Especificidad 100%

Figura 6

La especificidad de las 3 pruebas fue del 100%, mientras que la sensibilidad tuvo pequeñas diferencias, siendo de 92.8% para la sialografía; de 71.4% el ultrasonido; y del 100% en la gamagrafía.

DISCUSION.

En la literatura mundial se informa gran variabilidad en la frecuencia en que se encuentra crecimiento de las glándulas parótidas en pacientes con cirrosis hepática por alcohol, la cual va del 30 al 80%. Esto es debido a la falta de criterios para clasificar y medir las glándulas parótidas. (1-4)

La causa del crecimiento se presume que sea por infiltración grasa y edema en las zonas interestromales. La naturaleza histológica de hiperplasia o hipertrofia no se ha determinado. (1-4) En forma experimental, se ha visto que la ingestión de alcohol en ratas puede causar en estadios tempranos engrosamiento irregular de las células acinares y conductos estriados, mientras que las mitocondrias se edematizan y disminuyen sus crestas. En

fases tardías existe proliferación tortuosa de los conductos y destrucción de la lámina basal de los conductos estriados. (41,42)

Son necesarios estudios morfométricos de biopsias de la glándula, sin embargo por la alta frecuencia de complicaciones del procedimiento no es posible efectuarla en forma rutinaria. En los estudios post-mortem tampoco se extraen en forma rutinaria para evitar deformar el cuello y la cara. (2)

En cuanto a la función se ha informado que existe reducción del 50% del flujo salival tanto en reposo como el estimulado. El mecanismo responsable es desconocido. Como en estudios previos, hemos descartado la presencia de una etiología obstructiva en la sialografía, no se puede atribuir la presencia de factores como desnutrición, deshidratación, enfermedades glandulares o uso de fármacos en nuestros pacientes. El hallazgo de que existe disminución de amilasa y de proteínas sugiere que la causa sea secundaria a un defecto a nivel acinar. También es necesario documentar si la producción de histatinas disminuye y analizar la repercusión sistémica de esto. (4,15,16). Gran parte de los defectos en el llenado y vaciamiento los detectamos en la sialografía y principalmente en la gamagrafía.

El flujo sanguíneo del acino es importante para la formación salival. Recordemos que los pacientes con cirrosis hepática presentan reducción en el volumen circulante efectivo y disminución del flujo renal sanguíneo, sin embargo no se han efectuado estudios sobre el flujo sanguíneo parotídeo para determinar si existe relación con estos cambios. La existencia de una concentración baja de sodio en la saliva de pacientes cirróticos puede ser secundaria a la alteración en el flujo sanguíneo, pero también ser resultado de hiperaldosteronismo secundario. (2,4,41,42).

Otros cambios en la composición de la saliva son la menor concentración de bicarbonato que esto influye en la depuración del ácido en el esófago y el aumento del calcio y del fósforo que pueden ser factores para la formación de la placa dentobacteriana en estos pacientes. Los cambios observados en la saliva pueden tener aspectos clínicos importantes en la higiene oral, en la percepción del gusto, en la deglución, en la depuración esofágica de ácido, en la defensa contra microorganismos, y la actividad antiulcerosa. Sin embargo deben efectuarse estudios complementarios al respecto. (14,15,41-3)

Como conclusiones tenemos que en nuestro estudio:

- Los pacientes con cirrosis hepática presentaron afección de las glándulas parótidas lo cual fue mas importante en la secundaria por alcohol.

- Las 3 pruebas empleadas son sensibles para demostrar daño en las glándulas parótidas, en especial la gamagrafia, la cual es el mejor método de estudio en estos casos.

RESUMEN.

Durante mucho tiempo se ha observado que los pacientes con cirrosis hepática por alcohol presentan crecimiento de las glándulas parótidas, en una frecuencia que va del 30 al 80%. La etiología es desconocida y se supone secundaria a infiltración grasa e inflamación de la misma. Los estudios previos demuestran alteración en la función, sin embargo los resultados son contradictorios. Se decide estudiar la función morfológica por sialografia, ultrasonido y gamagrafia de glándulas salivales.

Se incluyeron en el estudio a 34 sujetos, 21 de ellos con diagnóstico clínico e histológico de cirrosis hepática: 11 por alcohol y 10 por otras etiologías, en donde se incluyeron 2 con cirrosis biliar primaria (estadio III y IV) y 8 posnecrótica. Trece pacientes fueron los controles sanos sin antecedentes de alcoholismo. A todos se les efectuaron los tres estudios. El grupo de pacientes cirróticos estaba constituido por 12 hombres y 9 mujeres con una edad promedio de 52 años (rango de 31-77), mientras que el grupo control estaba constituido por 6 hombres y 7 mujeres con una edad promedio de 55 años (rango de 40-70). La interpretación de los estudios siempre fue hecha por la misma persona, quien ignoraba el diagnóstico. En el grupo control todos los estudios se informaron como normales, mientras que en el grupo de pacientes cirróticos las 3 pruebas fueron sugestivas de sialoadenitis crónica en 10 pacientes, 2 pruebas en 3 y en un caso solo la gamagrafia fue positiva. En el grupo de pacientes con cirrosis por alcohol 8 tuvieron las 3 pruebas positivas para sialoadenitis crónica, 2 solo dos pruebas anormales y el décimoprimer paciente solo en la gamagrafia, mientras que en el grupo por otras causas solo 2 de los 10 pacientes fueron positivas en las 3 pruebas, se demuestra una diferencia estadísticamente significativa para las 3 pruebas entre el grupo A y el control: sialografia ($p < 0.0067$), ultrasonido ($p < 0.02$) y gamagrafia ($p = 0.01$) a favor del grupo de

alcohol. No hubo diferencia entre el grupo de cirrosis por otras etiologías con el grupo control ($p=NS$)

Aunque se necesita una muestra mayor, se observa que las 3 pruebas son sensibles para demostrar el daño en las glándulas parótidas, en especial la gamagrafía. La frecuencia de afección de las glándulas parótidas en pacientes cirróticos cuya etiología es secundaria a alcohol.

BIBLIOGRAFIA

1. Dutta SK, Dukehart M, Narang A, Lathan PS: Functional and structural changes in parotid glands of alcoholic cirrhotic patients. *Gastroenterol* 1989; 96:510-8
2. Mandel L, Baurmash H: Parotid enlargement due to alcoholism. *J Am Dent Assoc* 1971; 82:369-73
3. Dutta SK, Parasher V, Smalls U: Evidence for marked suppression of parotid saliva secretion and altered composition following a single dose of ethanol ingestion in man. *Gastroenterol* 1984; 86:1065.
4. Abelson DC, Mandel ID, Karmoil M: Salivary studies in alcoholic cirrhosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1976; 41:188-92.
5. Adams GL: Afección de las glándulas salivales. En: Adams GL, Boies LR, Paparella MM: *Otorrinolaringología de Boies. Enfermedades del oído, nariz y garganta.* ed 5, México D.F., 1981, Edit. Interamericana. 367-77.
6. Testut L: Glándulas salivales. In: Testut L, Latarjet A: *Tratado de anatomía humana.* ed 1, Barcelona, España, 1978, Salvat editores. Vol 4, 531-69.
7. Ham AW: The digestive system. In: Ham AW, Cormack DH: *Histology.* ed 9, Philadelphia, U.S.A., 1985, JB Lippincott company. 645-93.
8. Becker W: Enfermedades de las glándulas salivales, incluidos los tumores pero con exclusión de la cirugía del facial. In: Berendes J, Link R, Zöllner F: *Tratado de otorrinolaringología.* ed 1, Madrid, España, 1976, Editorial científico-médica. Vol 2. 379-410.
9. Moore KL: Aparato branquial. Cara, faringe y derivados branquiales relacionados. In: Moore KL: *Embriología clínica.* ed 2, 1980. México D.F., Nueva editorial interamericana, 159-75.

10. Gates GA: Embryology and anatomy of the salivary glands. In: Paparella MM, Shumrick DA: Otolaryngology. Basic sciences and related disciplines. ed 2. U.S.A., 1976, WB Saunders company. Vol 1. 233-8.
11. Hendrix TR: The secretory function of the alimentary canal. In: Mountcastle VB, editor: Medical physiology, ed. 14, U.S.A., 1980, Mosby company, Vol 2. 1292-1304.
12. Guyton AC: Funciones secretoras del tubo digestivo. In: Guyton AC: Tratado de fisiología médica, ed 5, México D.F., 1980, Nueva editorial interamericana, 863-75.
13. Rudney JD: Implications of a model from olfactory research for the use of secretion rates in salivary studies. Arch Oral V Biol 1990;35:365-71.
14. Castle JD: Sorting and secretory pathways in exocrine cells. Am J Respir Cell Mol Biol 1990;2:119-26.
15. Troxler RF, Offner GD, Vanderspek JC, et al: Structural relationship between human salivary histatins. J Dent Res 1990;69:2-6.
16. Edgerton M, Levine MJ: Salivary histatin 5: dependence of sequence chain length, and helical conformation for candidacid activity. J Biol Chem 1990;265:3898-905.
17. Scheneyer C, Humphreys-Beher MG: Nerve growth factor-induced increase in (3H) thymidine incorporation into parotid and submandibular glands of young rats and its partial blockade by propranolol or partial sialoadenectomy. Biochem Pharmacol 1990;39:1679-86.
18. Tepperman BL, Kiernan JA, Soper BD: The effect of sialoadenectomy on gastric mucosal integrity in the rat: roles of epidermal growth factor and prostaglandin E2. Can J Physiol Pharmacol 1989;67:1512-9.
19. Hirasawa Y, Hongo M, Matsuda K, et al: Salivary epidermal growth factor (EGF) in peptic ulcer. Gastroenterol 1990; 98: A59.

20. Feng T, Sarosiek J, McCallum RW, et al: The role of salivary epidermal growth factor in the maintenance of gastric mucosa as a barrier to hydrogen ion diffusion. *Gastroenterol* 1990; 98: A412.

21. Epivatinos A, Harrison JD: The presence of microcalculi in normal human submandibular and parotid salivary glands. *Arch Oral Biol* 1989;34:261-5.

22. Murty GE, Mains BT, Bennett MK: Salivary gland involvement in Wegener's granulomatosis. *J Laryngol Otol* 1990;104:259-61.

23. Manganelli P, Salaffi F, Ambanelli U: Pseudo-Sjögren's syndrome in type IV hyperlipoproteinemia. Description of a clinical case. *Minerva Med* 1989; 80: 1031-3.

24. Kawamura H, Taniguchi N, Itoh K, et al: Salivary gland echography in patients with Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1990;33:505-10.

25. Charnik JS, Noyek AM, Berris B, et al: Parotid gland enlargement in HIV infection: clinical/imaging findings. *J Otolaryngol* 1990; 19: 189-94.

26. Saint-Gerons MS, Macias-Fernández JA, Sánchez-Fernández JM, et al: Parotid actinomycosis. Apropos of a case. *Acta Otorrinolaringol Esp* 1989;40:387-90.

27. Mizuno M, Yashiro K, Kameyama Y, et al: Biochemical and physical analysis of subcellular membranes in rat parotid gland enlarged by chronic isoproterenol. *Vomp Biochem Physiol* 1990;96:171-6

28. Coudert JL, Lissac M, Darmony A, et al: Radioisotopic and biochemical determination of salivary secretion after long term psychotropic therapy. *Int J Rad Appl Instrum (B)* 1990;17:255-8.

29. Roberts MW, Tyenda CA: Dental aspects of anorexia and bulimia nervosa. *Pediatrician* 1989; 16: 178-84.

30. Wittich GR, Scheible WF, Hajek PC: Ultrasonography of the salivary glands. *Radiol Clin North Am* 1985; 23: 29-37.

31. Yu GY: The value of sialography in the differential diagnosis of parotid masses. Chung Hua Kou Chiang Hsueh Tsa Chih 1989;24:159-61,191.

32. Yu GY: Computed tomography of parotid masses. Chin Med J 1989;102:243-50.

33. Ida M, Honda E: Age-dependent decrease in the computed tomographic numbers of parotid and submandibular salivary glands. Dentomaxillofac Radiol 1989;18:31-5.

34. Dimitrov S, Tabakov S, Samova R: CT tomography of normal parotid and mandibular salivary glands. Radiol Diagn (Berl) 1989;30:629-32.

35. Shanks SC, Kerley P: The salivary glands. In: Shanks SC, Kerley P: A textbook of X-ray diagnosis. ed 4, Philadelphia, U.S.A., 1970, WB Saunders company. Vol 4. 3-13.

36. Yoshiura K, Kanda S: Radiological studies of experimentally induced sialoadenitis of the mouse parotid gland: quantitative microsialography and histology. Dentomaxillofac Radiol 1989;18:25-30.

37. Anselelli G, Favia G, Macarini L, et al: Ecography in the study of sialolithiasis. Radiol Med (Torino) 1990;79:220-3.

38. Holman L, McNeil B, Adelstein J: Quantitative tracer kinetics. In: Gottschalk A, Potchen EJ: Diagnostic nuclear medicine. Section 20, ed 1, Baltimore, U.S.A., 1976, Williams & Wilkins company. 116-25.

39. Miller W: Technetium 99m biorouting. In: Early PJ, Razzak MA, Sodde DB: Textbook of nuclear medicine. ed 2, U.S.A., 1976, CV Mosby company. 255-65.

40. Bland WH: Measurement of thyroid function. In: Bland WH: Nuclear medicine. ed 2, New York, U.S.A., 1971, McGraw Hill book company. 175-205.

41 Scott J, Berry MR, Woods K: Effects of acute ethanol administration on stimulated parotid secretion in the rat. Alcoholism (NY) 1989;13:560-3.

42. Sasahara M, Matsuo M, Kakizak G, et al: The effect of long term ethanol intake on the parotid gland in rats. Tohoku J Exp Med 1990;160:251-75.

43. Burbige EJ, Lewis DR, Halsted CH: Alcohol y aparato gastrointestinal. Clin Med North Am 1984; 1:77-90.