



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**SECUENCIA DEL DESARROLLO DE GLÁNDULAS
SALIVALES MAYORES EN UN MODELO
EXPERIMENTAL**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

CIRUJANA DENTISTA

P R E S E N T A:

ADRIANA DENISE RÍOS MAGALLANES

Directora: Dra. Santa Ponce
Asesor: Mtro. Israel Morales Sánchez

Ciudad Universitaria 2007



Universidad Nacional
Autónoma de México



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 esta 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.

**SECUENCIA DEL DESARROLLO DE GLÁNDULAS SALIVALES MAYORES EN
UN MODELO EXPERIMENTAL.****ÍNDICE**

	Página
I. RESUMEN	1
II. INTRODUCCIÓN	2
III. MARCO TEÓRICO	3
A. GENERALIDADES	3
1. EXOCRINAS Y ENDOCRINAS	3
1.1. Exocrina	3
1.2. Endocrina	3
B. MAYORES O PRINCIPALES Y MENORES O ACCESORIAS	5
1. Mayores	5
2. Menores	5
3. POR SU SECRECIÓN	5
3.1. Mucosas	5
3.2. Serosas	5
3.3. Mixtas	6
C. ANATOMÍA	7
1. Glándula Parótida	7
1.1. Conducto parotídeo	7
1.2. Relaciones importantes	8
1.2.1. Nervio Facial:	8
1.2.2. Arteria carótida externa y sus ramas	8
1.2.3. Vena retromandibular y sus tributarias	8

	Página
1.2.4. Riego arterial. Inervación	9
1.2.5. Inervación	9
2. Glándula Submandibular	10
2.1. Conducto Submandibular	11
3. Glándula Sublingual	11
3.1. Vasos	12
3.2. Inervación	12
3.2.1. Parasimpática	12
3.2.2. Nervio Petroso Mayor	12
3.2.3. Cuerda del tímpano	12
D. EMBRIOLOGÍA	14
E. ETAPAS DE DESARROLLO DE LAS GLÁNDULAS SALIVALES	17
Etapa 1	17
Etapa 2	17
Etapa 3	18
Etapa 4	19
Etapa 5	20
Etapa 6	21
1. GLÁNDULA PARÓTIDA	22
1.1. Biología del Desarrollo	22
1.2. Histología.	23
2. GLÁNDULA SUBMANDIBULAR	23
2.1. Biología del Desarrollo	23
2.2. Histología	23
3. GLÁNDULA SUBLINGUAL	24
3.1. Biología del Desarrollo	24
3.2. Histología	24

	Página
4. PARÉNQUIMA GLANDULAR	25
4.1. Adenómeros	25
4.1.1. Adenómeros seroso	25
4.1.2. Adenómero Mucoso	28
4.1.3. Adenómero Mixtos	29
5. SISTEMA DE CONDUCTOS	30
5.1. Conductos intercalares	31
5.2. Conductos estriados	32
5.3. Conductos Excretorios o Colectores	34
6. UNIDAD HISTOFISIOLÓGICA GLANDULAR	35
6.1 Estroma Glandular	35
7. VASCULARIZACIÓN	36
8. INERVACIÓN	36
9. FISIOLÓGÍA DE LAS GLÁNDULAS SALIVALES	39
F. GLÁNDULAS SALIVALES DE RATAS	40
1. EMBRIOLOGÍA Y DESARROLLO PERINATAL	40
2. ETAPAS DE DESARROLLO DE GLÁNDULAS SALIVALES	41
Etapa 1	41
Etapa 2	41
Etapa 3	41
Etapa 4	41
Etapa 5	41
3. ANATOMÍA E HISTOLOGÍA	42
3.1. Glándula Submandibular (Submaxilar)	42
3.3. Glándula sublingual	45
3.4. Glándula parótida	46

	Página
4. FISIOLÓGÍA DE LAS GLÁNDULAS SALIVALES DE RATA	47
G. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	48
H. JUSTIFICACIÓN	48
I. OBJETIVOS	48
General	48
Específicos	48
IV. MATERIALES Y MÉTODOS	49
1. TIPO DE ESTUDIO	49
2. VARIABLES	49
2.1. Variables independientes.	49
2.2. Variables dependientes	49
2.3. Definición de variables	49
3. CRITERIOS	51
3.1. Criterios de inclusión	51
3.2. Criterios de exclusión	51
4. METODOLOGÍA	51
V. RESULTADOS	54
1. GLÁNDULA SUBMANDIBULA	54
1.1. UN DÍA POSNATAL	54
1.2. TERCER DÍA POSNATAL.	55
1.3. QUINTO DÍA POSNATAL	56
1.4. DÉCIMO DÍA POSNATAL	57
1.5. DÍAS 17 y 23 POSNATAL	58
2. GLÁNDULA SUBLINGUAL	59
2.1. UN DÍA POSNATAL	59
2.2. TERCER DÍA POSNATAL	60
2.3. QUINTO DÍA POSNATAL	62
2.4. DÉCIMO DÍA POSNATAL	62
2.5. DÍAS 17 Y 23 POSNATALES	63

	Página
3. GLÁNDULA PARÓTIDA.	65
3.1. UN DÍA POSNATAL	65
3.2. TERCER DÍA POSNATAL	66
3.3. QUINTO DÍA POSNATAL	68
3.4. DÉCIMO DÍA POSNATAL	68
3.5. DÍAS 17 Y 23 POSNATALES	69
VI. DISCUSION	71
VII. CONCLUSIONES	75
VIII. BIBLIOGRAFÍA	76

SECUENCIA DEL DESARROLLO DE GLÁNDULAS SALIVALES MAYORES EN UN MODELO EXPERIMENTAL.

I. RESUMEN

INTRODUCCIÓN. Las glándulas salivales (GS) son un complejo sistema de conductos y adenómeros, sus funciones son numerosas. La glándula parótida puede secretar insulina, por lo cual tiene una secreción exócrina y endócrina; la submandibular secreta EGF importante para la renovación celular del epitelio bucal. **OBJETIVO.** Establecer la secuencia del desarrollo de glándulas salivales mayores en un modelo experimental. **METODOLOGÍA.** Se aparearon 10 ratas hembras con 10 machos, se determinó su gravidez, se retiraron los machos, se sacrificaron las ratas al día de nacido, a los 3, 5, 10, 17 y 23 días de nacidas, se procesaron tres productos de cada camada, se disecaron las GS mayores, se fijaron, se procesaron en el histokinette, incluyeron en parafina, cortaron a 2 μm de espesor, se tiñeron con H&E, se montaron y observaron al microscopio. **RESULTADOS.** **Día 1:** Etapa de ramificación de las GS mayores, desarrollo de la luz ductal, proceso de diferenciación de células ductales, etapa inicial de la formación de los grupos adenoméricos, actividad mitótica abundante, las células mioepiteliales presentaban núcleo grande, escaso citoplasma, estroma fibroso denso con gran celularidad; **Día 3:** Mayor desarrollo de estructuras adenoméricos, diferenciación de células mioepiteliales (núcleo delgado fusiforme), luz ductal bien definido, diferenciación celular. **Día 5:** Los adenómeros serosos en la parótida se encuentran con abundantes gránulos de zimógeno, desarrollo de conductos intercalares y mayor número de células adenoméricas. Diferenciación de células mioepiteliales. En las GS submandibular y sublingual los adenómeros mucosos presentan abundantes vacuolas. **Día 10:** Las células de los conductos estriados con abundantes mitocondrias. Mayor desarrollo ductal y adenomérico. Maduración de las GS. **Días 17 y 23.** Los tejidos glandulares se encontraron totalmente diferenciados, el estroma laxo rodeando los adenómeros. **CONCLUSIONES.** La secuencia del desarrollo de las GS es importante para conocer los cambios que se producen durante las diferentes etapas de su formación.

II. INTRODUCCIÓN

Las glándulas salivales son órganos importantes en la cavidad bucal, están formadas por un gran número de unidades secretorias individuales, que drenan en un conducto excretor principal. Por lo tanto, la unidad secretoria posee un lumen central continuo con la cavidad bucal.

En la actualidad su estudio es deficiente en cuanto a la secuencia del desarrollo. No obstante es importante conocer los cambios que se producen durante las etapas de su formación y comprender así desde un punto de vista histológico y fisiológico las numerosas funciones que llevan a cabo, así como los procesos patológicos, que obedecen a etiologías muy diversas y pueden presentarse en diversos momentos de la vida prenatal o postnatal; que se pueden producir por detención del crecimiento o por alteraciones en su evolución morfológica.

Por estas razones surge la necesidad de realizar una investigación que proporcione la secuencia del desarrollo de glándulas salivales en un modelo experimental.

El propósito de este trabajo es proporcionar al profesional o al estudiante interesados en el tema una revisión de la secuencia del desarrollo de glándulas salivales y de otros autores, analizándolas específicamente desde el punto de vista estructural e histológico. Seleccionando aquellos hallazgos que aporten aspectos sobre los cambios morfológicos de las células adenoméricas y sus conductos durante el desarrollo. Así como datos científicos actualizados sobre glándulas salivales.

III. MARCO TEÓRICO

A. GENERALIDADES.

Las glándulas salivales son glándulas exocrinas, con secreción de tipo merocrina que vierten su contenido en la cavidad bucal, tienen a su cargo la producción y la secreción de saliva.^{1,2}

Las glándulas salivales pueden dividirse con fines descriptivos en:

- Exocrinas (Glándula Parótida, submandibular y sublingual) y endocrinas (Submandibular) (Fig. 1).
- Mayores o principales y menores o accesorias
- Por su secreción en: serosas, mucosas y mixtas²

1. EXOCRINAS Y ENDOCRINAS

1.1. Exocrina

Las glándulas exocrinas secretan sus productos hacia una superficie epitelial en forma directa o a través de tubos o conductos epiteliales que están comunicados con la superficie epitelial. Los conductos pueden transferir el material secretado sin alterarlo o pueden modificar la secreción al concentrarla o añadirle o extraerle sustancias³

1.2. Endocrina

Las glándulas endocrinas carecen de sistemas de conductos excretorios. Secretan sus productos hacia el tejido conjuntivo, en donde se introducen en el torrente sanguíneo o linfático para alcanzar sus células dianas. Los productos de las glándulas endocrinas son denominados hormonas.³

Tanto las glándulas exocrinas como las endocrinas se forman durante el desarrollo embrionario, cuando los epitelios que recubren la superficie forman prolongaciones dentro del tejido conjuntivo subyacente y desarrollan allí

propiedades especiales, correspondientes a las glándulas. Si ésta es exocrina, se mantiene la conexión con la superficie en la forma de conductos de excreción, mientras que las prolongaciones de las glándulas endocrinas forman grupos de células muy profundas, que pierden su conexión con la superficie que les dio origen.⁴

Las glándulas salivales son clasificadas como glándulas exocrinas, pero investigaciones recientes han asociado estas glándulas con sustancias biológicamente activas por ejemplo el factor de crecimiento nervioso y factor de crecimiento epidérmico que pueden ser secretadas por un mecanismo de secreción endocrino.²

Las glándulas salivales son clasificadas como glándulas exocrinas multicelulares y según la morfología de sus unidades secretoras como tubuloacinar compuesta que indica la presencia de un sistema de conductos bifurcado y unidades secretoras tanto con partes tubulares como acinares.^{2,3,4}

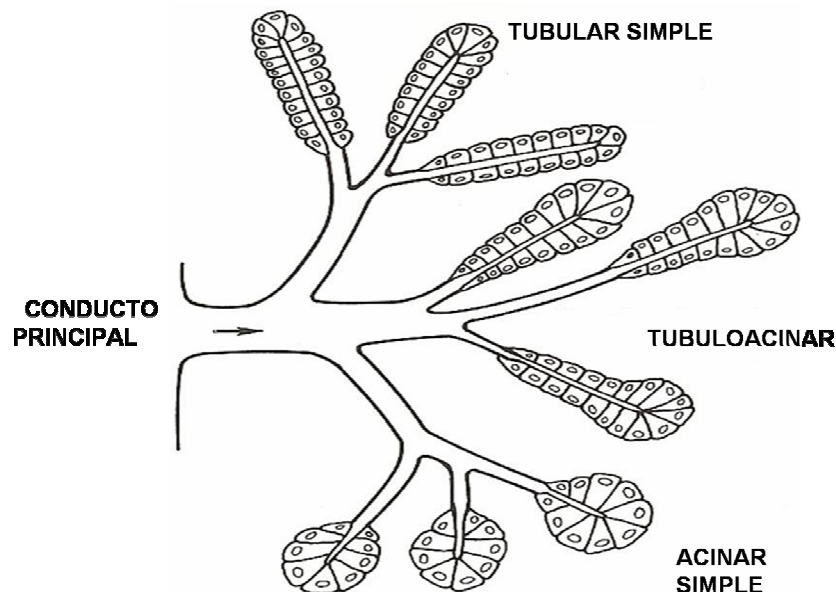


Fig. 1. Esquema de la clasificación de las glándulas salivales (Tomado de: Avery K. James "Oral Development and Histology" Pág.360)²

B. MAYORES O PRINCIPALES Y MENORES O ACCESORIAS

1. Mayores

Son más voluminosas y constituyen verdaderos órganos secretores. Se trata de tres pares de glándulas localizadas fuera de la cavidad bucal, que desembocan a ella por medio de sus conductos principales. Las cuáles son parótidas, submaxilar o submandibular y sublinguales.^{1,4,5}

2. Menores

Las glándulas menores o accesorias se encuentran distribuidas en la mucosa y submucosa de los órganos del sistema bucal. Se designan de acuerdo a su ubicación como: labiales, genianas, palatinas y linguales. Son glándulas pequeñas y muy numerosas, se estima que el ser humano posee una cantidad de 450 a 800, todas localizadas muy próximas a la superficie interna de la boca, a la que están conectadas por conductos cortos.^{1,4,5}

3. POR SU SECRECIÓN

3.1. Mucosas

Secretan mucina que es viscosa y cumple con la función lubricante para ayudar a la masticación, deglución y digestión y también tiene la función de protección. En las terminales mucosas las células están llenas de gotas de mucina y presentan un aspecto claro, vacuolizado. El núcleo que a menudo está achatado por las gotas almacenadas de mucina, está localizado en la zona basal de las células.^{6,7}

3.2. Serosas

Producen una secreción acuosa que contiene proteína y, a menudo, enzimas como la amilasa que desdobra el almidón, aunque su tiempo de acción es breve, dado que los alimentos son rápidamente deglutidos y en el estómago el pH ácido detiene la acción de la amilasa salival; además ayuda a la masticación y remueve restos alimenticios. En las terminales serosas, el citoplasma basal es fuertemente

basófilo, mientras que el ápice es eosinófilo claro, en ocasiones con gránulos de secreción visibles. El núcleo esférico está localizado en la mitad basal de las células.^{6,7}

3.3. Mixtas

Están formadas por células tanto mucosas como serosas. Casi todas las terminales están compuestas por células mucosas, mientras que las pocas células serosas son achatadas y forman estructuras en semiluna, denominadas semilunas de Gianuzzi.^{1,3}

Las unidades secretoras de las glándulas salivales están representadas por adenómeros los cuales vierten su secreción a la cavidad bucal por medio de un sistema de conductos excretores. Ambas estructuras adenómeros y conductos, constituyen el parénquima o porción funcional de las glándulas salivales (Fig. 2).

El parénquima deriva del epitelio bucal, y está sostenido por tejido conectivo que conforma el estroma, de origen ectomesenquimático. En el estroma se distribuyen los vasos sanguíneos y linfáticos, así como los nervios simpáticos que controlan la función glandular. En las glándulas mayores el tejido conectivo constituye una cápsula periférica, de la cual parten tabiques que dividen al parénquima en lóbulos y lobulillos.^{8,9,10}

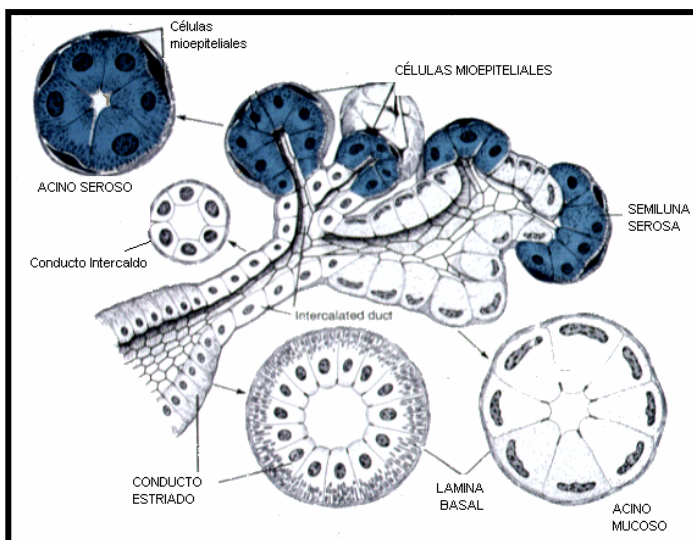


Fig.2 Reconstrucción de la porción terminal de una glándula con su conducto (Tomada de Bloom Fawcett "Tratado de Histología" Pág. 594)⁹

C. ANATOMÍA

1. Glándula Parótida

La glándula parótida es la mayor de las tres glándulas salivales, Tiene aspecto lobulado y coloración gris amarillenta. A la palpación su consistencia es dura, alcanza un peso promedio de 25 a 30 gramos.^{1,11}

Se sitúa anterior y caudal a la mitad inferior de la oreja: superficial, posterior y profunda a la rama de la mandíbula. Se extiende caudalmente hasta el borde inferior de la mandíbula y cranealmente hasta el arco cigomático. Posteriormente cubre la parte anterior del músculo esternocleidomastoideo y se extiende anteriormente hasta la mitad del músculo masetero.¹¹⁻¹³

La parótida ocupa un compartimiento osteoneurótico denominado celda parotidea o fosa retromandibular; en los cortes transversales se aprecia que tiene forma de prisma triangular (Fig. 3).

La glándula parótida está envuelta por una cápsula propia que desprende ramificaciones al interior del parénquima. La cara anterior, posterior y profunda de la glándula está tapizada por la aponeurosis del cuello; la cara superficial está en contacto con el tejido celular subcutáneo.¹³

1.1. Conducto parotídeo

El conducto parotídeo o de Stenon es el resultado de la fusión terminal de los conductos excretores o colectores de la glándula parótida. Presenta el aspecto de un conducto de paredes gruesas ligeramente aplanado. De coloración blanquecina, tiene una longitud de 4-6 cm. y un calibre medio de 3mm.^{11,12}

El conducto parotídeo o conducto de Stenon abandona el borde anterior de la glándula parótida a mitad del camino entre el arco cigomático y la comisura bucal.

Atraviesa la cara siguiendo una dirección transversal acompañado por las ramas del nervio facial y la arteria transversa de la cara y, tras cruzar el borde medial del músculo masetero, se introduce profundamente en la bola adiposa de Bichat y atraviesa el músculo buccinador. Penetra al interior de la boca cerca del segundo molar superior.¹¹⁻¹³

1.2. Relaciones importantes

A través de la glándula parótida, o profundas a la misma, discurren diversas estructuras, entre las que se incluyen el nervio facial (VII), la arteria carótida externa y sus ramas, y la vena retromandibular y sus venas tributarias.

1.2.1. Nervio Facial: También conocido como VII par, abandona al cráneo a través del agujero estilomastoideo y se introduce en el espesor de la glándula parótida, en donde generalmente se divide en un tronco superior y otro inferior, que discurren a través del parénquima de la glándula, donde pueden seguir ramificándose y anastomosándose entre sí. De los bordes superior, anterior e inferior de la glándula parótida emergen cinco grupos de ramas terminales del nervio facial (VII): la rama temporal, cigomática, bucal, marginal de la mandíbula y cervical.¹²

1.2.2. Arteria carótida externa y sus ramas: La arteria carótida externa penetra al interior de la glándula parótida o bien discurre profunda al extremo inferior de la glándula. En su recorrido en dirección superior forma la arteria auricular posterior antes de dividirse en sus dos ramas terminales que son la arteria maxilar y la arteria temporal superficial, cerca del borde inferior de la oreja:

- La arteria maxilar discurre horizontalmente, profunda a la mandíbula
- La arteria temporal superficial continúa en una dirección superior y abandona el borde superior de la glándula tras emitir la arteria transversa de la cara^{11,12}

1.2.3. Vena retromandibular y sus tributarias: La vena retromandibular se forma en el parénquima de la glándula parótida por la unión de las venas maxilar y temporal superficial y discurre inferiormente en su interior. Suele dividirse en una rama anterior y otra posterior justo por debajo del borde inferior de la glándula.

Los vasos que irrigan la glándula parótida se originan en la arteria carótida externa y desde sus ramas que son adyacentes a la glándula. Las venas que proceden de la glándula drenan en la vena yugular externa. Los vasos linfáticos procedentes de la glándula parótida drenan en los nódulos que están encima o dentro de la glándula. Estos nódulos parotídeos drenan en los nódulos cervicales superficiales y profundos.¹²

1.2.4. Riego arterial: La glándula parótida recibe su irrigación de las numerosas arterias que atraviesan su parénquima. Las arterias proceden de la carótida externa, auricular posterior y transversal de la cara. Las venas drenan en el tronco temporomaxilar.¹¹⁻¹³

1.2.5. Inervación: La inervación sensitiva de la glándula parótida depende del nervio auriculotemporal, una rama del nervio mandibular que corresponde a la tercera rama del Trigémino (V3). Esta división del nervio trigémino abandona el cráneo a través del agujero oval. El nervio auriculotemporal también transporta fibras secretomotoras a la glándula parótida. Estas fibras parasimpáticas posganglionares tienen su origen en el ganglio ótico asociado al nervio mandibular, situado inmediatamente inferior al agujero oval. Las fibras parasimpáticas preganglionares del ganglio ótico provienen del nervio glossofaríngeo ó IX par.¹²⁻¹³

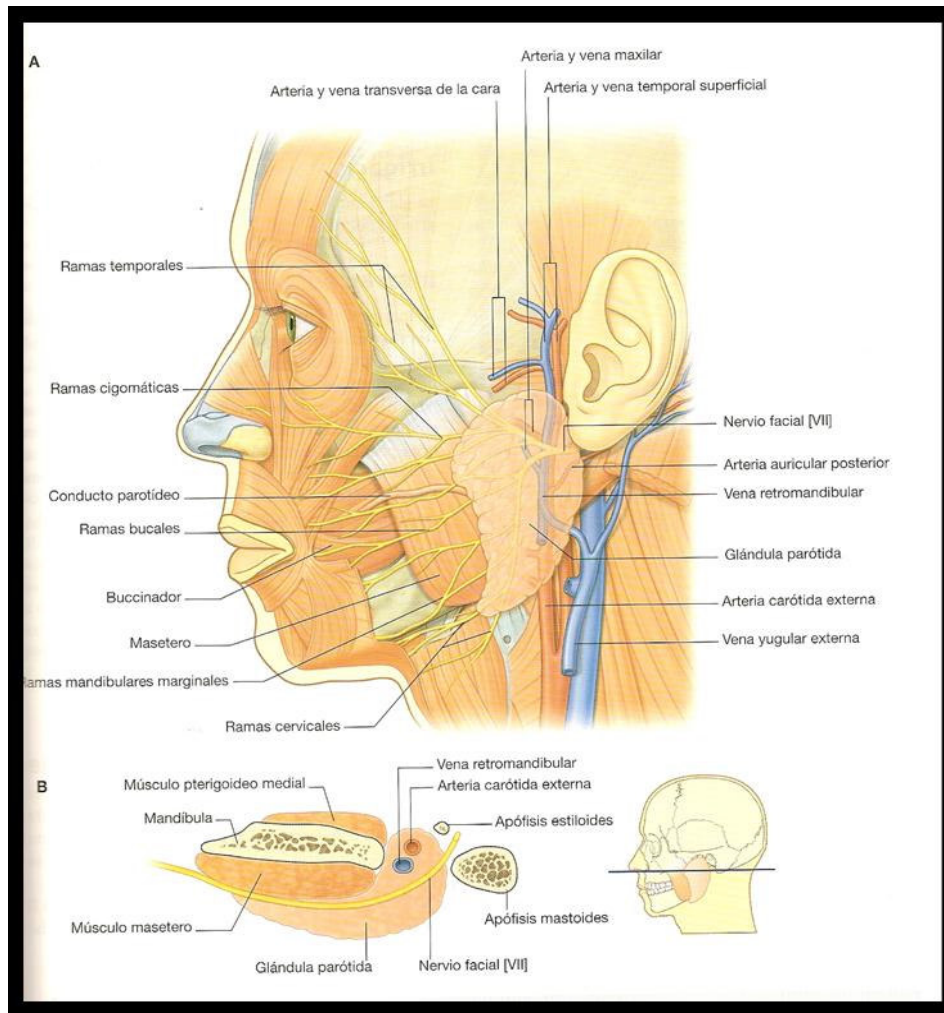


Fig.3 Esquema de la glándula Parótida A. Visión lateral B. sección transversal (Tomado de Drake Richard L; Voguel Wayne; Mitchell Adam; "Gray Anatomía para estudiantes" Pág.815)¹²

2. Glándula Submandibular

La glándula submandibular tiene forma de garfio, se le compara con un prisma triangular irregular cuyo eje mayor, dirigido de atrás hacia delante y de afuera a dentro, es paralelo al cuerpo del maxilar inferior. Tiene el volumen de una almendra y el peso oscila entre los 8 y 15 gramos. Su coloración es gris amarillenta en el cadáver y rosado crema en la actividad funcional con secreción

de tipo mixto (seromucosa).⁷ El brazo más largo del garfio se dirige directamente hacia delante en el plano horizontal, por debajo del músculo milohioideo, y es, por tanto, externo a los límites de la cavidad oral, la parte superficial más grande de la glándula se apoya directamente contra una impresión poca profunda de la cara medial de la mandíbula (fosa submandibular) inferior a la línea milohioidea.^{4,5,7} El brazo más pequeño del garfio (o parte profunda) de la glándula, da la vuelta alrededor del borde posterior del músculo milohioideo para entrar y colocarse dentro del piso de la cavidad bucal, donde se encuentra lateral a la raíz de la lengua sobre la superficie lateral del músculo hiogloso.¹¹⁻¹³

2.1. Conducto Submandibular: Llamado conducto de Wharton. Tiene 4 a 5 cm de longitud. El calibre es irregular, varía entre 2 y 4mm. El conducto de Wharton, originado por la unión de dos colectores procedentes de la cara profunda de la glándula en la cavidad bucal, y se dirige hacia delante para abrirse sobre la cima de una papila sublingual pequeña al lado de la base del frenillo de la lengua llamada carúncula sublingual. El nervio lingual da vuelta por debajo del conducto submandibular, cruzando primero la cara lateral y después la cara medial del conducto, luego desciende anteromedialmente hacia el piso de la cavidad bucal y después asciende hasta la lengua.¹²

3. Glándula Sublingual

Las glándulas sublinguales son las más pequeñas de los tres pares principales de glándulas salivales; su peso promedio es de 3 gramos. Tienen forma de almendra; se encuentran ubicadas profundamente en el tejido conectivo del piso de la boca, entre éste y el músculo milohioideo y están inmediatamente laterales al conducto submandibular, y se asocia con el nervio lingual en el piso de la cavidad bucal. Cada glándula sublingual se dirige directamente contra la superficie medial de la mandíbula, donde forma un surco poco profundo (fosa sublingual) superior al tercio anterior de la línea milohioidea. El borde superior de la glándula sublingual forma un pliegue alargado de mucosa (pliegue sublingual), que se extiende desde

la cara posterolateral del piso de la cavidad bucal hasta la papila sublingual al lado de la base del frenillo de la lengua en la línea media anteriormente. La glándula sublingual drena en la cavidad bucal a través de numerosos conductos pequeños que se abren por encima de la cresta del pliegue sublingual. El más voluminoso, y a veces único, recibe el nombre de conducto de Rivinus o de Bartholino; nace en la parte media de la cara interna de la glándula, acompaña al conducto de Wharton y se abre por fuera de él, cerca del frenillo lingual.¹³

3.1. Vasos: Las glándulas sublingual y submandibular están irrigadas por ramas de las arterias facial y lingual. Las venas que proceden de la glándula sublingual y submandibular drenan en la vena lingual y facial. Los vasos linfáticos procedentes de las glándulas submandibulares y sublinguales drenan principalmente en los nódulos submandibulares y después en los nódulos cervicales profundos, especialmente en el nódulo yugulo-omohiideo.¹²

3.2. Inervación (Fig. 4)

3.2.1. Parasimpática: La inervación parasimpática de todas las glándulas salivales de la cavidad bucal es a través de ramas del nervio facial (VII) que se unen a ramas de los nervios maxilar (V2) y mandibular (V3) para alcanzar sus objetivos.^{4,5,12}

3.2.2. Nervio Petroso Mayor: Todas las glándulas salivales por encima del nivel de la hendidura bucal, así como todas las glándulas mucosas de la nariz y las glándulas lagrimales están inervadas por fibras parasimpáticos llevadas por la rama petrosa mayor del nervio facial (VII). Las fibras parasimpáticos preganglionares transportadas por este nervio entran en la fosa pterigopalatino formando alrededor de las ramas del nervio maxilar (V2). Las fibras parasimpáticas posganglionares se unen a ramas sensitivas generales del nervio maxilar y de los nervios palatinos, destinados al techo de la cavidad bucal, para alcanzar sus glándulas objetivo.^{4,5,12}

3.2.3. Cuerda del tímpano: Todas las glándulas por debajo del nivel de la hendidura bucal, incluyendo las glándulas pequeñas del suelo de la cavidad oral, en el labio inferior y en la lengua, y las glándulas submandibulares y sublinguales más grandes, están inervadas por fibras parasimpáticas que transporta el nervio cuerda del tímpano del nervio facial (VII). La cuerda del tímpano se une con el nervio lingual del nervio mandibular (V3) en la fosa infratemporal y entra en la cavidad bucal. Sobre la superficie externa del músculo hiogloso, las fibras parasimpáticas preganglionares abandonan la cara inferior del nervio lingual para hacer sinapsis con fibras parasimpáticas posganglionares en el ganglio submandibular, que parece sujetar el nervio lingual. Las fibras parasimpáticas posganglionares dejan el ganglio y se dirigen directamente a las glándulas submandibulares y sublinguales mientras que otras saltan hacia atrás por encima del nervio lingual y van con las ramas del nervio lingual hasta las glándulas.¹³

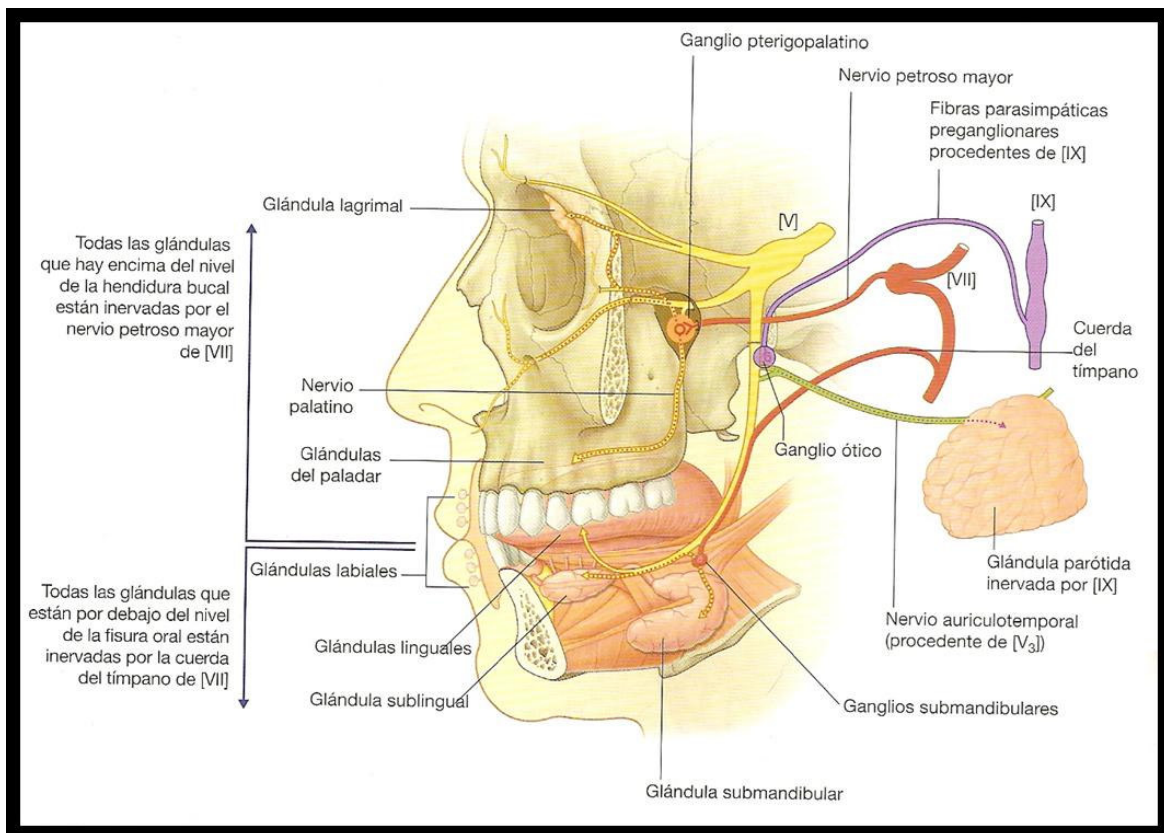


Fig.4 Esquema de la inervación secretomotora (Parasimpática) de las glándulas salivales (Tomado de Drake Richard L; Vogl Wayne; Mitchell Adam; "Gray Anatomía para estudiantes" Pág.998)¹²

D. EMBRIOLOGÍA

El desarrollo del tejido glandular en mamíferos implica interacciones del epitelio con el mesénquima subyacente para formar la parte funcional de la glándula. Esta interacción epitelio-ectomesénquima es indispensable para el desarrollo normal del epitelio glandular, por lo tanto regula la iniciación como el crecimiento del tejido glandular y la diferenciación celular de las glándulas salivales. El ectomesénquima por lo tanto tiene un papel esencial en el desarrollo.^{2,14} El ectomesénquima está compuesto de células mesenquimáticas indiferenciadas multipotenciales que tienen la capacidad de diferenciarse en células específicas de tejido conectivo como son los fibroblastos, células cebadas y macrófagos; otro componente es la lámina basal que está compuesta por colágeno tipo IV, heparan-sulfato, proteoglucanos, laminina, entactina y dos glucoproteínas que interactúan con otros componentes de la matriz extracelular. La lámina basal puede regular los cambios morfogenéticos directamente, o por filtración o vehiculización selectiva de diferentes compuestos hacia las células. Por ejemplo, la alteración del flujo de calcio hacia las células epiteliales, afectarían la proliferación, migración y la disposición celular. Al mismo tiempo, el desarrollo de nuevos brotes epiteliales probablemente involucra interacciones de integrinas (proteínas transmembranas de adhesión) con sus ligandos de la matriz extracelular del ectomesénquima (colágeno, fibronectina, y otros). En apariencia, una actividad colagenolítica selectiva en ciertos lugares de la interfase epitelio-mesénquima sería importante para la morfogénesis. Así como la síntesis de colágeno es importante para la estabilización de la morfogénesis ramificante por colágeno tipo I y IV. Otro componente del ectomesénquima es la matriz extracelular que es sintetizada por células del tejido conectivo y contiene colágeno tipo I y II, glucoproteínas, proteoglucanos, fibronectina y condroitin sulfato. La matriz extracelular proporciona señales reguladoras para la proliferación, diferenciación y morfogénesis celular, que son procesos fundamentales para la formación de estructuras. También proporciona señales importantes para la morfogénesis y la diferenciación del brote glandular.^{2,5,8,14-16} La proliferación celular es el aumento del

número de células como resultado del crecimiento y multiplicación celular. Las células que proliferan entran en el ciclo celular, que es el proceso ordenado y repetitivo en el tiempo en el que la célula crece y se divide en dos células hijas. Estas células sufren diferenciación celular ya que adquieren una forma y una función determinada durante el desarrollo embrionario o la vida de un organismo pluricelular, especializándose en un tipo celular. La morfología de las células cambia notablemente durante la diferenciación, pero expresan una parte específica del genoma que es característico de aquel tipo de célula en particular, por lo que la Morfogénesis es el proceso que controla la distribución organizada espacialmente de las células, proceso que aparece a lo largo del desarrollo embrionario de un organismo y que da lugar a las formas características de los tejidos, órganos y de la anatomía corporal. La bifurcación glandular como ocurre en las glándulas salivales que se desarrollan es uno de los ejemplos del proceso de morfogénesis.²

Todas las glándulas salivales demuestran un modelo similar de desarrollo, el tejido funcional glandular (parénquima) se forma mediante una proliferación del epitelio bucal que se introduce de forma ordenada en el mesenquima subyacente del cual siempre están separadas por una membrana basal. El parénquima está acompañado y sostenido por tejido conectivo que conforma el estroma, de origen ectomesenquimático. En el estroma se distribuyen los vasos sanguíneos y linfáticos, así como los nervios simpáticos y parasimpáticos que controlan la función glandular. En las glándulas mayores el tejido conectivo constituye una cápsula periférica, de la cual parten tabiques que dividen al parénquima en lóbulos y lobulillos. El ectomesénquima es el conjunto de células que vienen de la cresta neural que dan origen a tejidos semejantes de los derivados del mesoderma.¹⁴⁻¹⁷ Cada una de las glándulas salivales se origina en un lugar específico de la mucosa que tapiza el estomodeo. Durante el desarrollo del brote epitelial, aquellas partes del brote más cercanas al estomodeo tarde o temprano se diferencian en el conducto principal excretor de la glándula mientras que la parte más distal se bifurca para formar las partes del sistema de conducto, y las unidades secretoras

terminales. De acuerdo con los resultados obtenidos en otros estudios, se acepta que los nervios que se van extendiendo por el estroma glandular en desarrollo tendrían un papel importante en relación con la diferenciación funcional del parénquima salival. Al estudiar el ectomesénquima de las glándulas labiales en desarrollo, se ha corroborado con métodos histoquímicos y de impregnación argéntica la presencia de importantes haces nerviosos en la proximidad del primordio glandular. También se evidenció la discontinuidad de la lámina basal en el extremo distal de los cordones epiteliales en crecimiento y se identificó la presencia de gránulos de PAS y metacromáticos en la matriz extracelular del mesénquima próximo al epitelio glandular en diferenciación. La cascada de transformaciones que ocurre en el parénquima de las glándulas salivales en desarrollo está regulada por una variedad de factores de crecimiento liberados por el ectomesénquima, cuyos receptores se encuentran en la membrana plasmática de las células epiteliales. Puede suponerse que al igual que ocurre en otros tejidos fetales, la recepción del factor de crecimiento epidérmico (FCE o EGF por sus siglas en inglés) sería crucial para el desarrollo y la diferenciación de los órganos glandulares. En efecto, mediante estudios de inmunomarcación se ha confirmado la presencia del receptor de EGF en las células epiteliales de la glándula submaxilar en desarrollo. En las etapas más tempranas del desarrollo el receptor aparece abundantemente distribuido, pero cuando se completa la maduración de las células acinares y surgen los conductos estriados, la cantidad de receptores de EGF en las células acinares declina rápidamente. Este hecho sugiere que la señalización por medio de EGF sería importante en el establecimiento de los fenotipos celulares acinares, pero no participaría en el mantenimiento del programa de diferenciación de las células acinares, ni en la expansión de esa población celular.^{2,5,8,18-21}

Los grandes desplazamientos epiteliales en la cavidad bucal dificultan la determinación de la capa germinativa que da lugar al epitelio de la glándula salival. Las glándulas parótidas y glándulas menores probablemente derivan del

ectodermo, mientras que las glándulas submandibular y sublingual que se cree que provienen del endodermo.²²⁻²³

E. ETAPAS DE DESARROLLO DE LAS GLÁNDULAS SALIVALES

El desarrollo de la glándula salival puede ser dividido en seis etapas:²

Etapa 1: Formación del brote: Inducción del epitelio bucal por el ectomesénquima subyacente. El ectomesénquima subyacente ejerce un efecto inductor sobre el epitelio bucal, que causa hinchamiento focal y la formación de un pequeño brote. El brote en desarrollo es separado del ectomesénquima por una lámina basal que el mismo epitelio secreta. Aunque el sitio y el tiempo del desarrollo se diferencian ligeramente en las tres glándulas salivales los procesos del desarrollo son similares entre sí (Fig. 5).^{2,14,15}

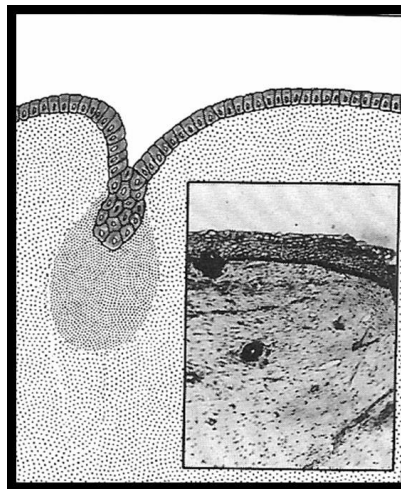


Fig. 5 Esquema de la etapa 1 Formación del brote (Tomado de: Avery K. James "Oral Development and Histology" 200 Pág.354)²

Etapa 2: Formación y crecimiento del cordón celular

Después el brote epitelial se elonga, originando un cordón celular macizo por la proliferación de células, que se invagina en el ectomesénquima subyacente. La condensación y la proliferación ocurren en el ectomesénquima, que está estrechamente asociada con la cuerda epitelial. La lámina basal se encuentra entre el cordón celular y el ectomesénquima. La composición de la lámina basal es

de colágeno tipo I y tipo IV, así como proteoglicanos de lámina basal tipo I (MB-1), glicosaminoglucanos y glicoproteínas. La lámina basal y la matriz extracelular desempeñan un papel importante en la morfogénesis y diferenciación de la glándula salival en el transcurso de su desarrollo (Fig. 6).^{2,14,15}

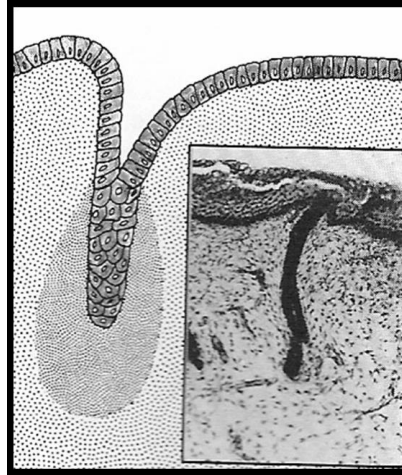


Fig.6 Esquema de la etapa 2 Formación y el crecimiento del cordón celular (Tomado de: Avery K. James "Oral Development and Histology" Pág.354)²

Etapa 3: Iniciación de la Bifurcación en las partes terminales del cordón epitelial y la continuación de la diferenciación glandular. El cordón epitelial prolifera rápidamente e inicia la bifurcación en las partes terminales del mismo y continúa la diferenciación glandular. Hay crecimiento longitudinal en la cuerda epitelial (Fig. 7).^{2,14,15}

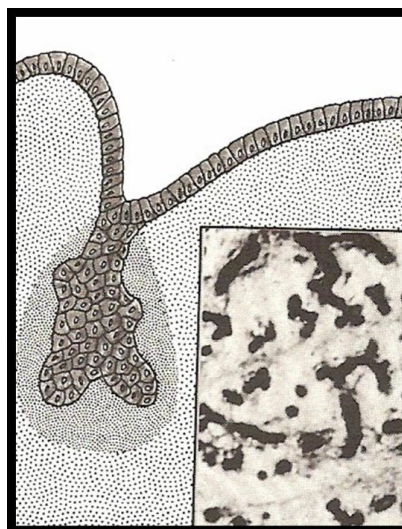


Fig. 7 Esquema de la Etapa 3: Iniciación de la Bifurcación en las partes terminales del cordón epitelial y la continuación de la diferenciación glandular celular (Tomado de: Avery K. James "Oral Development and Histology" Pág.355) ²

Etapa 4: Bifurcación en la cuerda epitelial y la formación de lóbulos. El cordón epitelial se ramifica dicómicamente a partir de su extremo distal. Cada una de las ramas hijas continúa creciendo y ramificándose repetidamente, este proceso, denominado morfogénesis ramificante, conduce a la formación de una estructura arboriforme de cordones epiteliales sólidos, con extremos redondeados engrosados y generaciones sucesivas de brotes y ramificación. El extremo terminal de cada división presenta un ensanchamiento semejante a un botón formado por células dispuestas en forma radial. Los estudios de procesos análogos en animales experimentales y estudios del desarrollo de glándulas salivales "in vitro" han revelado que el proceso de bifurcación ramificante requiere interacciones entre el epitelio y la ectomesénquima, la ramificación va precedida de un incremento local del número de mitosis en dichos cordones y de un engrosamiento de la lámina basal. La lámina basal engrosada estaría implicada en la estabilización del epitelio y mantenimiento de la ramificación. Se ha comprobado que el tratamiento con hialuronidasa, que desorganiza los proteoglicanos de la membrana basal, interfiere con la ramificación de los extremos terminales de los cordones epiteliales. Los miembros de la familia de factor de crecimiento de fibroblastos y sus receptores, juegan un papel importante en la iniciación de la bifurcación. La diferenciación y la contracción de filamentos de actina en la parte basal y apical de las células epiteliales, proporciona el mecanismo físico que es la base de la formación de la hendidura y la deposición de componentes extracelulares de la matriz dentro de las hendiduras. Al parecer este mecanismo sirve para estabilizarlos (Fig. 8). ^{2,14,15}

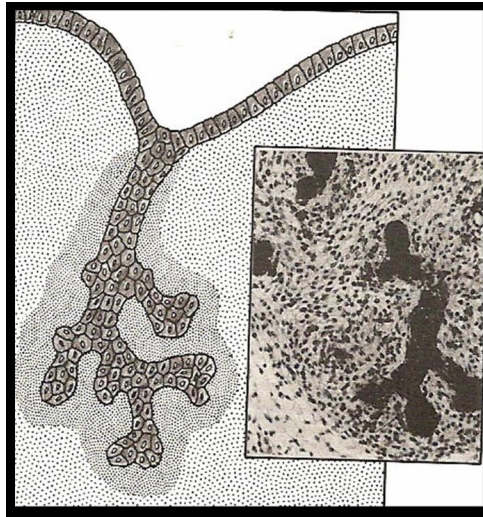


Fig. 8 Esquema de la Etapa 4: Bifurcación en la cuerda epitelial y la formación de lóbulos (Tomado de: Avery K. James "Oral Development and Histology" Pág.355) ²

Etapa 5: Desarrollo de la luz de los Conductos. Los cordones desarrollan una luz en su interior, transformándose en conductos, aproximadamente entre el tercer y cuarto mes. Si bien clásicamente se ha aceptado que la canalización de los cordones epiteliales para formar los conductos se produciría por degeneración de las células centrales, no se ha demostrado con claridad que la necrosis o apoptosis (muerte celular programada) tenga lugar en este sitio. Por ello, algunos investigadores han postulado otros mecanismos posibles: a) la apertura de la luz por la secreción liberada por las células ductales mediante la presión hidrostática y b) la apertura de la luz como consecuencia del diferente grado de proliferación de las células que forman los cordones. El desarrollo de la luz del conducto se presenta inicialmente en el epitelio bifurcado en el extremo final distal del cordón principal y en las divisiones del mismo y por último en la proximidad del cordón principal en su parte central. Esto indica que para el sexto mes de vida intrauterina los conductos ya deberán estar completamente canalizado (Fig. 9). ^{2,14,15}

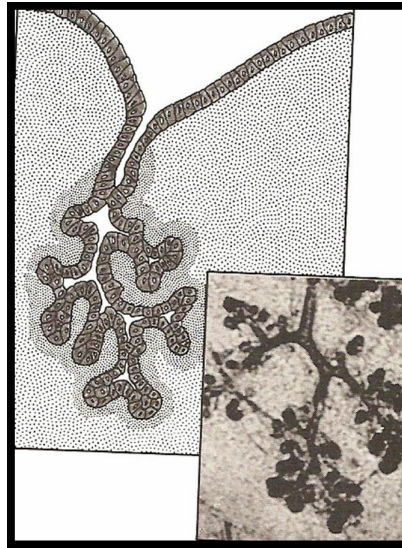


Fig. 9 Esquema de la Etapa 5: Desarrollo de la luz de los Conductos (Tomado de: Avery K. James "Oral Development and Histology" Pág.355) ²

Etapa 6: Citodiferenciación. La etapa final del desarrollo de la glándula salival es la histodiferenciación de la porción secretora y de los conductos intercalares, durante este período, la actividad mitótica cambia del cordón epitelial al brote terminal. El sistema formado al inicio por cordones compactos se convierte en un sistema tubular. En el brote terminal, el epitelio consiste en dos capas de células, que corresponden a las células de la capa interior que se diferenciarán en células secretoras de la glándula madura, ya sea en adenómeros mucosos o serosos dependiendo de la glándula específica. Algunas células de la capa externa forman las células mioepiteliales, que tienen como función la contracción, estudios inmunocitoquímicos llevados al cabo en la glándula submaxilar humana han permitido determinar que las células mioepiteliales inician su desarrollo a las 15 ó 16 semanas de gestación, cuando las células secretoras aún son inmaduras. Las células mioepiteliales primitivas son poliédricas y se disponen en una capa compacta externa a las células secretoras en desarrollo. En el período fetal avanzado las células mioepiteliales maduran hacia las formas dendríticas típicas, si bien aún no se le encuentra alrededor de los conductos intercalares y unidades secretoras, a diferencia de lo que se observa en las glándulas salivales adultas.

Los componentes del parénquima aumentan de tamaño y número, el mesénquima disminuye aunque una capa delgada rodea cada unidad secretora, las particiones más espesas del tejido conectivo es llamada septa y se continúa con la cápsula dentro de la cual pasan los nervios y vasos sanguíneos que suministran a la glándula. El tejido conectivo divide a la glándula en lóbulos y lobulillos.

Las unidades secretoras son evidentes en el nacimiento, pero no son completamente funcionales hasta el inicio de una dieta sólida y la presencia de estímulos de masticación (Fig. 10).^{2,14,15}

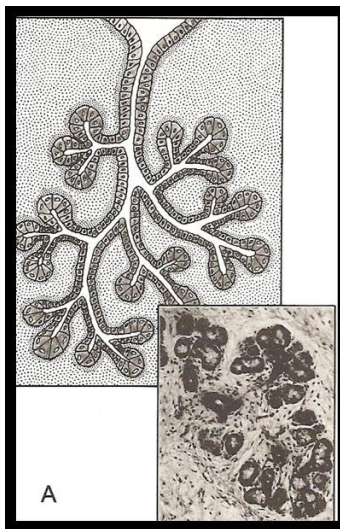


Fig. 10 Esquema de la Etapa 6: Citodiferenciación (Tomado de: Avery K. James "Oral Development and Histology" Pág.356)²

1. GLÁNDULA PARÓTIDA

1.1. Biología del Desarrollo

La glándula parótida es el primer grupo de glándulas salivales que hace su aparición a mediados de la sexta semana, en forma de un brote epitelial que se invagina en la superficie de ambas mejillas, en la zona denominada bolsa masticatoria y que corresponde a la hendidura que separa a la mejilla de la encía. Esta invaginación se reconoce con claridad en los embriones de 8 semanas, ya que penetra en el mesénquima subyacente, y se alarga con rapidez y crece hacia atrás en dirección de las orejas. Una vez que llega a la rama de la mandíbula, el

conducto principal emite varias ramificaciones de los cordones de células primordiales que habrán de formar los conductos terminales.^{1,2,5,8,26}

1.2. Histología

Las parótidas son glándulas acinares compuestas y contienen únicamente adenómeros de tipo seroso, pero en recién nacidos se ha descrito la presencia de algunas unidades secretoras mucosas. Estas glándulas poseen una gruesa cápsula y una tabicación nítida en lóbulos y lobulillos. Los conductos intralobulillares están bien desarrollados, particularmente los intercalares que son muy largos, por lo que se identifican fácilmente en las preparaciones histológicas. En los conductos estriados de la parótida humana se ha descrito, además de las células claras y oscuras, otros dos tipos de células, el tipo I que correspondería a células mioepiteliales y el tipo II con núcleo dentado y escasos filamentos que correspondería a una célula madre precursora. Asimismo, en estos conductos puede identificarse citoqueratinas. En los tabiques y dentro de los lobulillos existe una gran cantidad de adipocitos. Con la edad, gran parte del parénquima funcional puede ser remplazado por tejido adiposo. La secreción salival de las glándulas parótidas es rica en amilasa y contiene, además, cierta cantidad de sialomucinas y sulfomucinas.¹

2. GLÁNDULA SUBMANDIBULAR

2.1. Biología del Desarrollo

Por lo común, las glándulas submandibulares empiezan aparecer a partir de la sexta semana como cordones de células primordiales pares. Se observa como un engrosamiento epitelial antero-posterior en forma de surco, en el piso de la boca, en una hendidura que se forma entre la mandíbula y la lengua, surco perilingual.

Los adenómeros que constituyen la glándula son de tipo sero-mucosomixto con predominio seroso y el pedículo primario persiste como conducto submandibular o conducto de Wharton.²⁴⁻²⁶

2.2. Histología

De acuerdo al tipo de acinos y a la secreción producida, las submaxilares son glándulas tubuloacinares seromucosas, ya que existen en ella adenómeros serosos y mucosos (esto permite diferenciarlas desde un punto de vista histológico de las glándulas parótidas). Se estima que la relación de las estructuras serosas con respecto a las mucosas es de diez a una.^{1,2,5}

Es el estroma de las glándulas submandibulares hay abundantes adipocitos, pero no llegan a ser tan numerosos como en la parótida. El sistema de conductos se caracteriza por que los conductillos intercalares son muy cortos y por ello difíciles de identificar con MO, mientras que los conductos estriados son más largos e identificables con facilidad. La saliva producida por las glándulas submandibulares es más viscosa que la parótida y contienen considerable cantidad de glicoproteínas sulfatadas. En esta secreción se ha identificado dos factores de crecimiento, uno nervioso y otro epidérmico: este último favorece la cicatrización en caso de heridas a nivel de la mucosa bucal.^{1,2,5}

3. GLÁNDULA SUBLINGUAL

3.1. Biología del Desarrollo

Aparecen poco después de las glándulas submandibulares. Sus primordios suelen reconocerse al final de la séptima semana. Las glándulas sublinguales son en realidad la unión secundaria de una hilera de pequeñas glándulas de origen independiente. Las glándulas se desarrollan muy cerca al lugar de origen. Sus porciones secretoras se fusionan en mayor o menor cantidad dentro de una envoltura común de tejido conectivo, pero conserva sus conductos originales de modo que cada uno emite su secreción a través de unos 10 a 12 conductos que se abren en el piso de la boca a ambos lados de la inserción de la lengua.^{2,8,26}

3.2. Histología

De acuerdo a su estructura las glándulas sublinguales son compuestas tubulo-acinosas y tubulares mientras que por el tipo de células secretoras y la secreción que producen son glándulas mixtas mucoserosas. Presentan un predominio neto de los componentes mucosos, la mayoría de los cuales son en realidad acinos mixtos, ya que cuentan con semilunas serosas. Son muy escasos los adenómeros serosos puros. Los conductos intercalares son muy cortos y en preparaciones histológicas prácticamente sólo se distinguen conductos intralobulillares comparables a los estriados, pero sus células no presentan los típicos pliegues basales.^{1,2,5}

La notable heterogeneidad histológica que se observa en las glándulas sublinguales humanas, se atribuye en especial a los diferentes estadios de maduración que pueden presentar las células mucosas.

4. PARÉNQUIMA GLANDULAR

4.1. Adenómeros: Los adenómeros son agrupaciones de células secretoras de aspecto piramidal, las cuales vierten su secreción por su cara apical a la luz central del adenómero. A partir de cada adenómero se origina un conducto, cuya pared está formada por células epiteliales de revestimiento y cuya luz es continuación de la luz del conducto. Existen tres variedades de adenómeros, de acuerdo con su organización y con el tipo de secreción de sus células: serosos, mucosos y mixtos.¹

4.1.1. Adenómero seroso. Son pequeños y esferoidales están constituidos por células serosas y consisten de 8 a 12 células que rodean un lumen central, las cuales poseen la estructura típica de las células que sintetizan, almacenan y secretan proteínas. En un corte histológico coloreado con hematoxilina-eosina, estos adenómeros presentan un contorno redondeado y una luz central muy pequeña, difícil de distinguir con MO. Los núcleos de las células son esferoidales y están ubicados en el tercio basal. El citoplasma de esa región presenta una fuerte

basofilia (ergastoplasma), mientras que la región apical contiene gránulos de secreción acidófilos y PAS positivos denominados clásicamente gránulos de cimógeno. El MET permite comprobar que prácticamente toda la región basal se encuentra ocupada por un extenso retículo endoplásmico rugoso (RER) con cisternas apiladas en forma paralela; este orgánulo es el responsable de la basofilia que se evidencia en esa región citoplasmática. El complejo de Golgi de localización supranuclear está muy desarrollado, y de él surgen gránulos pequeños, inmaduros, de contenido electrolúcido que finalmente originan los gránulos secretores maduros localizados en la región apical. Dichos gránulos miden alrededor de 1micra de diámetro y presenta un contenido denso y homogéneo. En el citoplasma también se visualiza una cantidad moderada de mitocondrias, algunos lisosomas, tonofilamentos y microtúbulos.¹⁻¹⁰

Las células del adenómero están unidas lateralmente unas con otras mediante complejos de unión cuya localización depende de la existencia o no de canalículos intercelulares. En el primer caso, las uniones estrechas u ocluyentes se ubican en el fondo de los canalículos; en el caso contrario se disponen más apicalmente. Los complejos de unión entre las células secretoras sirven para mantener unidas las células vecinas y para delimitar los dos dominios celulares diferentes: a) el dominio apical, que a menudo se extiende en sentido lateral por los canalículos intercelulares, y que está implicado en la secreción de los componentes salivales y en los intercambios iónicos y, b) el dominio basolateral, a través del cual tienen lugar diferentes tipos de intercambios entre las células y el estroma conectivo, lo que permite mantener la función específica de los elementos celulares.¹⁻¹⁰

Los diferentes métodos de estudio, histoquímicas, ultracitoquímicos, inmunocitoquímicos y bioquímicos, han permitido demostrar que los gránulos de las células serosas contienen una o más de las siguientes sustancias: amilasa, peroxidasa, lactoperoxidasa, lisozima, ribonucleasa, desoxirribonucleasa, lipasa, factor de crecimiento nervioso, factor de crecimiento epidérmico, mucinas etc.¹⁻¹⁰

La liberación de los gránulos se produce por un mecanismo de exocitosis dependiente del ión calcio. La exocitosis implica la fusión de la membrana de cada gránulo secretor con la membrana plasmática apical, de manera que el contenido del gránulo sale del exterior, sin pérdida de la porción citoplasmática de la célula, proceso conocido como secreción merocrina. La exocitosis es seguida de la recuperación de las porciones de la membrana correspondientes a los gránulos por el citoplasma.¹⁻¹⁰

El ritmo de secreción es discontinuo y, por ello el aspecto de las células serosas es diferente según el estado funcional en que se encuentren. Una célula en reposo tiene abundantes gránulos de cimógeno, acidófilos, acumulados en la porción apical del citoplasma, mientras que las células estimuladas presentan escasos gránulos, o ninguno, ya que los han descargado por exocitosis.¹⁻¹⁰

Los adenómeros serosos producen una secreción líquida rica en proteínas, semejante al suero, de ahí su nombre de seroso. Sin embargo la mayoría de estas proteínas son de tipo de las glicoproteínas. Se han comprobado que las células serosas de las diferentes glándulas salivales no son iguales, sino que difieren considerablemente en cuanto al componente carbohidrato que poseen las distintas glicoproteínas. La proteína más abundante aportada a la saliva por los adenómeros serosos es la amilasa salival o ptialina, una enzima que degrada el almidón y el glucógeno, desdoblándolos en maltosa y otros fragmentos. Esta enzima, por lo tanto inicia la digestión de los alimentos en la cavidad bucal, pero su acción se lleva a cabo durante un período de tiempo corto, mientras los alimentos son masticados y hasta que son deglutidos. Se considera que continúa actuando en el estómago, hasta que el pH ácido del jugo gástrico la desnaturaliza.¹⁻¹⁰

La mayor porción de amilasa salival es producida por las glándulas parótidas y en segundo lugar por las submandibulares. Otras enzimas son secretadas en

diferente cantidad por las distintas células serosas, así por ejemplo, la lipasa salival se origina en las pequeñas glándulas serosas de Von Ebner ubicadas en la lengua.¹⁻¹⁰

4.1.2. Adenómero Mucosos. Los adenómeros mucosos son más voluminosos que los serosos, y su forma frecuentemente es más tubular. Sus células, globosas, están cargadas de grandes vesículas que contienen mucina (mezcla de diversas mucosustancias, ricas en proteínas denominadas mucinas, que están unidas a importantes proporciones de carbohidratos complejos). Las vesículas de secreción desplazan al núcleo, que aparece aplanado y comprimido contra la cara basal de las células. Debido a que producen una secreción viscosa, los adenómeros mucosos poseen una luz bastante amplia. La mucina no reacciona tintorialmente con los colorantes de rutina y, por ello en los cortes con hematoxilina-eosina el citoplasma aparece pálido, mostrando apenas una leve basofilia. Por el contrario se tiñe bien con técnicas histoquímicas específicas para las mucinas como PAS.¹⁻¹⁰

Ultraestructuralmente, las células mucosas que están cargadas de vesículas de secreción muestra escaso RER, disponiéndose las cisternas acompañadas de algunas mitocondrias en la proximidad de las caras basal y lateral. Inmediatamente por encima del núcleo se extiende el complejo de Golgi dilatado y el resto del citoplasma está ocupado por grandes vesículas de secreción, que con frecuencia coalescen entre sí. Las células mucosas están relacionadas mediante complejos de unión, y suelen presentar canalículos intercelulares, menos desarrollados que el que existen entre las células serosas. Dado que las células mucosas son secretoras discontinuas, presentan una actividad cíclica que resulta evidente, tanto en microscopia óptica como electrónica. Al recibir el correspondiente estímulo nervioso, las células repletas de secreción liberan el contenido de sus gránulos en gran cantidad. Inmediatamente después pasan por una etapa funcional de reinicio de la producción secretora. Durante dicho período se desarrolla extensamente el RER, mientras que el núcleo se vuelve esferoidal y contiene una proporción considerable de eucromatina. Vistas con MO, las células

mucosas durante esta etapa pueden ser confundidas con células serosas. Progresivamente, a medida que las células elaboran y acumulan secreción, se van formando vesículas cada vez más numerosas y voluminosas, hasta que vuelven a adquirir el aspecto típico de células mucosas cargadas de mucina.¹⁻¹⁰

Se postula que la secreción de las células mucosas se produce por medio de un mecanismo apocrino que, comprende la liberación de delgadas porciones de citoplasma apical, junto con los gránulos mucosos, hacia la luz del acino. Sin embargo otros autores sostienen que la secreción de la célula mucosa se da a través de un mecanismo similar al de la célula serosa, es decir por exocitosis merocrina. Se piensa que en el organismo humano pueden estar presentes ambos mecanismos, incluso se ha descrito secreción holocrina en las glándulas palatinas humanas. En este caso toda la célula se destruye y se hace parte de la secreción. Las mucinas producidas por los acinos mucosos actúan como lubricantes y, por lo tanto, ayudan en la masticación, deglución y fonación, y protegen al epitelio bucal de traumatismos mecánicos y químicos.¹⁻¹⁰

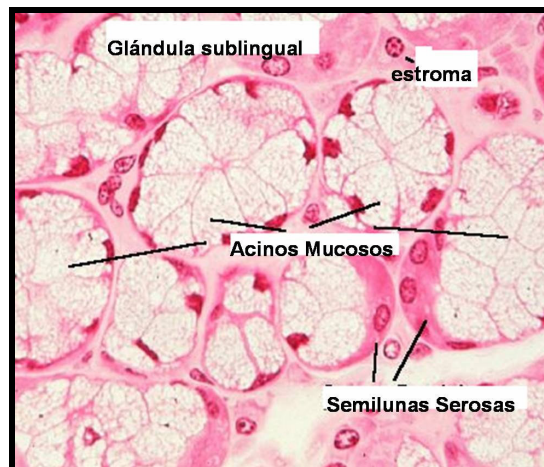


Fig. 11. Esquema de los adenómeros mixtos (Tomado de <http://www.fcv.unl.edu.ar/atlashisto/atlas11.htm>)²⁷

4.1.3. Adenómero Mixto. Están conformados por un adenómero mucoso provisto de uno o más casquetes de células serosas, en los cortes histológicos presentan un aspecto de media luna (por eso se les suele denominar semiluna serosa o semiluna de Gianuzzi; Fig. 10). La secreción de las células de los casquetes

serosos pasa por los delgados canalículos intercelulares hasta llegar a la luz central del adenómero, donde se mezcla con la secreción mucosa. Los adenómeros, ya sean serosos, mucosos o mixtos, en todos los casos se encuentran rodeados por una membrana basal. Por dentro de la membrana se localiza otro tipo celular, las células mioepiteliales, también llamadas células cesta. La denominación que reciben estas células se debe, por una parte a su naturaleza contráctil y por otro al hecho de poseer numerosas prolongaciones citoplasmáticas ramificadas, las cuales abrazan a las células secretoras formando una canasta. La principal función de las células mioepiteliales parece ser la de contraerse para facilitar la expulsión de la secreción de las células acinares. Con MO resulta difícil distinguir las células mioepiteliales en los cortes histológicos comunes, aunque se les puede reconocer por sus núcleos ovalados, localizados en la periferia de los acinos. Con inmunomarcación o métodos histoquímicos para la ATPasa, puede demostrarse la presencia de numerosas células en cesta en relación a cada acino; también a intervalos irregulares se puede localizar rodeando la primera porción de los conductos excretores. El MET muestra que estas células contienen escasos organelos citoplasmáticos, mientras que el citoesqueleto está muy desarrollado siendo particularmente abundante en microfilamentos de actina. Dichos filamentos están organizados de manera semejante a las células del músculo liso. Las prolongaciones citoplasmáticas presentan en especial haces densos de miofilamentos de actina. Otra similitud con el músculo liso es la presencia de numerosas vesículas pinocíticas en la membrana plasmática. Las células mioepiteliales se unen a las células secretoras y entre sí, por medio de desmosomas y a la membrana basal por medios de hemidesmosomas. De acuerdo al predominio de uno u otro tipo de adenómeros en la composición de las diferentes glándulas salivales, éstas son denominadas: a) serosas puras cuando están constituidas en su integridad por adenómeros de tipo seroso, como en el caso de las parótidas y las glándulas linguales de Von Ebner; b) mucosas. Sí predominan los adenómeros de este tipo, o c) mixtas, cuando muestran en diferente proporción adenómeros serosos y mucosos. Las glándulas mixtas son las más abundantes en el organismo humano. ¹⁻¹⁰

5. SISTEMA DE CONDUCTOS

En las glándulas salivales mayores cada lobulillo está formado por una cierta cantidad de acinos, cuyos conductos excretores van uniéndose progresivamente hasta originar un conducto de mayor calibre, que al fin sale del lobulillo. Los conductos que se ubican dentro del lobulillo son denominados por esa razón intralobulillares, y de ellos hay dos categorías: los conductos intercalares (o piezas intercalares de Boll) y los conductos estriados (también denominados excretosecretorios, o granuloso).¹⁻¹⁰

A su vez, los conductos que corren por los tabiques de tejido conectivo ya fuera del lobulillo son denominados conductos excretores terminales o colectores. Estos conductos son en sus primeros tramos interlobulillares y a medida que confluyen entre sí se denominan interlobulares. La unión de éstos últimos originará el conducto excretor principal.¹⁻¹⁰

5.1. Conductos intercalares. Son los primeros que se originan a partir de cada acino. Poseen un calibre muy pequeño y se encuentran comprimidos por las unidades secretoras, por lo que resulta difícil identificarlos con MO en un preparado de rutina. La pared de estos conductos está formada por una sola capa de células cúbicas bajas, rodeadas por células mioepiteliales y envueltas por una membrana basal. Observadas por MET, las células de la pared de los conductos intercalares presentan escaso desarrollo de las organelas, algunas cisternas de RER de localización baja, un aparato de Golgi supranuclear, y algunos gránulos pequeños. Las células se unen entre sí y con las células mioepiteliales, por medio de desmosomas y otras estructuras de unión. Estos conductos son comparativamente largos en glándulas salivales de secreción predominantemente serosas, como la parótida y la submaxilar. En las glándulas mucosas por el contrario, presentan escaso desarrollo, y con frecuencia se encuentran en células mucosas intercaladas en su pared. Los conductos intercalares cumplen una función pasiva en el transporte de la saliva primaria formada por las células acinares. Algunos autores sostienen que estos conductos representan una

población de células indiferenciadas que pueden llegar a diferenciarse en células acinares o del conducto estriado (Fig. 11).¹⁻¹⁰

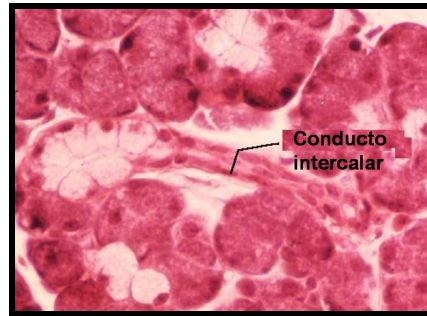


Fig. 12. Fotomicrografía donde se observa un conducto intercalar formado por células cúbicas.
(Tomado de: <http://www.fcv.unl.edu.ar/atlashisto/atlas11.htm>)²⁷

5.2. Conductos estriados. Se origina por la unión de dos o más conductos intercalares. Son de mayor diámetro que los anteriores y su luz es más amplia. Están revestidos por una hilera de células epiteliales cúbicas altas o cilíndricas, con citoplasma marcadamente acidófilo y núcleos esféricos de ubicación central. Suelen observarse además algunas células basales. Estos conductos son denominados estriados, con el MO se distingue una serie de estriaciones perpendiculares a la superficie basal de las células altas. El MET permite comprobar que estas estriaciones corresponden a una gran cantidad de mitocondrias filamentosas localizadas entre las invaginaciones o pliegues de la membrana plasmática de la cara basal de las células, estos pliegues se interdigitan con los de las células vecinas conformando un laberinto basal que es un rasgo típico de los epitelios que intervienen en el transporte activo de electrólitos (como los túbulos renales). La gran cantidad de mitocondrias presentes en estas células explica la fuerte acidofilia del citoplasma. Otras características ultraestructurales son un RER y un aparato de Golgi poco desarrollados, acompañados de algunos elementos de REL de localización apical. En esa región también se encuentran pequeños gránulos secretores de densidad moderada y algunas mitocondrias. Hay además, lisosomas, peroxisomas, filamentos del citoesqueleto, ribosomas libres y una cantidad moderada de glucógeno. Numerosas microvellosidades cortas bordean la luz de estos conductos, sellada por medio de complejos de unión intercelulares. Algunos autores distinguen con

MET células claras y oscuras, estas últimas a diferencia de las primeras, presentan invaginaciones o pliegues menos desarrollados en la membrana plasmática basal. La denominación de los conductos excreto-secretorios se debe a que no sólo transportan la secreción acinar (saliva primaria), sino que sus células intervienen de forma activa realizando intercambios iónicos, transformando así la saliva primaria en saliva secundaria. La saliva primaria es el líquido producido por las células acinares, y está constituida por productos de secreción, agua, iones y pequeñas moléculas. El agua y los demás ingredientes químicos necesarios para elaborar esta saliva primaria son tomados del líquido intersticial del estroma periacinar; este líquido a su vez proviene de la sangre que circula por los capilares. La saliva primaria, que se puede obtener por micropunción de los conductos intercalares, es isotónica o ligeramente hipertónica con respecto al plasma sanguíneo. Presenta una concentración de K^+ baja en relación a la del Na^+ , pero significativamente mayor que la concentración de K^+ en el plasma. A medida que la saliva primaria pasa por los conductos estriados, sus células reabsorben de forma activa el Na^+ , en contra de un gradiente electroquímico, y secretan K^+ . La cantidad de K^+ secretado no equilibra la cantidad de Na^+ reabsorbido, por lo que la saliva permanece hipotónica (esto puede atribuirse al hecho que las células estriadas son impermeables al agua, y en consecuencia, sólo intercambian iones, entre el estroma subyacente a la membrana basal y la saliva que circula por la luz del conducto). También a este nivel se reabsorbe cloruro y se libera bicarbonato. La saliva secundaria resultante es hipotónica y tiene bajas concentraciones de Na^+ y Cl^- y alta concentración de K^+ con respecto al plasma, pero las cantidades de esos iones varían cuando cambia el índice de flujo salival. Así, si aumenta el flujo salival, la reabsorción de Na^+ se vuelve menos efectiva, por lo que las concentraciones de Na^+ y Cl^- salivales aumentan y la de K^+ baja; en ese caso la saliva puede llegar a ser hipertónica. En las paredes de los conductos intralobulillares y aún entre las células acinares de individuos adultos, suelen localizarse grandes células eósinofilas, cuyo citoplasma está lleno de mitocondrias alteradas. Son diferentes a todos los otros tipos celulares glandulares y se les denomina oncocitos. Aparecen aislados o forman acúmulos

pequeños y su cantidad se incrementa con la edad. Se les halla también en otros epitelios de revestimiento y glandulares del organismo y se sabe que pueden originar tumores que se conocen como Oncocitomas, los cuales son relativamente frecuentes en la glándula parótida en ancianos.¹⁻¹⁰

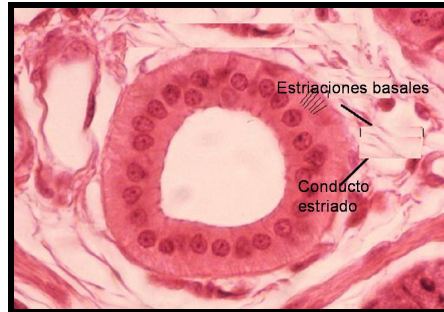


Fig. 13 Fotomicrografía de un conducto estriado, en el que se aprecian las invaginaciones citoplasmáticas en la porción basal de la célula columnar, con núcleo central (Tomado de: <http://www.fcv.unl.edu.ar/atlashisto/atlas11.htm>)²⁷

5.3. Conductos excretores o colectores. Las porciones iniciales de este conducto son conductos interlobulillares, que corren por los tabiques conectivos que separan los lobulillos glandulares. Se caracterizan por estar revestidos por un epitelio cilíndrico simple de citoplasma eosinófilo, con pocas estriaciones basales que gradualmente desaparecen. Al MET presentan células semejantes a las del conducto estriado con caracteres menos marcados. Destaca sin embargo, la existencia de REL abundante en la región supranuclear de las células claras que algunos autores relacionan con la posible degradación de hormonas esteroideas a este nivel. Por su estructura se cree que los conductos excretores también participan en intercambios iónicos modificando la saliva por reabsorción de electrólitos, principalmente Na^+ y Cl^- . Al ser impermeables al agua, estos conductos contribuyen también a mantener hipotónica la saliva. A medida que se van anastomosando con otros conductos interlobulillares, van aumentando de tamaño y el epitelio se convierte paulatinamente en pseudoestratificados, pudiendo tener algunas células caliciformes intercaladas. Lo amplios conductos interlobulares tienen epitelio pseudoestratificado o cilíndrico estratificado. El conducto principal que desemboca en la cavidad bucal está tapizado finalmente por epitelio plano estratificado al igual que la mucosa bucal.¹⁻¹⁰

6. UNIDAD HISTOFISIOLÓGICA GLANDULAR

Se denomina con el término sialona a la unidad fisiológica mínima del parénquima glandular salival. Una sialona, comprende, por lo tanto, una pieza secretora o adenómero y las porciones ductales que modifican el producto sintetizado por dicho adenómero (incluyendo al conducto estriado y a la primera parte del conducto excretor).¹

6.1 Estroma Glandular

El parénquima glandular está inmerso en el tejido conectivo que, generalmente, lo divide, lo sostiene y lo encapsula. Este tejido conectivo recibe la denominación de estroma y a través de él se lleva a cabo la irrigación y la inervación de las glándulas salivales.¹⁻¹⁰

En las glándulas parótidas y submandibulares, la cápsula de tejido conectivo es denso (fibroso), está bien desarrollada, en cambio en las sublinguales es muy delgada. De la cápsula surgen tabiques que delimitan a los lobulillos y lóbulos del parénquima. En los tabiques de las glándulas, generalmente, se encuentra tejido conectivo semidenso, el cual es más celular en los tabiques más finos. En el interior de cada lobulillo el estroma está representado por una delgada trama de tejido conectivo laxo, provisto de abundantes fibras reticulares que sostienen los acinos y conductos y acompañan a los numerosos capilares periductuales y periazenoméricas y a las terminaciones nerviosas que llegan hasta las células secretoras. Además de fibroblastos, el tejido conectivo contiene plasmocitos, mastocitos, macrófagos, leucocitos y, especialmente en el caso de las glándulas parótidas y submandibular abundantes adipocitos, cuyo número aumenta con la edad. Es característica del tejido conectivo de las glándulas salivales la presencia de numerosos linfocitos que a veces se introducen en el epitelio y especialmente las células plasmáticas. Los plasmocitos tienen a su cargo la producción local de inmunoglobulinas (anticuerpos), particularmente la IgA, destinada a enriquecer la saliva. Las moléculas de IgA producidas por los plasmocitos son secretadas en forma de dímeros (dos moléculas unidas). Estos dímeros son captados mediante

pinocitosis por células de los acinos serosos, de los conductos intercalares y estriados. En el interior de dichas células epiteliales reciben un agregado proteico que protege a las moléculas de la proteólisis. El conjunto del dímero y el componente secretor se denomina IgA secretora (IgAs) que es la forma completa del anticuerpo que se segrega por la saliva. La IgAs es resistente a la acción enzimática y cumple un importante papel en la relación con las funciones defensivas de la saliva.¹⁻¹⁰

7. VASCULARIZACIÓN.

Las ramas principales de las arterias y venas salivales se distribuyen por los tabiques, junto a los grandes conductos excretores. Las ramificaciones vasculares más pequeñas, acompañan a los conductos de menor calibre, y dan origen a una profusa red capilar que rodea a los acinos y conductos intralobulillares, lo cual está bien desarrollado alrededor de los conductos estriados. La extensa irrigación es necesaria para la rápida secreción salival que está compuesta por un alto porcentaje de agua. La red de microcirculación existente alrededor de la sialona posee sistemas de esfínteres precapilares que, tras la estimulación nerviosa permite un marcado incremento del flujo sanguíneo en un período de 2 a 5 segundos. El bloqueo del retorno venoso de la microcirculación hace posible una elevación súbita de la presión capilar que, facilita la secreción de la saliva.

Los capilares linfáticos se originan en el fondo de saco en el seno de los lobulillos. Los vasos linfáticos que abandonan a las glándulas salivales mayores drenan en los ganglios linfáticos ubicados en la periferia de ellas y en aquellos de localización intraglandular, como en el caso de la parótida. Los linfáticos colectores desembocan en las cadenas cervicales profundas.¹⁻¹⁰

8. INERVACIÓN

La inervación de las glándulas salivales es compleja reciben fibras nerviosas autónomas aferentes a la glándula o secretomotoras, tanto simpáticas como parasimpáticas, y emiten fibras nerviosas eferentes desde la glándula, conductoras de impulsos dolorosos.

A las glándulas salivales mayores llegan fibras simpáticas postganglionares que proceden del ganglio cervical superior y fibras parasimpáticas de los nervios glosofaríngeo y cuerda del tímpano, las cuerdas hacen sinapsis con neuronas del ganglio ótico y submaxilar.¹⁻¹³

Dentro de las glándulas, los axones de cada tipo se entremezclan y forman haces nerviosos que se distribuyen por los tabiques acompañando a los vasos sanguíneos, hasta originar plexos terminales en los adenómeros y conductos menores. Los axones amielínicos de estos haces inervan las células del parénquima glandular, así como el músculo liso de la pared de las arteriolas. En la base de los adenómeros se encuentran terminaciones nerviosas intraepiteliales, con botones axónicos cargados de vesículas con neurotransmisores que se sitúan en relación a las células secretoras y también a las células mioepiteliales. Esto se denomina inervación hipolemal. Se estima que un mismo axón intraepitelial puede conectar con varias células secretoras, así como células mioepiteliales. También se ha descrito un tipo de inervación subepitelial (epilemal), particularmente en el caso de las células serosas y las células del sistema de conductos. En este caso los axones terminan subyacentes a la membrana basal del adenómero o conducto y los neurotransmisores deben difundir a través de dicha estructura. Las uniones comunicantes existentes entre las células secretoras permiten difundir el estímulo.¹

Las terminaciones simpáticas son adrenérgicas y, liberan el neurotransmisor adrenalina, el cual interacciona con receptores α y β adrenérgicos de la membrana plasmática de las células inervadas. A su vez, las terminaciones parasimpáticas son colinérgicas, liberan acetilcolina que se une a receptores colinérgicos, también denominados muscarínicos. No obstante, por medio de marcadores inmunocitoquímicos se han detectado otros neurotransmisores del tipo de los neuropéptidos. La unión de un neurotransmisor al receptor de la membrana pone en marcha mecanismos de transducción precisos, que involucran la formación de

GMP o AMP cíclicos como segundos mensajeros, de manera que la señal nerviosa es transmitida al interior de la célula. Esta acción provoca en la célula parenquimatosa una de las siguientes respuestas: a) hidrocínética (movilización del agua); b) proteocínética (secreción de proteínas); sintética (inducción de síntesis) y d) trófica (mantenimiento del tamaño funcional normal). En el caso de las células mioepiteliales, la estimulación nerviosa da origen a la contracción celular que facilita la secreción salival. Existe una íntima relación entre el estímulo y la calidad de la saliva. Está demostrado en este sentido que existen interacciones complejas entre los nervios simpáticos y parasimpáticos, los cuales pueden actuar de forma sinérgica sobre las glándulas salivales, en especial cuando los niveles de estimulación son bajos. Ambos sistemas producen vasodilatación y activan la secreción salival, sin embargo, cada uno de ellos puede provocar respuestas celulares diferentes. La estimulación parasimpática provoca una secreción abundante y acuosa; en tanto el sistema simpático causa la secreción de un escaso volumen de saliva espesa, viscosa, con predominio de mucoproteínas. En las glándulas parótidas se ha comprobado que la estimulación β adrenérgica produce una descarga masiva y selectiva de proteínas de los gránulos de secreción, independientemente de la liberación de agua y electrólitos que es provocada por la estimulación de los receptores α -adrenérgicos y colinérgicos.²⁸⁻³²

En las glándulas sublinguales y glándulas salivales menores humanas se ha podido identificar claramente axones colinérgicos, pero la inervación adrérgica aparece pobremente desarrollada y relacionada en especial con la musculatura de los vasos sanguíneos. La virtual ausencia de la inervación adrérgica en estas glándulas estaría relacionada con el mecanismo nervioso que regula la secreción salival, del cual difiere del existente en las parótidas y submandibulares. Se especula que esto se relaciona con la capacidad de las glándulas menores y sublinguales para secretar de forma espontánea en ausencia de estimulación nerviosa. En efecto, existe una secreción salival mínima continua, cuyos valores más bajos corresponden a las horas de sueño, que sería elaborada principalmente por las glándulas salivales menores.²⁸⁻³²

9. FISIOLÓGÍA DE LAS GLÁNDULAS SALIVALES

Existe una íntima relación entre el sistema nervioso autónomo y la actividad glandular. Ello se pone en evidencia, cuando, por ejemplo, al observar y al oler un alimento la cantidad de saliva se incrementa. Existe, en general, secreción continua, aunque el nivel en reposo es muy pequeño. Este flujo constante de saliva sirve para humedecer y proteger la mucosa bucal. Las demandas sobre las glándulas aumentan durante la alimentación. Por lo tanto, el flujo salival se caracteriza por una secreción basal continua a la que se agrega de forma intermitente. Las variaciones en el flujo involucran el volumen de saliva y sus constituyentes orgánicos e inorgánicos. La mayoría de las glándulas no incrementan su secreción salvo que sean estimuladas. Cualquier disminución de la actividad a nivel de los nervios secretores, puede resultar en el bloqueo de la secreción. La actividad de las glándulas salivales se encuentra controlada, casi exclusivamente por el sistema nervioso. Las hormonas por sí solas no provocan la secreción salival, si bien, muchas de ellas, como los estrógenos, andrógenos, glucocorticoides, entre otros, pueden causar modificaciones en la composición salival (por ejemplo, la excreción de Na^+ y de K^+ en la saliva, esta bajo la influencia de mineral corticoides).²⁸⁻³²

Las glándulas salivales mayores, en especial las parótidas y las submandibulares, producen la mayor parte de volumen diario total de saliva. Su secreción es discontinua, y se desencadena a causa de la estimulación del sistema nervioso autónomo. Los estímulos pueden ser locales (contacto químico o mecánico con terminales nerviosas de la mucosa bucal) o indirectos (ver, oler o pensar en una comida, por ejemplo). En el primer caso se habla de reflejo incondicionado o congénito, y en el segundo caso de reflejo condicionado, ya que la secreción de saliva frente a estímulos indirectos se basa en una experiencia previa.²⁸⁻³²

F. GLÁNDULAS SALIVALES DE RATAS

Las glándulas salivales de la rata incluyen tres pares de glándulas principales o mayores como en el humano que son: parótida, submaxilar (submandibular) y la sublingual, y varias glándulas menores, secundarias o accesorias son de tamaño minúsculo y están distribuidas en la mucosa y submucosa y se designan de acuerdo a su ubicación sublingual, bucal, palatinas y linguales. Las lesiones neoplásicas y no neoplásicas son raras en las glándulas secundarias de las ratas. Estudios fisiológicos, inmunohistoquímicos y ultraestructurales del epitelio de los acinos y conductos salivales muestran la importancia en la maduración y regulación funcional de otros tejidos por la producción y secreción de factores de crecimiento. Solo las glándulas salivales mayores son examinadas rutinariamente en estudios toxicológicos. ^{14-17,33,36}

1. EMBRIOLOGÍA Y DESARROLLO PERINATAL

El primordio de las glándulas salivales mayores se observa en el día 14 de la gestación, estas glándulas surgen en pares fuera de la cavidad del revestimiento endodérmico del intestino del embrión, casi la mayoría de las glándulas salivales de la rata son estudiadas en su desarrollo postnatal, especialmente la glándula submaxilar.⁶ Al nacimiento estas glándulas están compuestas principalmente de lóbulos rudimentarios de mesénquima con conductos de estructura lineal de epitelio columnar y cuboidal.⁶ El desarrollo acinar comienza al nacimiento y continúa hasta 6 semanas después del nacimiento, y el desarrollo de los conductos y la maduración continúa 4 meses después del nacimiento. El sodio, el potasio y las enzimas activadoras del ATP en la membrana, incrementa su actividad hasta 21 días después del nacimiento, cuando los niveles son similares a las ratas adultas. ^{14-16,36,37}

2. ETAPAS DE DESARROLLO DE GLÁNDULAS SALIVALES

Etapa 1: Prebrote o Formación del brote. El ectomesénquima subyacente ejerce un efecto inductor sobre el epitelio bucal, que causa un hinchamiento focal y la formación de un pequeño brote. ^{14-15,39}

Etapa 2: Brote Inicial. El brote se invagina en el ectomesénquima subyacente y se une a la superficie bucal por un conducto, este conducto continuará para formar el conducto principal de la glándula y es visible como un hoyuelo leve sobre la superficie bucal donde la formación del lumen inicia. ^{14-15,39}

Etapa 3: Seudoglandular. El brote inicial sufre bifurcación para producir un racimo de ramas y yemas. La proliferación es alta en el epitelio y relativamente baja en el mesénquima en todas las etapas de desarrollo de la glándula, el epitelio crece y se ramifica repetidamente. Este proceso es denominado morfogénesis ramificante, estos brotes siguen bifurcándose produciendo una glándula multilobular. ^{14-15,39}

Etapa 4: Canalicular. Los cordones que al principio son sólidos desarrollan una luz en su interior, transformándose en conductos para permitir el acceso libre entre la saliva que produce el adenómero y la cavidad bucal. La canalización de los cordones epiteliales para formar los conductos se produce por degeneración de las células centrales del cordón. ^{14-15,39}

Etapa 5: Brote terminal. Los cordones desarrollan luz en su interior, transformándose en conductos, mientras que los extremos distales se diferencian en acinos o unidades secretoras. Progresivamente se producen las diferenciaciones citológicas a nivel de las diferentes porciones de los conductos y de las unidades secretoras terminales. La diferenciación de la glándula sigue después del nacimiento con la diferenciación de los conductos granulares que terminan de diferenciarse hasta la pubertad. ^{14-15,39}

3. ANATOMÍA E HISTOLOGÍA

La glándula extraorbital lagrimal puede ser distinguida de las glándulas salivales mayores, tanto por su posición anatómica como al microscopio, ya que está en la proximidad anatómica a las glándulas salivales mayores. Las glándulas salivales mayores son localizadas a lo largo y en la parte anterior del cuello y se extiende hacia arriba hasta la base del oído cercano y asociado con los nódulos linfáticos mandibulares y la glándula lagrimal extraorbital. En una disección cuidadosa se encuentra que cada glándula está cubierta por una delgada cápsula de tejido fibroso y se enrolla dentro de una cápsula común. El tejido conectivo se extiende entre los lóbulos de las glándulas hasta formar un delicado estroma circundante. La grasa blanca y café están relacionadas con estas glándulas (Fig.14).³³⁻³⁷

3.1. Glándula Submandibular (submaxilar)

Es la más grande de las glándulas y se encuentra en la línea media anterior del cuello. Se extiende desde los nódulos linfáticos mandibulares hasta cerca de la entrada torácica caudal, es rodeada por una gran parte del lóbulo de la glándula parótida.⁶⁻⁸ La pequeña glándula sublingual está localizada en el lado frontolateral de la glándula submandibular justo debajo de los nódulos linfáticos mandibulares. La glándula submandibular tiene una superficie lisa incompleta, dividida en paquetes densos, de lóbulos ovals y comprimida dorsoventralmente con dimensioneproximadas de 10mm de ancho, 15mm de longitud y 5mm de profundidad.³³⁻³⁷

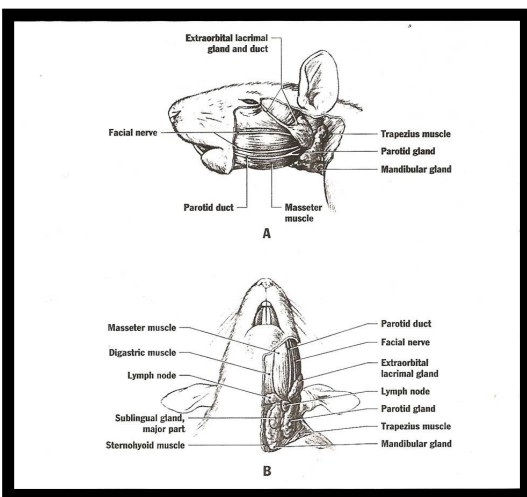


Fig.14 Esquema de la localización anatómica de las glándulas salivales de rata (Tomada de Boorman "Pathology of Fisher Rat"; 1990)

Histológicamente hay 4 componentes del parénquima de la glándula submandibular: acinos, y conductos intralobulillares ya que se ubican dentro del lobulillo, y de ellos hay tres tipos: **conductos intercalares, conductos granulares y conductos estriados**. El sistema de conductos que corre por los tabiques de tejido conectivo ya fuera del lobulillo son denominados conductos excretores terminales o colectores. Estos conductos son en sus primeros tramos intralobulillares y a medida que confluyen entre sí se denominan interlobulares. La unión de los últimos originará el conducto excretor principal.¹⁴⁻¹⁵

Por dentro de la membrana basal se localiza otro tipo de células, las células mioepiteliales y se encuentran rodeando a las células secretoras y a la primera parte de los conductos intercalares. Las células mioepiteliales se unen a las células acinares y entre sí, por medio de desmosomas y a la membrana por medio de hemidesmosomas.

Existen dos variedades de adenómeros en la glándula submaxilar de acuerdo con su organización y con el tipo de secreción de sus células son serosos y mucosos. Los adenómeros serosos son pequeños esferoidales están constituidos por células serosas, los cuales poseen la estructura típica de las células que sintetizan, almacenan y secretan proteínas. En un corte histológico teñido con H/E estos acinos presentan un contorno redondeado y una luz central muy pequeña, los núcleos de las células son esféricos y están ubicados en el tercio basal. El citoplasma de esa región muestra una fuerte basofilia por el extenso retículo endoplasmático rugoso. El complejo de Golgi de localización supranuclear está muy desarrollado, y del él surgen gránulos secretores maduros localizados en la región apical. Contienen una cantidad moderada de mitocondrias, algunos lisosomas. En diferentes métodos de estudios, se ha demostrado que algunos gránulos contienen peroxidasa, EGF y NGF.^{14-15,38}

Los adenómeros mucosos son más voluminosos que los serosos y su forma más frecuente es tubular. Sus células son globosas, están cargadas de vesículas que

contienen mucina. Las vesículas de secreción desplazan al núcleo, que aparece aplanado y comprimido contra la cara basal de las células. Debido a que produce una secreción viscosa, los acinos mucosos poseen una luz bastante amplia. Con tinción de H/E el citoplasma se observa claro y en su ultraestructura las células mucosas presentan escaso retículo endoplasmático rugoso, disponiéndose las cisternas acompañadas de algunas mitocondrias en la proximidad de la cara basal y lateral. Inmediatamente por encima del núcleo se extiende un dilatado complejo de Golgi observándose que el resto del citoplasma está ocupado por grandes vesículas de secreción. En la rata, la glándula submandibular es una glándula seromucosa y produce sólo pequeñas cantidades de amilasa. En las paredes de los conductos intralobulillares y aún entre las células acinares de ratas adultas, suelen localizarse grandes células eosinófilas, cuyo citoplasma está lleno de mitocondrias alteradas. Son diferentes a todos los otros tipos celulares glandulares y se les denomina oncocitos. Aparecen aislados o formando acúmulos pequeños y su cantidad se incrementa con la edad.³³

La pared de los conductos intercalares son los primeros que se originan de cada adenómero. Poseen un calibre muy pequeño y se encuentran comprimidos por unidades secretoras. La pared de estos conductos está formada por una sola capa de células cúbicas, rodeadas por células mioepiteliales localizadas entre la lámina basal y epitelio. Las células se unen entre sí por medio de desmosomas. Los conductos intercalares también se unen a la parte secretora con el conducto granular que solamente existen en la glándula submandibular de las ratas el epitelio de los conductos granulares es columnar. El dimorfismo sexual llega a ser aparente en la glándula submandibular antes de las 7 semanas después del nacimiento y se caracteriza por el aumento del diámetro de los conductos excretores en machos.

En machos adultos estos conductos constituyen un gran porcentaje del volumen de la glándula tiene más gránulos eosinófilos secretores y son más largos y anchos que en las hembras. Estas células tienen dependencia hormonal y son

sensibles a la testosterona cuyas sustancias van a dar una variación morfológica en las glándulas de la rata. El siguiente sistema de conductos es el conducto estriado y se originan de la unión de dos o más conductos intercalares de mayor diámetro que está revestido por una hilera de células epiteliales cilíndricas con citoplasma acidófilo y núcleos esféricos de localización central. Se denominan estriados por que se distingue una serie de estriaciones perpendiculares a la superficie basal de las células altas. Estos conductos entran en los conductos excretores y se unen para formar el conducto principal excretor. Los conductos que corren por los tabiques de tejido conectivo ya fuera del lobulillo son denominados conductos excretores terminales o colectores estos conductos en sus primeros tramos interlobulillares y a medida que confluyen se denomina interlobulares y están compuestos de epitelio columnar y el núcleo está localizado apicalmente y con un citoplasma estriado abundante. La unión de estos últimos originan el conducto excretor principal.

El conducto principal de la glándula submandibular está compuesto por varios tipos de células como las células claras, oscuras y basales todas cuentan con membrana basal. La célula más prominente en el revestimiento del conducto excretor de la glándula submandibular son las células claras. El conducto excretor a medida que se acerca a la apertura de la desembocadura en la cavidad bucal se va transformando de epitelio columnar estratificado a epitelio plano estratificado. El conducto excretor y el conducto estriado también participan en el transporte activo de sodio y potasio en la saliva. ^{14-15,33,37}

3.3. Glándula sublingual

La glándula está estrechamente unida a la glándula submandibular y es de color café oscuro a marrón. Mide aproximadamente 5mm de diámetro y de 1 a 2 mm de espesor.

Los adenómeros son mucosos y el sistema de conductos es menos complejo que el de la glándula submandibular.

Los conductos intercalados se bifurcan directamente en el conducto excretor. Los conductos intercalares están revestidos de epitelio plano cuboidal y los conductos excretores de epitelio columnar. Hasta que los conductos alcanzan el nivel de la sínfisis mandibular, los conductos excretores de la glándula submandibular y sublingual, siguen un curso de lado y luego divergen ligeramente, se encorvan y se dirigen hacia sus aperturas separadas sobre la carúncula sublingual.^{33,37,41}

3.4. Glándula parótida

Está formada de tres a cuatro lóbulos bien delineados y aplanados. Es de color rosa que la distingue de la glándula lagrimal que es de color gris y pasa por su lado anterior dorsal, y es de igual tamaño que la glándula submandibular (Fig. 14). Los conductos intercalares de cada adenómero se unen para formar el conducto excretor, que sale de cada lóbulo. Estos conductos excretores se anastomosan para formar el conducto principal de la parótida. El conducto excretor y el conducto principal de la parótida están estrechamente relacionados con ramas del nervio facial, la bucal y la mandibular, el conducto excretor atraviesa lateralmente el músculo masetero y entra a la boca para desembocar a la altura de los molares superiores. Los adenómeros de la parótida son serosos e histológicamente similares al del páncreas exocrino. Los lóbulos de la glándula son divididos por tejido conectivo. Las células serosas son histológicamente similares al páncreas exócrino, presentan un contorno redondeado y una luz central muy pequeña. Los núcleos de las células son esféricos y están ubicados en el tercio basal. El citoplasma exhibe una fuerte basofilia, mientras que la región apical contiene gránulos de secreción acidófilos denominados gránulos de cimógeno. La región basal se encuentra ocupada por extenso retículo endoplasmático rugoso. Existen células localizadas en los conductos intercalares que realizan la función exocrina de la glándula parótida. Los conductos intercalares de la parótida son importantes en la secreción de electrólitos en la saliva. La pared de estos conductos está

formada por una sola capa de epitelio cuboidal aplanado que contiene gránulos PAS positivos.^{33-37,42}

4. FISIOLÓGÍA DE LAS GLÁNDULAS SALIVALES DE RATA

La función de las glándulas salivales es humedecer el alimento para comenzar el proceso de digestión. La salivación es una función compleja regulada por el sistema nervioso autónomo. La saliva es una mezcla de amilasa, mucina, electrólitos, inmunoglobulinas, agua y otros componentes. La saliva producida por la glándula parótida de la rata tiene una concentración de proteínas aproximadamente del 2%.³³

Dos hormonas así como factores de crecimiento, han sido el foco de interés y esfuerzos recientes de nuevos estudios, sobre todo en relación con el desarrollo de neoplasias así como organogénesis normal. La extirpación de la glándula salival o el ligar los conductos demuestran que estas glándulas tienen influencia sobre una amplia gama de funciones endocrinas y exocrinas que han sido reconocidas.^{14,15,43} La extirpación de las glándulas salivales mayores de las ratas hembras o la extirpación parcial de la parótida causan infertilidad. Procedimientos similares experimentales en ratas machos causan disminución de los niveles de testosterona en el plasma al igual que los niveles de hormona tiroxina. La glándula parótida produce una hormona (designada como hormona de la parótida), que estimula el transporte de dentina dentro del diente de la rata y puede prevenir la caries. Los adenómeros y el epitelio ductal tienen la capacidad para regenerarse. La regeneración de los adenómeros y del epitelio de los conductos estriados de la glándula parótida proviene de las células del conducto intercalado.³³

La regeneración del adenómero de la glándula submandibular tarda 65 días y de sus conductos 95 días, los adenómeros de la glándula sublingual se regeneran en 60 días y los de la parótida en 41 días.³⁹

G. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La problemática radica en que no existen imágenes histológicas que permitan comprender como se van formando las glándulas salivales durante el período de desarrollo y diferenciación del tejido glandular en el período que comprende desde el nacimiento hasta los 23 días neonatales, debido a que en la literatura se conoce únicamente el desarrollo embrionario que abarca a partir del día 14 de vida intrauterina hasta el nacimiento.

H. JUSTIFICACIÓN

Es importante establecer la secuencia de desarrollo de las glándulas salivales mayores, desde el punto de vista histológico, desde el nacimiento al día 23 neonatal, ya que estos hallazgos podrán ser utilizados como base para evaluar cambios morfológicos, resultado de trabajos experimentales que afecten a las glándulas salivales mayores.

I. OBJETIVOS

General

Establecer la secuencia del desarrollo de glándulas salivales mayores (submandibular, sublingual y parótida) en un modelo experimental a las 24 horas, 3, 5, 10, 17 y 23 días posnatal.

Específicos

- Establecer las diferentes etapas en la formación de los conductos y correlacionarlas con el día de observación (1, 3, 5, 10, 17 y 23 días posnatal).
- Establecer los cambios morfológicos de las células adenómeras durante el desarrollo postnatal (1, 3, 5, 10, 17 y 23 días).

IV. MATERIALES Y MÉTODOS.

1. **Tipo de estudio:** Experimental, transversal, descriptivo.

2. VARIABLES

2.1. Variables independientes.

Género: Ordinal (hembras)

Edad: Nominal numérica (1,3,5,10,17 y 23 días)

Tipo de glándula (parótida, submandibular y sublingual)

2.2. Variables dependientes

Grado de desarrollo histológico de cada glándula salival, enfocándose en adenómeros y conductos: cualitativa, objetivo (etapas de diferenciación)

2.3. DEFINICIÓN DE VARIABLES

Género.	Hembras debido a que dentro de la camada son las que predominan, se tomo la decisión para evitar sesgos.
Edad.	Se toma en cuenta la edad posnatal en el que se sacrifica al modelo experimental como son 1, 3, 5, 10, 17 y 23 días después del nacimiento
Tipo de glándula	Glándulas salivales mayores como son Submandibular, sublingual y parótida.
Etapa 1: Formación del brote.	El ectomesénquima subyacente ejerce un efecto inductor sobre el epitelio bucal, que causa un hinchamiento focal y la formación de un pequeño brote.

Etapas 2: Brote Inicial.

El brote se invagina en el ectomesénquima subyacente y se une a la superficie bucal por un conducto, este conducto continuará para formar el conducto principal de la glándula y es visible como un hoyuelo leve sobre la superficie bucal donde la formación del lumen inicia.

Etapas 3: Seudoglandular.

El brote inicial sufre bifurcación para producir un racimo de ramas y yemas. La proliferación es alta en el epitelio y relativamente baja en el ectomesénquima en todas las etapas de desarrollo de la glándula, el epitelio crece y se ramifica repetidamente. Este proceso es denominado morfogénesis ramificante, estos brotes siguen bifurcándose produciendo una glándula multi-lobular.

Etapas 4: Canalicular.

Los cordones que al principio son sólidos desarrollan una luz en su interior, transformándose en conductos para permitir el acceso libre entre la saliva que produce el adenómero y la cavidad bucal. La canalización de los cordones epiteliales para formar los conductos se produce por degeneración de las células centrales del cordón.

Etapas 5: Brote terminal.

Los cordones desarrollan luz en su interior,

transformándose en conductos, mientras que los extremos distales se diferencian en acinos o unidades secretoras. Progresivamente se producen las diferenciaciones citológicas a nivel de las diferentes porciones de los conductos y de las unidades secretoras terminales. La diferenciación de la glándula sigue después del nacimiento con la diferenciación de los conductos granulares que terminan de diferenciarse hasta la pubertad.

3. CRITERIOS

3.1. Criterios de inclusión

- Ratas Wistar gestantes sanas
- Productos a término sanos

3.2. Criterios de exclusión

- Productos a término muertos
- Ratas madres que hayan enfermado o muerto en el período de gestación

4. METODOLOGÍA

El procedimiento que se llevo a cabo para obtener los objetivos son los siguientes:

1. Se aparearon las ratas Wistar hembras, adultas, sanas con un macho por rata, se observó la presencia del tapón vaginal, se esperó al nacimiento de los fetos, se dejaron desarrollar para su sacrificio en los días establecidos (Fig. 15).
2. Se sacrificaron tres ratas neonatas por medio de sobredosis a las primeras 24 horas de nacidas, y así sucesivamente a los 3, 5, 10, 17 y 23 días postnatales con el objetivo de establecer la secuencia de desarrollo de las glándulas y conductos salivales (Fig. 16).

3. Se realizó un corte en sentido transversal cercano a la entrada torácica caudal para conservar las estructuras del cuello donde se localizan las glándulas salivales y separar la cabeza del cuerpo.
4. La cabeza se fijó en paraformaldehído al 4% y se refrigeró a 4° C.
5. Se realizó la disección de las glándulas, la piel se retiró cuidadosamente de la parte ventral y lateral del cuello y la cabeza hasta el ángulo de la boca. También se removió la fascia.
6. Se disecó la glándula parótida que se encuentra caudal a la glándula lagrimal extraorbital y se sumergió en paraformaldehído al 4%, Después se disecó la glándula submandibular que se encuentra en la parte anterior y media del cuello ahí mismo se disecó la glándula sublingual que se encuentra estrechamente unida a la glándula submandibular y se fijaron también en paraformaldehído para conservar la morfología y la composición de las glándulas salivales (al momento en el que se disecaron los tejidos se estuvieron bañando constantemente en el paraformaldehído).
7. Se procesó la muestra de forma automatizada con los siguientes pasos: deshidratación, clarificación, emulsificación e inclusión en parafina. Fig.17
8. Se hicieron los cortes en el micrótopo, y se tiñeron con la tinción de rutina (H&E) y se montaron para la observación.
9. Se observaron al microscopio y se tomaron las fotomicrografías.
10. Se analizaron los resultados, y se estableció la etapa de desarrollo en base a las características histológicas.



Fig. 15 Ratas hembras adultas, sanas de 450 gramos de la cepa Wistar del criadero del Bioterio de la división de Estudios de Posgrado e Investigación de la Facultad de Odontología, UNAM.

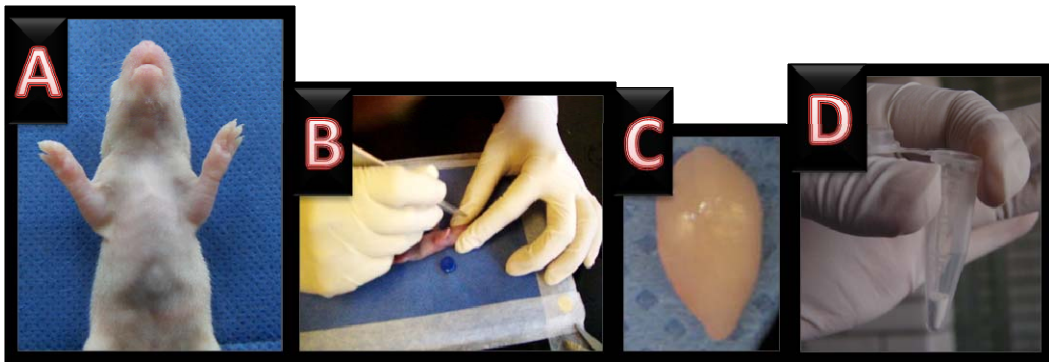


Fig. 16. A) Producto de 10 días de nacido, sano, preparado para realizar la disección de las Glándulas Salivales. B) Disección del tejido. C) Obtención del tejido glandular D) Fijación de la muestra en paraformaldehído.

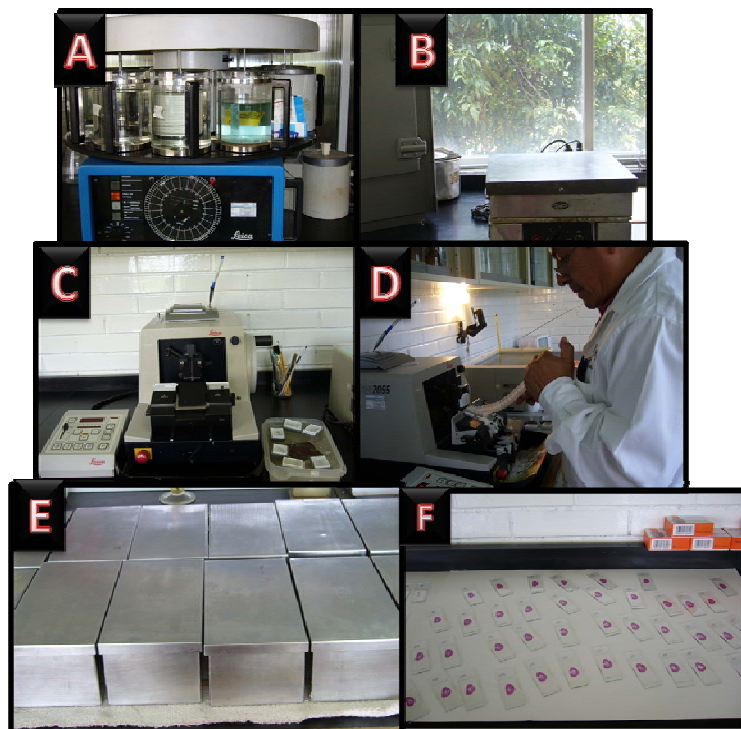


Fig.17 Procesamiento de la muestra A) Deshidratación, clarificación B) Inclusión en parafina C) Corte en micrótopo E) Tren de tinción H/E F) Montaje para la observación.

V. RESULTADOS

1. GLÁNDULA SUBMANDIBULAR

1.1. UN DÍA POSNATAL

La glándula submandibular en el producto a las 24 horas de nacido aún no termina su formación, se encuentran los conductos en proceso de diferenciación, con acumulación de moco. Las células de los conductos estriados se encontraron de forma cúbica con estriaciones. En tanto que la citodiferenciación de las células secretoras en adenómeros mucosos y serosos se encuentra en proceso de diferenciación.

La glándula submandibular se encuentra en **Etapa 3 Seudoglandular** (Fig.18, 19).

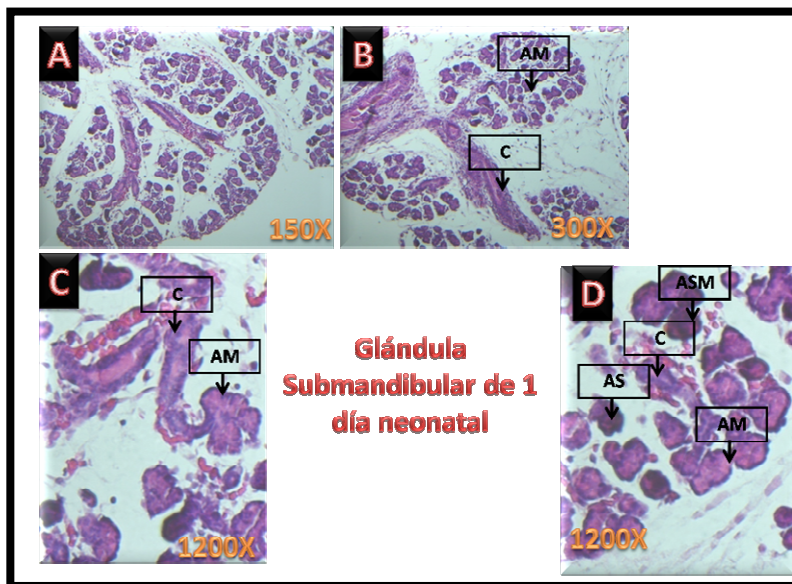


Fig. 18. Glándula submandibular a 1 día neonatal. A, B, C) En las fotomicrografías a diferentes aumentos A) 150 aumentos, B) 300 aumentos C) 1200 aumentos se observa el proceso de diferenciación de los conductos, acumulación de moco, células cúbicas en los conductos estriados y la citodiferenciación de las células secretoras en adenómeros mucosos y serosos.

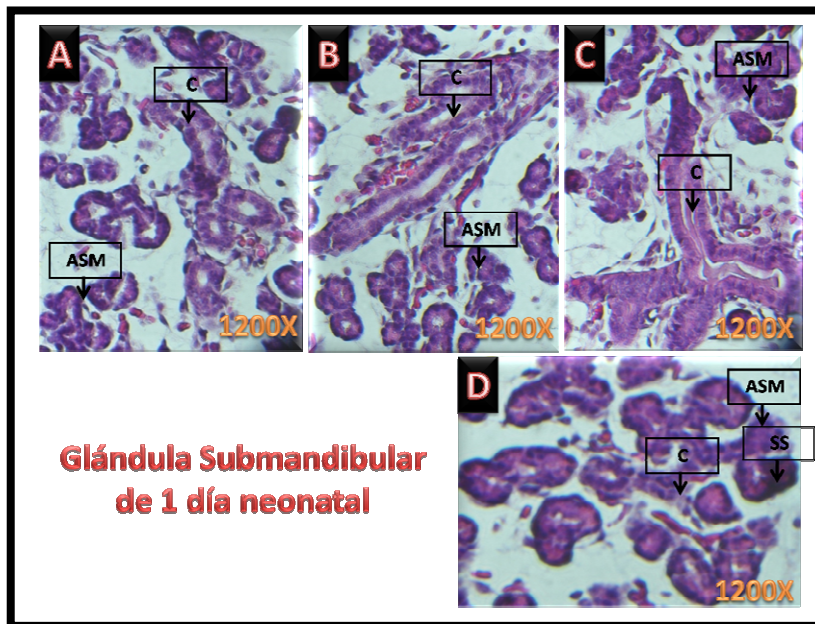


Fig. 19. Glándula submandibular de 1 día neonatal A, B y C) A 1200 aumentos los cortes histológicos nos permiten observar el desarrollo de la luz de los conductos (C) y la citodiferenciación de la porción secretora de la glándula. D) A 1200 aumentos se aprecia la etapa de citodiferenciación en conductos intercalares (C) y los adenómeros seromucosos (ASM).

1.2. TERCER DÍA POSNATAL.

En el tercer día se encontró mayor desarrollo de las estructuras adenómeras, así como diferenciación de células mioepiteliales, mostrando su núcleo delgado, fusiforme, citoplasma eosinófilo. La luz de los conductos se observaron bien definidos, las células de los conductos estriados de aspecto columnar, con estriaciones hacia la porción basal y con abundantes mitocondrias, el núcleo polarizado, lo que habla de un proceso más adelantado de diferenciación celular. Las células de los conductos intercalares de forma cuboidal, núcleo centrado, citoplasma eosinófilo. Otro tipo de conducto es el granuloso, con su núcleo central, citoplasma basófilo debido a la gran cantidad de gránulos basófilos, correspondiendo a la **Etapa 4: Canalicular** (Fig.20).

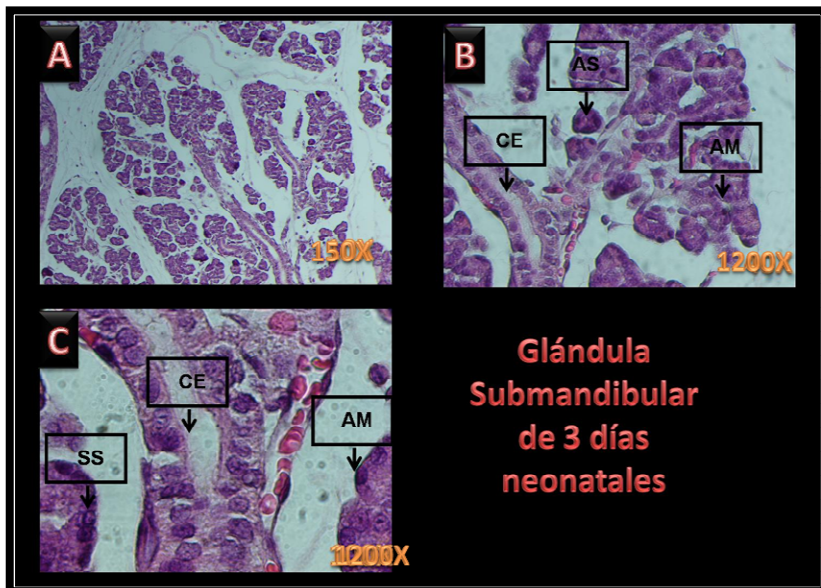


Fig.20 A y B) A 300 y 1200 aumentos muestran la arquitectura de los adenómeros mucosos (AM) y serosos (AS) predominando estos últimos, conductos estriados (CE) constituidos por células columnares estriadas. C) a 3000 aumentos se aprecia una semiluna serosa (SS) y un adenómero mucoso (AM) y la estructura de los conductos estriados (CE).

1.3. QUINTO DÍA POSNATAL.

En la glándula submandibular de 5 días neonatales, se encontró que la arquitectura glandular estaba compuesta de acinos seromucosos con predominio seroso, así como también se observó el conducto excretor bien desarrollado con células planas y cúbicas. Los adenómeros mucosos se encontraron rodeados de semilunas serosas. Los adenómeros serosos mostraron contorno bien definido, de forma esférica, con luz central muy pequeña, su citoplasma presentó fuerte basofilia y abundantes gránulos de cimógeno, se observaron células mioepiteliales de núcleo fusiforme, citoplasma eosinófilo rodeando a los adenómeros y conductos intercalares. Los conductos estriados se encontraron constituidos por células epiteliales columnares, con núcleos esféricos, centrales, en su porción basal la membrana tiene una serie de estriaciones perpendiculares encontrándose en la **Etapa 4: Canalicular** (Fig.21).

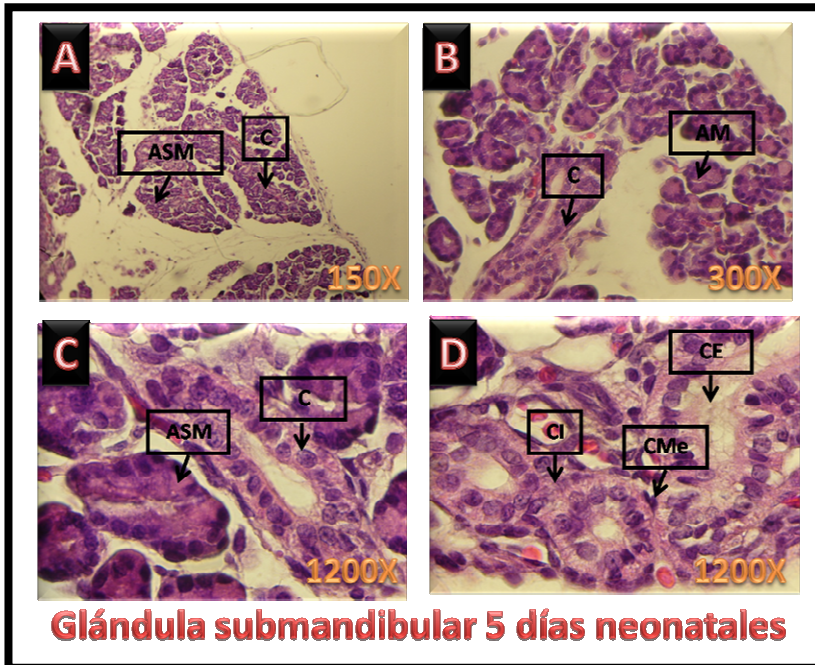


Fig. 21 A) A 150 aumentos y B) A 300 aumentos. La arquitectura está compuesta de adenómeros seromucosos (ASM) con predominio seroso y conducto excretor. C) A mayor aumento de 1200 se observan adenómeros mucosos (AM) con semilunas serosas (SS), adenómeros serosos (AS), células mioepiteliales. D) A 1200 Se observan los conductos estriados (CE) con células epiteliales columnares y núcleos esféricos, centrales con estriaciones basales. También se observa el conducto excretor (CEx).

1.4. DÉCIMO DÍA POSNATAL Etapa 5: Brote terminal.

Las células de los conductos estriados mostraron abundantes mitocondrias. Mayor desarrollo ductal y de los adenómeros, así como, mayor cantidad de estructuras tubulo-acinares, la luz de los conductos bien definidos con presencia de secreción. Lo que indica que existe morfo-diferenciación celular de las glándulas salivales (Fig. 22).

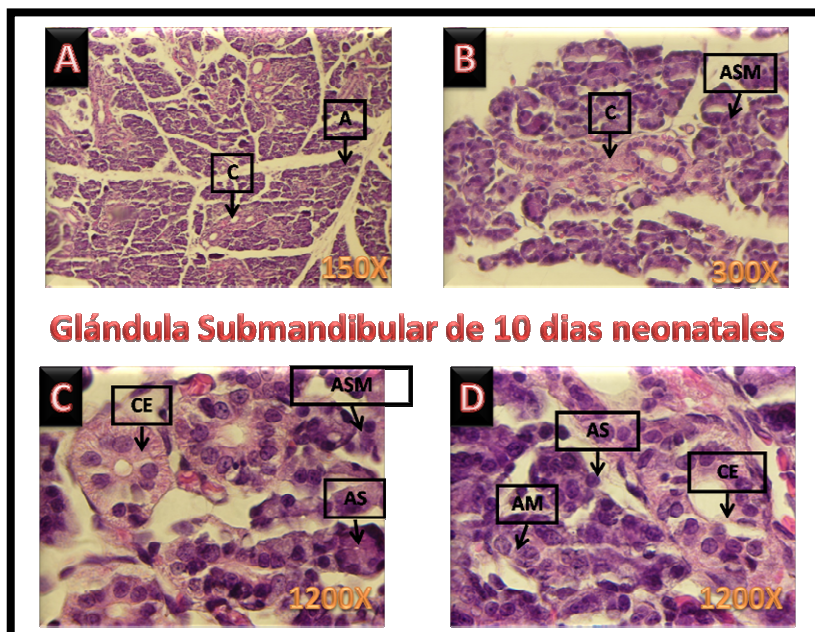


Fig. 22 A y B) A 150 y 300 aumentos se observa la arquitectura seromucosa de la glándula con predominio seroso y mayor número de acinos. C) A mayor aumento de 1200 los conductos estriados están revestidos por epitelio cilíndrico simple con estriaciones basales y núcleos esféricos centrales. D) A 1200 aumentos los conductos excretores formados por epitelio cilíndrico simple, con pocas estriaciones basales que gradualmente desaparecen conforme alcanzan la cavidad bucal.

1.5. DÍAS 17 y 23 POSNATAL. Etapa 5: Brote terminal.

Los tejidos glandulares se encontraron totalmente diferenciados, el estroma fue laxo en algunos sitios y denso rodeando las estructuras adenoméricas (Figs. 23 y 24).

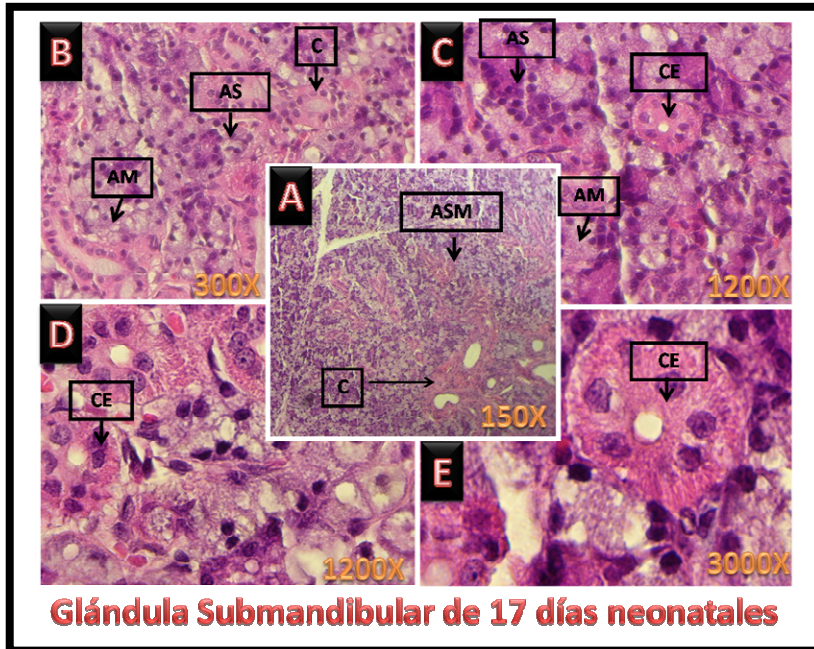


Fig. 23 En A) en la vista panorámica a 150 aumentos se aprecia la abundante cantidad de adenómeros y estructuras ductales. B) A 300 aumentos y C) A 1200 aumentos muestran los adenómeros mixtos y los conductos intercalares, estriados y excretores. (C) D) A 1200 aumentos muestran las semilunas serosas y algunos conductos estriados. E) en mayor aumento a 3000 se observa un conducto estriado que muestra numerosas estriaciones con núcleos esféricos centrales.

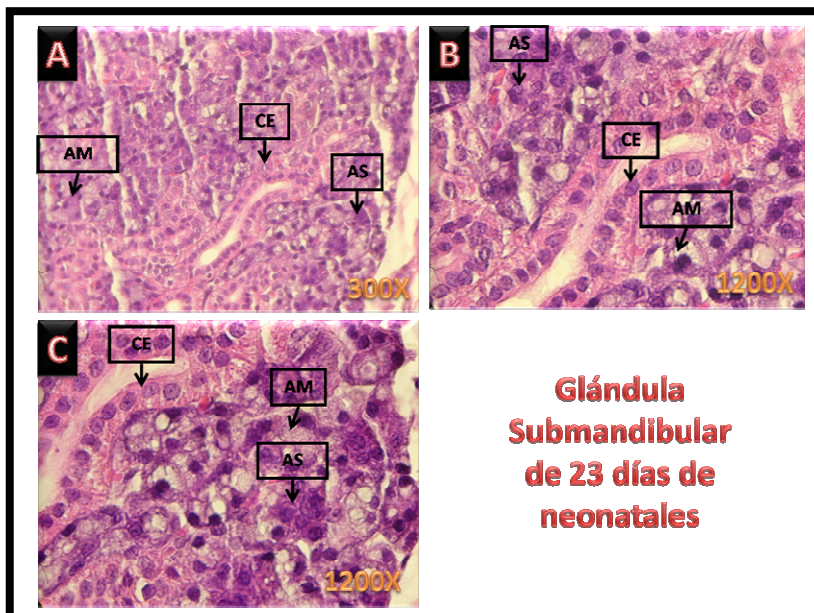


Fig. 24 Glándula submandibular de 23 días neonatales .A) A 300 aumentos y B) A 1200 aumentos se observa la arquitectura de la glándula compuesta de adenómeros mixtos con predominio seroso. C) A 1200 aumentos los conductos excretores están revestidos por epitelio cilíndrico simple de citoplasma eosinofilo y pocas estriaciones basales que gradualmente desaparecen.

2. GLÁNDULA SUBLINGUAL.

2.1. UN DÍA POSNATAL Etapa 3: Seudoglandular

La glándula sublingual de 1 día neonatal presentó un desarrollo biológico correspondiente a la tercera etapa, los adenómeros mucosos se encontraron en mayor número que los adenómeros serosos, así como también se encontraron semilunas serosas alrededor de los adenómeros mucosos, estos últimos su citoplasma fue eosinófilo claro, con vacuolas mucosas y células piramidales de núcleo excéntrico, esférico. Las células serosas con citoplasma basófilo intenso, finamente granular correspondiendo a gránulos de cimógeno, ambos tipos celulares se encuentran rodeados por células mioepiteliales inmersas en un estroma laxo. Los conductos en desarrollo y diferenciación celular (Figs.25, 26 y 27)

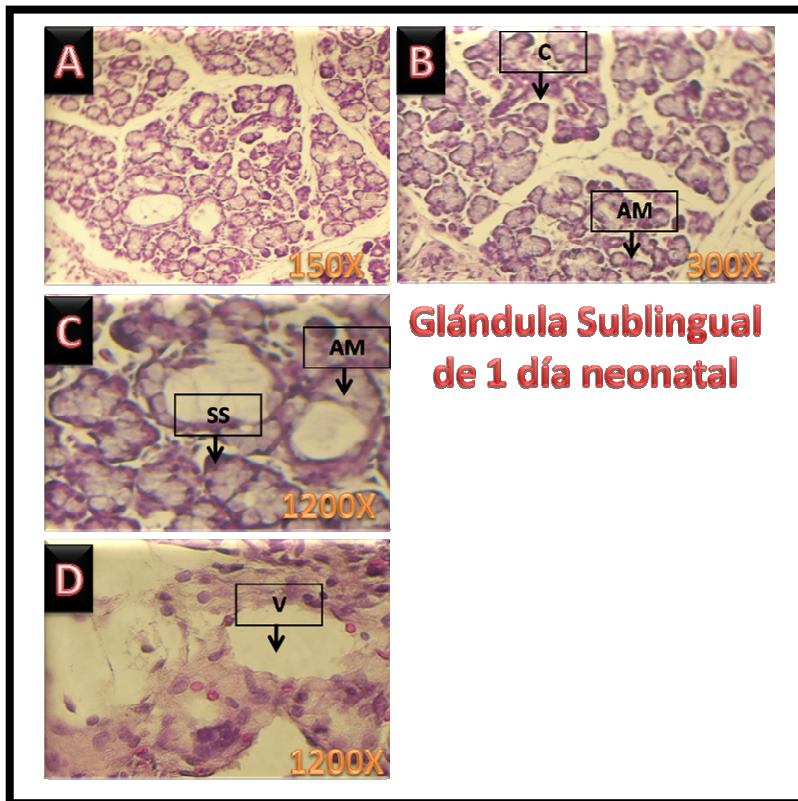


Fig. 25 A y B) Aumentos a 150 y 300 en donde se observan los adenómeros mucosos (AM), las semilunas serosas (SS) y los conductos (C) en desarrollo y diferenciación celular C) A 1200 Se puede comparar el nivel de citodiferenciación entre los adenómeros mucosos (AM), en la porción central se encuentra un acino con abundantes vacuolas (V) de moco, y semilunas serosas (SS). D) a 1200 se aprecia las vacuolas (V) mucosas, las células epiteliales en proceso de diferenciación mucosa y los conductos.

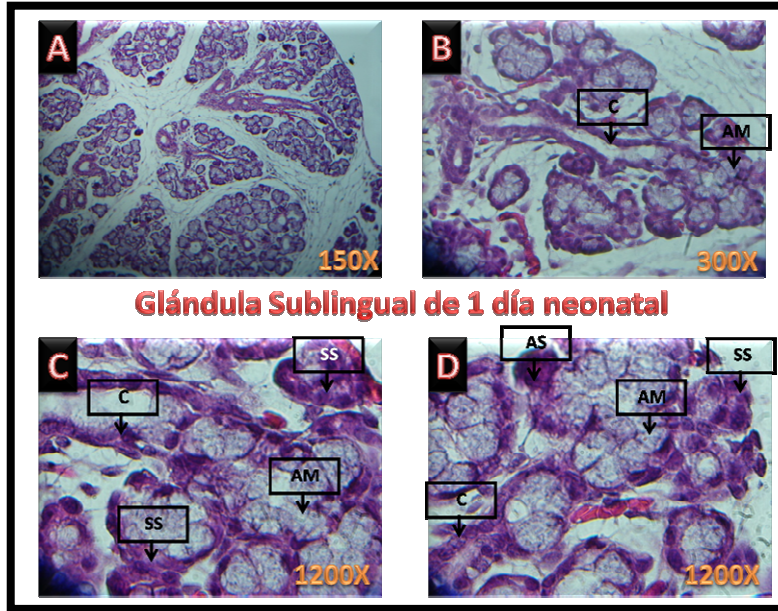


Fig. 26 A y B) a 150 y 300 aumentos Estas fotomicrografías muestran la etapa de citodiferenciación donde se observa la diferenciación citológica a nivel de las diferentes porciones de los conductos (C) con formación de la luz y escaso moco en su interior y de las unidades secretoras (AM y AS). C y D) a 1200 Se observa el predominio de adenómeros mucosos (AM) y la presencia de semilunas serosas (SS), el citoplasma de los adenómeros mucosos aparece pálido, con una leve basofilia, se observan vesículas cargadas de mucina y células mioepiteliales.

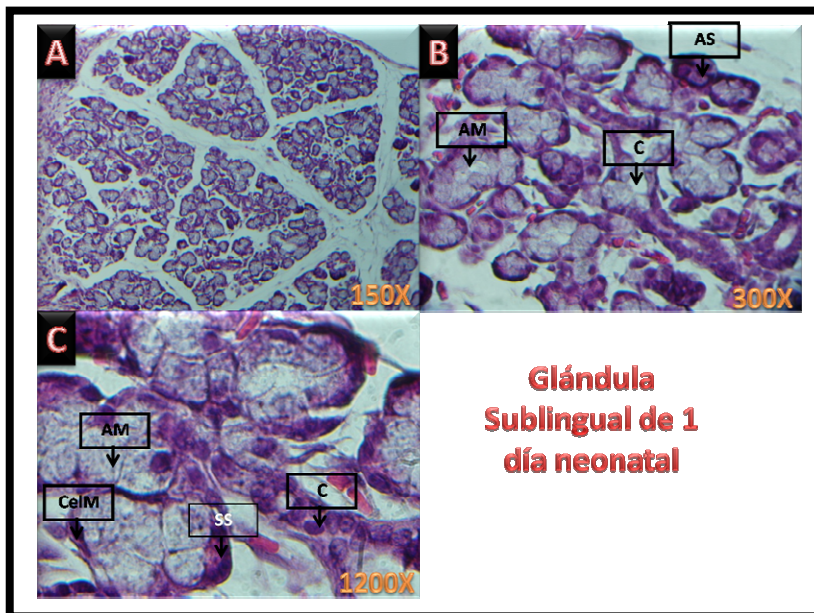


Fig. 27 A y B) Se observa el predominio de adenómeros mucosos (AM) en el aumento de 150 y 300 los núcleos de los acinos aparecen aplanados y comprimidos en la cara basal de las células; el citoplasma aparece pálido y el comienzo de la formación de la luz central del conducto (C). C) Aumento a 1200 se observan células mioepiteliales (CelM) que se encuentran envolviendo al adenómero, y a las semilunas serosas (SS)

2.2. TERCER DÍA POSNATAL Etapa 4: Canalicular

La glándula sublingual a los días 3 neonatales se observo con mayor desarrollo de los conductos y también de los adenómeros mucosos, al igual que las semilunas serosas alrededor de los adenómeros mucosos con la presencia de abundantes vacuolas mucosas, de color basófilo tenue. Las células mioepiteliales que revisten a las células secretoras y a los conductos intercalares son de

abundante citoplasma y núcleo fusiforme, el estroma laxo se encontró conformando las características estructurales de los acinos. (Figs. 28 y 29).

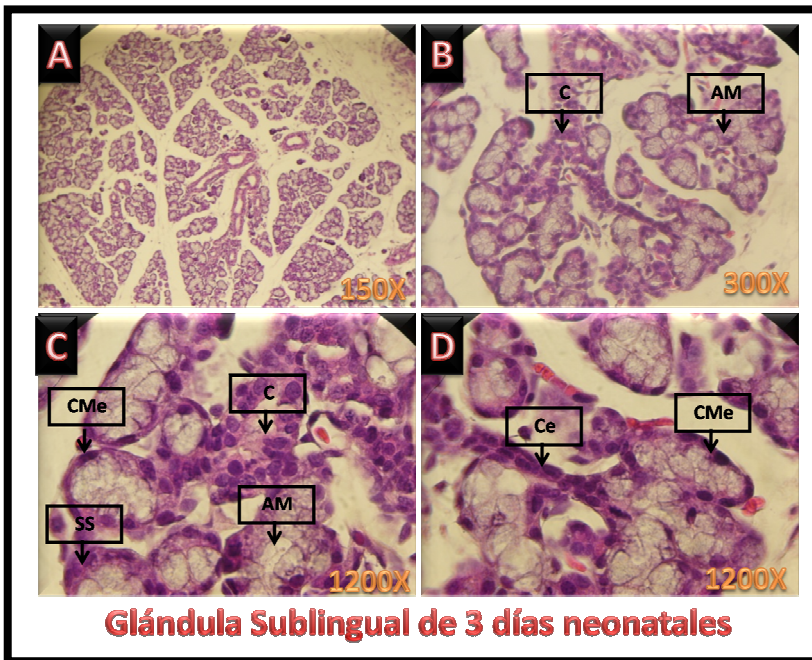


Fig. 28 A) Imagen histológica a 150 en donde se observa el desarrollo de los conductos (C) y de los adenómeros seromucosos (ASM). B) en la fotografía microscópica se aprecian las semilunas serosas (SS) alrededor de los adenómeros mucosos (AM) (300), C) a mayor aumento (1200X) se aprecia el detalle de las células mucosas con la presencia de abundantes vacuolas mucosas.

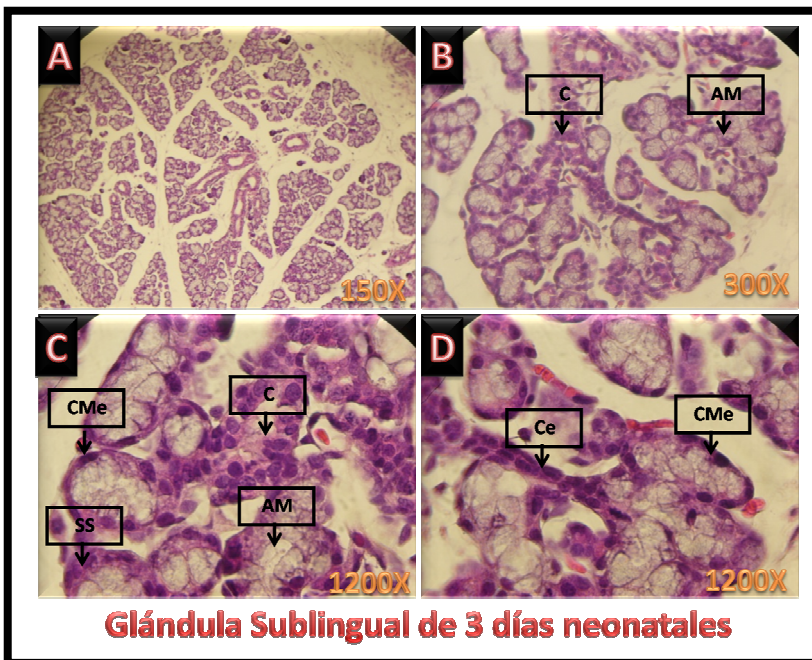


Fig. 29 Glándula sublingual de 3 días neonatal s. A) a un aumento menor de 150 se aprecia la arquitectura de la glándula diferenciada. B) A 300 los adenómeros mucosos (AM) contienen vacuolas mucosas, a mayor aumento de 1200 C y D) se aprecian las células mioepiteliales (ME) circundando los adenómeros, así como las semilunas serosas (SS) y la estrechez del conducto estriado.

2.3. QUINTO DÍA POSNATAL. Etapa 4: Canalicular

La glándula sublingual a los 5 días neonatales presentó la arquitectura de la glándula tubulo-acinar, compuesta principalmente por adenómeros mucosos (AM), escasas semilunas serosas. Los conductos estriados presentan células columnares con estrías en la parte basal, núcleo esférico y central, hacia la luz se encontraron vacuolas de mucina y células descamadas. Los adenómeros mucosos (AM) se encontraron cargados de vesículas de mucina. Las células mioepiteliales estaban rodeando a los adenómeros mucosos, serosos y a los conductos intercalares (Fig. 30).

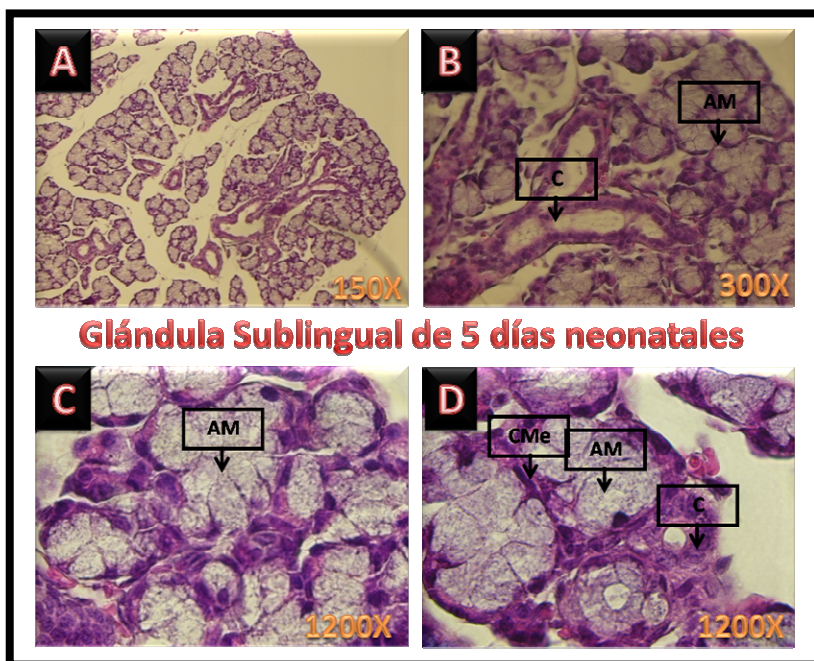


Fig. 30 A y B) A 150 y 300 aumentos Se observa la arquitectura de la glándula compuesta por adenómeros mucosos (AM) y la presencia de un conducto (C) excretor. C y D) A mayor aumento de 1200 se observan los adenómeros mucosos (AM) cargados de vesículas que contienen mucina. Las células mioepiteliales rodean los adenómeros mucosos (CeM).

2.3. DÉCIMO DÍA POSNATAL.

La glándula sublingual a los 10 días posnatales presenta predominio de adenómeros mucosos con semilunas serosas. Los adenómeros mucosos se encuentran bien diferenciados conteniendo abundantes vesículas de mucinogeno, lo que provoca desplazamiento del núcleo dando el efecto de estar aplanado. Las semilunas serosas se encuentran bien definidas, teñidas con H&E se ven basófilas con finos gránulos de cimógeno en todo el citoplasma celular, sus núcleos se apreciaron esférico bien delimitados, basófilos. Las células mioepiteliales que

rodean a ambos tipos de adenómeros se encuentran en forma fusiforme. Los conductos estriados poseen epitelio simple columnar con núcleos centrales y estriaciones en la porción basal de su membrana (Fig. 31).

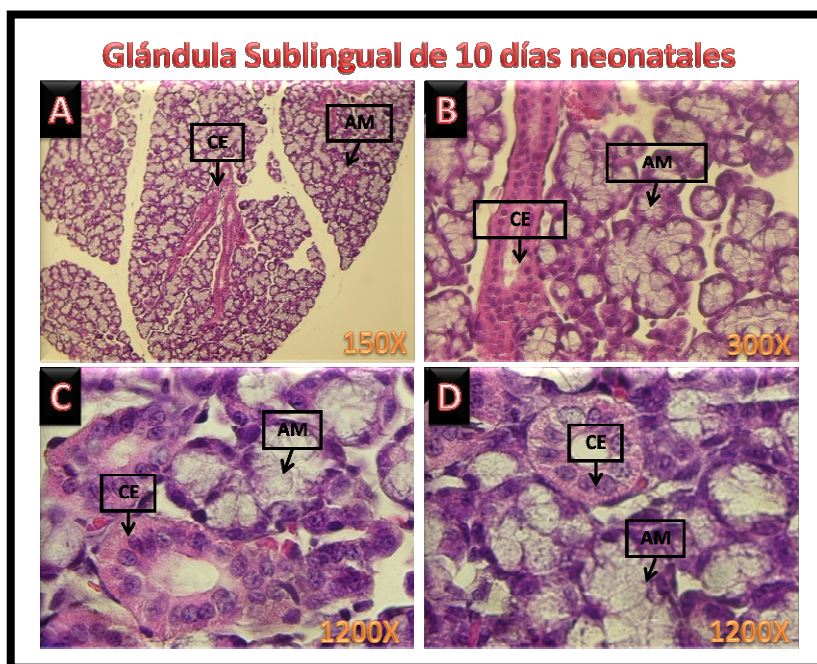


Fig. 31 Glándula sublingual de 10 días posnatales. A y B) A 150 y 300 aumentos se puede observar el predominio de adenómeros mucosos (AM) algunos de ellos poseen semilunas serosas (SS) C y D) A mayor aumento de 1200 se observan los adenómeros mucosos cargados de vesículas de mucinógeno. Algunos adenómeros son mixtos ya que poseen semilunas serosas. Los conductos estriados (CE) poseen un epitelio simple columnar con núcleos centrales y estriaciones.

2.4. DÍAS 17 Y 23 POSNATALES. Etapa 5: Brote terminal

Las glándulas sublinguales de 17 y 23 días posnatales mostraron en su arquitectura cito y morfodiferenciación tanto en adenómeros como en los conductos. Se encontró predominio mucoso, con mayor cantidad de adenómeros mucosos, teñidos con H&E el citoplasma de las células adenoméricas es basófilo claro con núcleos rechazados a la periferia, aplanados, con menor cantidad de semilunas serosas que a los 10 días, esto habla que el proceso de morfo y citodiferenciación concluye a los 23 días posnatales en el caso de la rata. Los conductos excretores están bien diferenciados constituidos por células epiteliales planas en la emergencia del conducto y células cúbicas en la cercanía de con los conductos estriados. Los conductos estriados se encontraron formados por células columnares, de citoplasma eosinófilo, con invaginaciones de la membrana en la porción basal. (Fig.32 y 33).

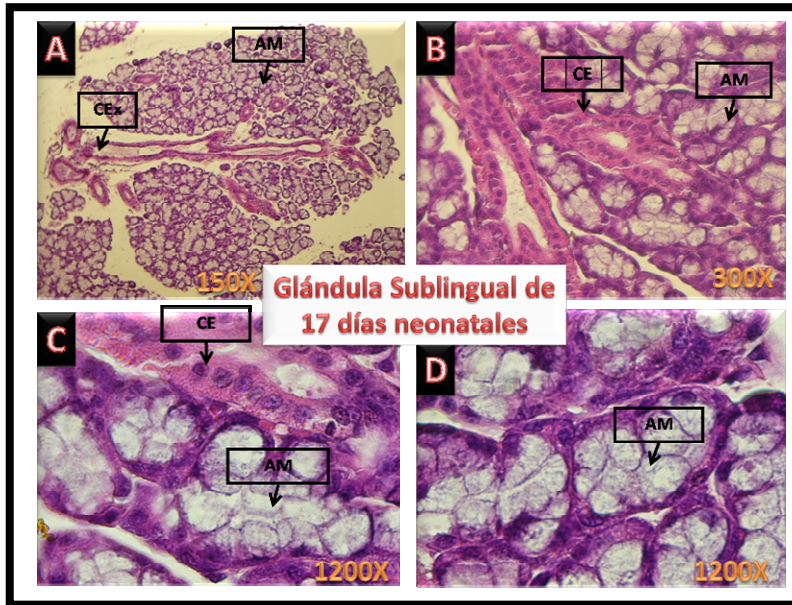


Fig.32 Glándula sublingual de 17 días A y B) A 150 y 300 muestra la arquitectura de la glándula por el tipo de adenómeros y la secreción que producen son glándulas mixtas mucoserosas. Presenta un predominio neto de los componentes mucosos. C y D) a mayor aumento de 1200 se observa que algunos adenómeros mucosos presentan semilunas serosas. Se puede distinguir un conducto excretor.

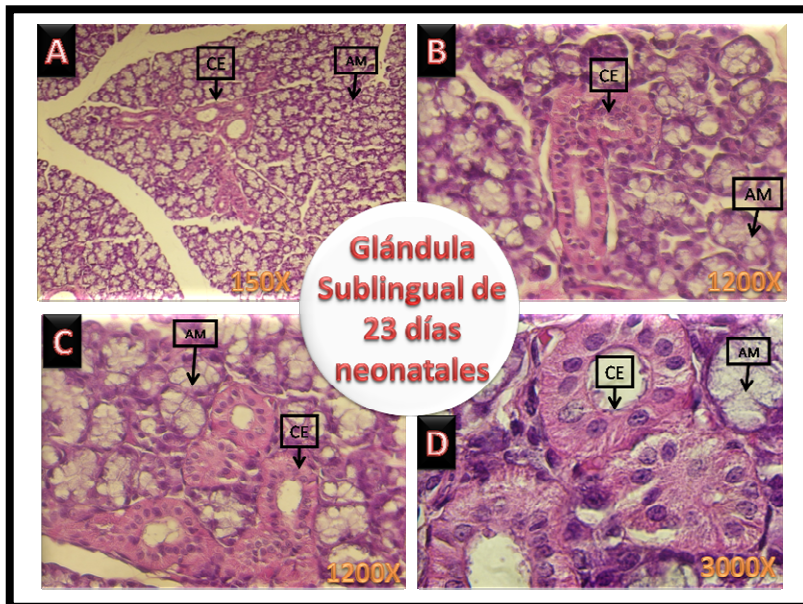


Fig.33 A y B) A 150 y 300 se observa el predominio mucoso y la diferenciación de los conductos C y D) El epitelio cuboidal de los conductos excretores. En el aumento de 3000 el conducto estriado se observan las estriaciones basales y los núcleos esféricos centrales.

3. GLÁNDULA PARÓTIDA.

3.1. UN DÍA POSNATAL. Etapa pseudoglandular

La glándula parótida a 1 día de nacimiento se encontró con los adenómeros serosos rudimentarios, así como sus conductos glandulares. Los adenómeros serosos se observaron en etapa de citodiferenciación, proliferación y desarrollo, los conductos intercalares estaban constituidos por células cúbicas, con núcleo central, con una relación de 1:1 con el citoplasma e hipercromáticos; en tanto que los conductos estriados, se encontraron conformados por células columnares con escasas invaginaciones citoplasmáticas en porción basal, lo que permite establecer que estaban en proceso de morfodiferenciación. Los adenómeros serosos presentaron abundantes gránulos de cimógeno lo que denota diferenciación celular. Las células mioepiteliales mostraban núcleo grande, basófilo, en forma de cesta y escaso citoplasma alrededor de los adenómeros y de los conductos.

La glándula en general se observó en etapa de ramificación y formación de lóbulos acinares (Figs. 34,35 y 36).

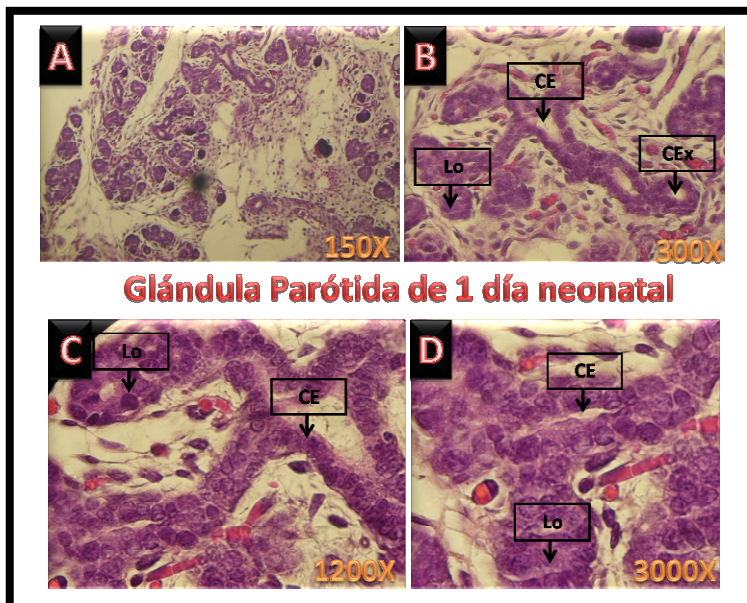


Fig. 34 A y B) A 150 y 300x El corte revela la etapa de ramificación, con aparente canalización de los conductos y la formación de lóbulos (Lo). C) A 1200 se aprecia la forma cuboidal de las células del conducto estriado (CE) en etapa de morfodiferenciación. D) a 3000x se observa con más detalle la morfología de los conductos con moco en su luz y el principio de la etapa de canalización de ellos y la morfología de los lóbulos (Lo).

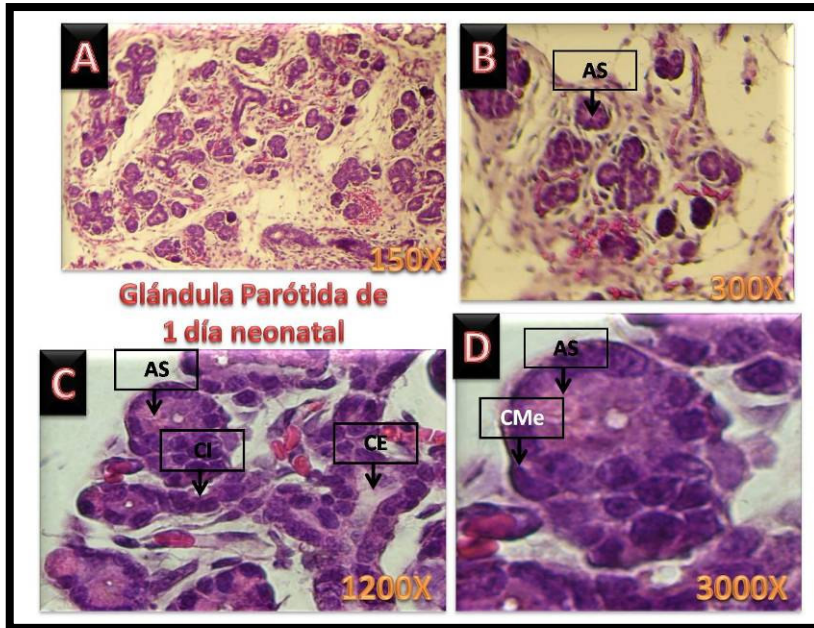


Fig. 35. Glándula Parótida de 1 día neonatal A) 150 se aprecian los acinos serosos rudimentarios, así como conductos glandulares. B) a 300 los acinos serosos (AS) se observan en etapa de citodiferenciación y desarrollo. C) a 1200 los conductos intercalares (CI) y estriados (CE) se encuentran en proceso de morfodiferenciación D) A 3000 en el acino seroso se aprecian abundantes gránulos de cimógeno lo que da un aspecto de basofilia y las células mioepiteliales (CMe) con núcleo grande basófilo y escaso citoplasma alrededor del acino.

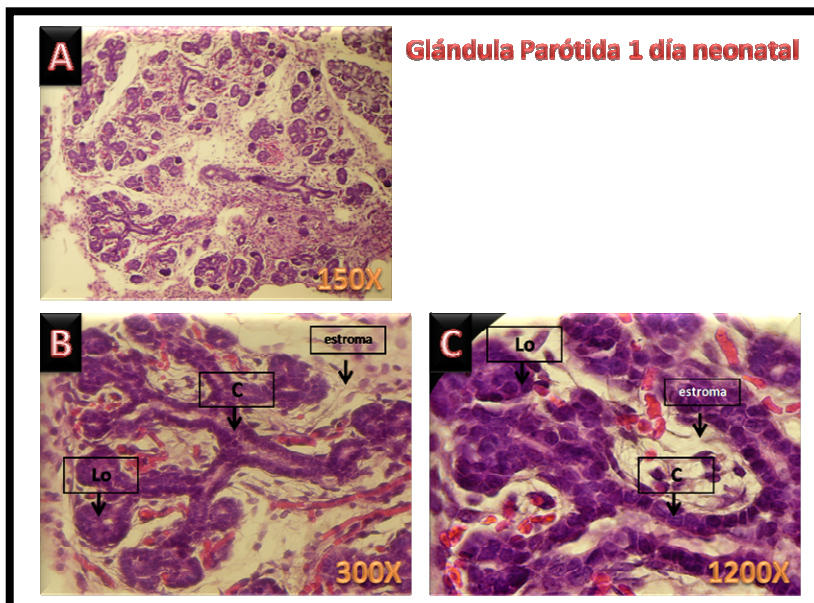


Fig. 36 Glándula Parótida de 1 día neonatal A) 150 se observa el escaso desarrollo de las estructuras ductales en etapa de ramificación y en su extremo terminal la formación de lóbulos (Lo). B) A 300 el conducto (C) está en vías de formar su luz, también se en la luz de los conductos (C). C) A mayor aumento de 1200 se aprecia con mejor detalle la presencia de células en la luz de los conductos estriado e intercalar. El estroma es denso y bien vascularizado.

3.2. TERCER DÍA POSNATAL. Etapa 4: Canalicular

La glándula Parótida a los 3 días neonatales presentó su arquitectura glandular con patrones de morfodiferenciación, en la que se presentaron los lóbulos acinares serosos pequeños, las células de forma piramidal con escaso citoplasma basófilo (relación de 2:1), la distribución de los conductos estriados y excretorios,

así como los acinos serosos se encuentran en etapa de pseudoglandular, la ramificación de los conductos y la disposición acinar. Las células serosas en su citoplasma presentaron abundantes gránulos de zimógeno distribuidos en toda la superficie, el núcleo esférico, localizado cerca de la cara basal de la célula acinar (Figs. 37 y 38).

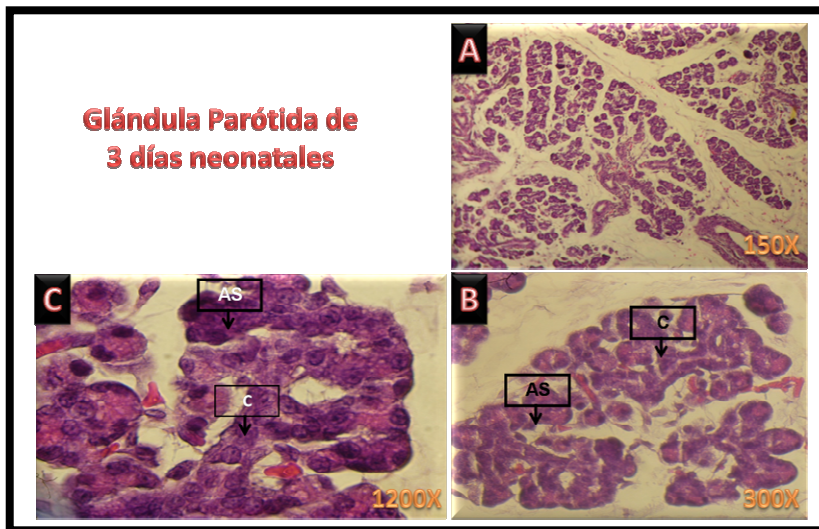


Fig. 37 A) A 150 Se observa la arquitectura glandular, la distribución de los conductos estriados (Ce) y excretores (Cex), así como los acinos serosos (AS). B) 300 Se observa la ramificación de los conductos y la disposición acinar. C) A 1200x Las células serosas (AS) presentan abundantes gránulos de zimógeno.

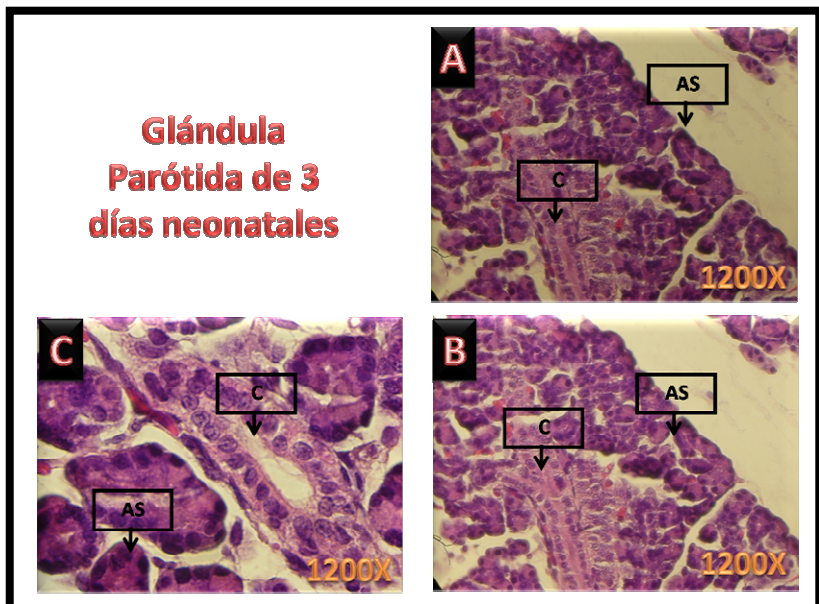


Fig. 38 A y B) A 1200x Se observan acinos serosos (AS) y conductos intralobulillares (C). C) a mayor aumento se observan los acinos serosos (AS) presentan un contorno redondo y una luz central muy pequeña. Los núcleos se observan esféricos y están ubicados en el tercio basal, el citoplasma muestra una fuerte basofilia, también se puede observar el conducto estriado y el excreto-secretor (C).

3.3. QUINTO DÍA POSNATAL. Etapa 4: Canalicular

Los acinos serosos en la parótida se encuentran con abundantes gránulos de cimógeno, desarrollo de conductos intercalares con presencia de moco en su interior, aparentemente se encuentran células en el lumen ductal, así como en los conductos estriados que semejan obliteración de los ductos, se encontró un mayor número de células acinares. Alrededor de los acinos se observó la presencia de las células mioepiteliales bien definidas en su contorno, los núcleos fusiformes y curvos intensamente basófilos (Fig. 39).

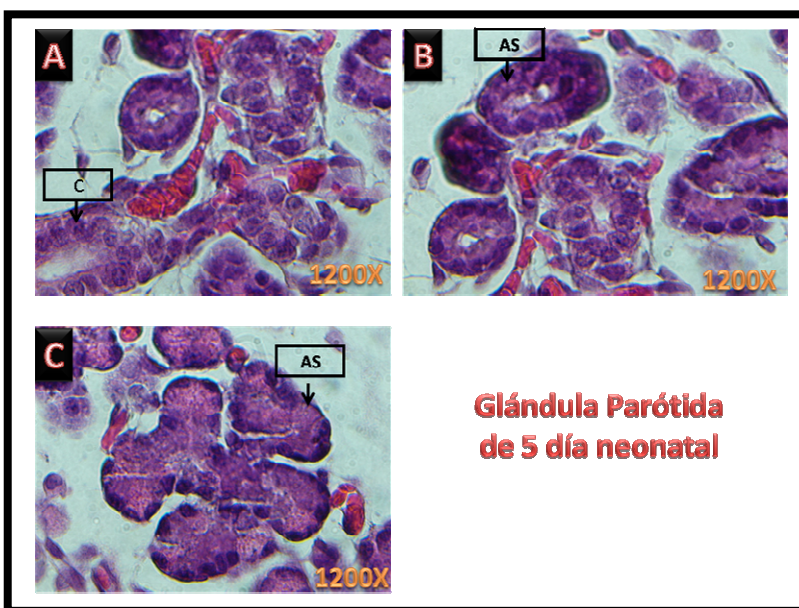


Fig. 39 A, B y C) A 1200x se puede observar los acinos serosos con núcleo esférico en el tercio basal, se pueden observar abundantes gránulos de cimógeno. Alrededor de los acinos se puede observar la presencia de células mioepiteliales

3.4. DÉCIMO DÍA POSNATAL. Etapa 4: Canalicular

A partir de los 10 días posnatales se encontró mayor desarrollo del tejido glandular, los acinos serosos bien delimitados por bandas finas de tejido conjuntivo que contornea a los acinos, las células mostraron citoplasma abundante en una relación de 3:1, basófilo, granular fino por la presencia de los gránulos de cimógeno, con núcleo localizado cerca de la porción basal, esferoidal bien definido. La estructura ductal se logró diferenciar entre los intercalares, estriados y excretores. Los conductos intercalares estaban formados por células cuboidales, de núcleo esferoidal centrado, en tanto que los conductos estriados se conformaron por células columnares de citoplasma eosinófilo, núcleo cercano a

las estriaciones de la porción basal finamente granular por la abundante cantidad de mitocondrias presentes en el sitio (Fig. 40).

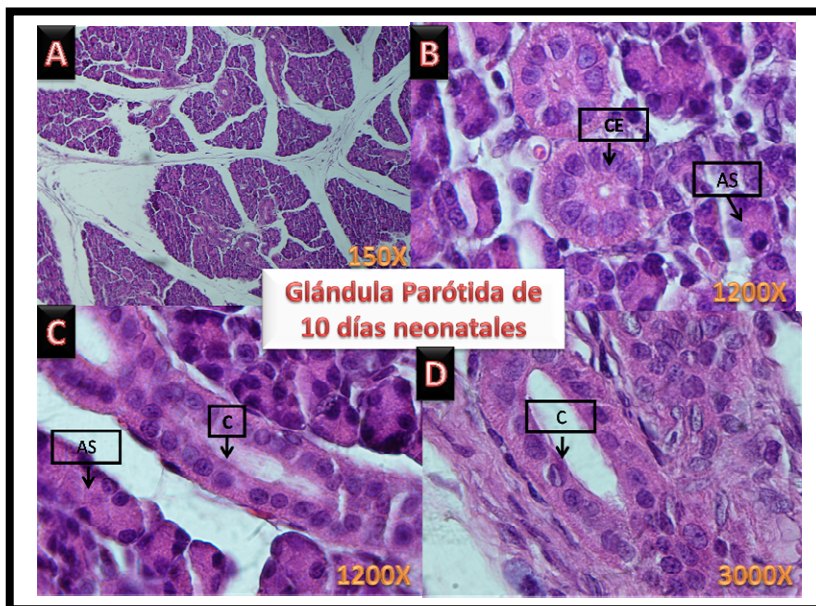


Fig. 40 A) a 150 Se encontró mayor desarrollo del tejido glandular, el tejido conectivo divide al parénquima glandular en lóbulos y lobulillos B y C) a 1200 los acinos muestran citoplasma abundante basófilo con la presencia de gránulos de cimógeno. Se puede observar la citodiferenciación de los conductos intercalares, estriados y excretores. D) a 3000 se puede observar un conducto excretor con epitelio cilíndrico simple, con citoplasma eosinófilo con pocas estriaciones basales.

3.5. DÍAS 17 Y 23 POSNATALES. Etapa 5: Brote terminal

La glándula parótida a los 17 y 23 días neonatales presentaron a los acinos serosos bien desarrollados formados por células piramidales, de citoplasma abundante, los conductos intralobulillares bien desarrollados. Los acinos serosos con gran cantidad de gránulos de cimógeno, los conductos estriados se encuentran formados por epitelio simple columnar con estriaciones basales y los conductos excretores por epitelio cuboidal (Fig.41 y 42).

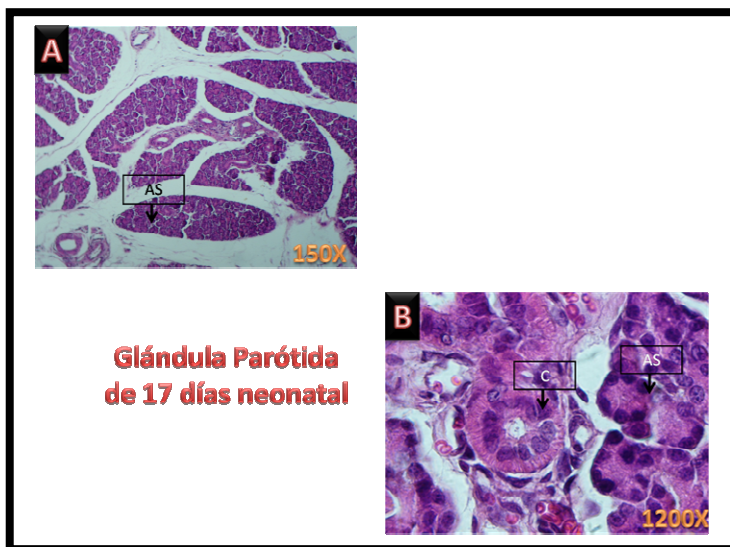


Fig.41 A y B) a 150x y 1200 aumentos se puede observar la típica característica de los acinos serosos (AS) con células piramidales y núcleos esféricos, cuyo citoplasma contiene numerosas vesículas de cimógeno, se observa un conducto estriado formado por epitelio simple columnar con estriaciones basales.

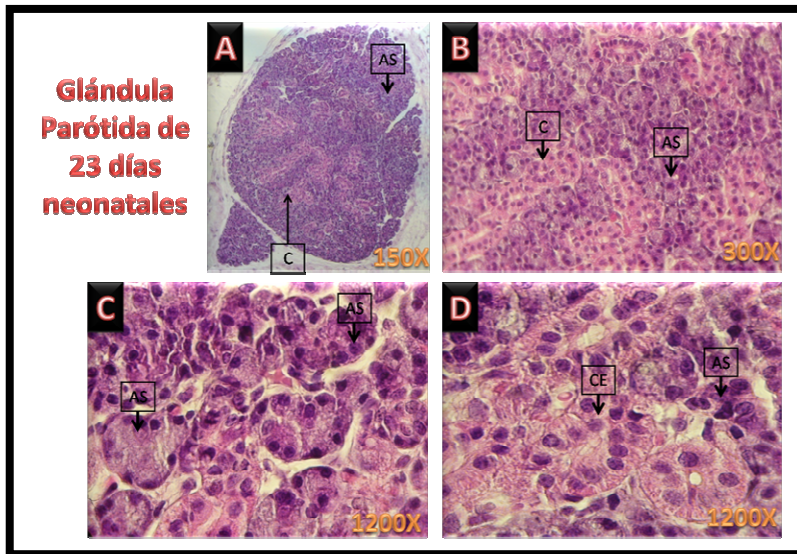


Fig.42 A y B) A aumentos de 150 y 300 Se puede observar el predominio de los acinos serosos (AS) C y D) A 1200 los acinos serosos tienen numerosas vesículas de cimógeno los conductos estriados con epitelio simple columnar con estriaciones basales y conductos excretores que tienen epitelio cuboidal.

VI. DISCUSION

Estudios previos han demostrado que el primordio de las glándulas salivales aparece al día 14, pero estos estudios no se han enfocado en seguir su secuencia de desarrollo después del nacimiento.

Proctor Gordon B. y sus colaboradores en el 2006 realizaron una revisión de los resultados obtenidos en otros estudios, afirmando que el sistema nervioso se va extendiendo por el estroma glandular en desarrollo y tiene un papel importante en la diferenciación funcional del parénquima salival ya que regula el crecimiento. La privación de los estímulos nerviosos simpáticos en la glándula submandibular mediante la extirpación del ganglio cervical superior o la administración de agentes bloqueadores adrenérgicos, da como consecuencia disminución importante en el peso glandular. Así como también desempeña un papel importante en la regeneración de la glándula salival después de la ligación del conducto.³⁹

Patel Vaishali N. y sus colaboradores en el 2006 realizaron una revisión sobre el estudio del desarrollo de la glándula submandibular de un ratón en un modelo “*in vivo*”, ya que el desarrollo de las glándulas salivales involucra la interacción epitelio-ectomesénquima, proliferación, diferenciación, migración, apoptosis como se encontró en este estudio lo que concuerda con los resultados obtenidos en los primeros diez días de desarrollo. Las células del endotelio, las células neuronales y los factores de crecimiento epidérmico y de fibroblastos son importantes en el desarrollo glandular lo que sería importante establecer en estudios futuros para determinar conforme al desarrollo de la glándula el incremento o la disminución de los mismos. Enfocándose específicamente en la etapa de morfogénesis ramificante, proceso esencial en el desarrollo de diferentes órganos como las glándulas salivales, hígado, riñón y glándulas mamarias. Esta etapa da una valiosa herramienta a la investigación de los mecanismos moleculares que regulan la interacción epitelio-ectomesénquima.

Estudios tempranos de la glándula submandibular muestran que la matriz extracelular proporciona señales reguladoras para la proliferación, diferenciación y morfogénesis celular del brote glandular.

El laboratorio Grobstein's demostró que la actividad colagenolítica selectiva en ciertos lugares de la interfase epitelio-ectomesénquima es importante para la morfogénesis. Así como la síntesis de colágeno tipo I, III y IV es importante para la estabilización de la morfogénesis ramificante¹⁵.

La cascada de transformaciones que ocurre en el parénquima de las glándulas salivales en desarrollo está regulada por una variedad de factores de crecimiento liberados por el ectomesénquima, cuyos receptores se encuentran en la membrana plasmática de las células epiteliales. Puede suponerse que al igual que ocurre en otros tejidos fetales, la recepción del factor de crecimiento epidérmico FCE es crucial para el desarrollo y la diferenciación de los órganos glandulares.

El factor de crecimiento de los fibroblastos y su receptor tienen un papel importante ya que da señales reguladoras para la proliferación, migración y diferenciación de la morfogénesis ramificante.¹⁵

Tucker A.S. en el 2007 Realizó una revisión de los resultados de diferentes estudios que han demostrado que el desarrollo y la diferenciación fetal de las glándulas salivales está regulada por interacciones epitelio-ectomesénquima, ya que indican que el potencial genético inductor del desarrollo de las glándulas salivales se encuentra en el ectomesénquima del estomodeo. En estos experimentos se ha observado que cuando este tejido embrionario se trasplanta debajo de un epitelio de otra región del cuerpo, también induce la formación de glándulas salivales. Por el contrario si el epitelio del estomodeo destinado a formar glándulas salivales se asocia con mesénquima de otras regiones del organismo, las glándulas no se desarrollan.¹⁴

Cutler L. S. en 1990 Realizo un estudio *"in Vitro"* de la glándula submandibular de la rata de 16 días para conocer el papel que desempeña la lamina y el colágeno tipo IV en la morfogénesis y citodiferenciación de las glándulas salivales. La glándula fue colocada en un medio de cultivo que tenía anticuerpos monoclonales y policlonales, condroitin sulfato, laminina, colágeno tipo IV y se mantuvieron a 37°C por 120 horas después fueron fijadas en glutaraldehído las muestras fueron incluidas en resinas y fueron teñidas con tetróxido de osmio y observadas en el microscopio electrónico. Los resultados obtenidos muestran que la laminina juega un papel importante en el control de la morfogénesis ramificante, pero no participa en la citodiferenciación de la unidad secretora. En cuanto al colágeno tipo IV se demostró que es importante para la morfogénesis ramificante así como la citodiferenciación de las unidades secretoras terminales. Por lo que Cutler concluye que existen diferentes moléculas que regulan el proceso de morfogénesis ramificante como colágeno tipo I, III, IV, condroitin sulfato, proteoglucanos, laminina y otros componentes de la matriz extracelular. Pero solamente el Colágeno tipo IV tiene la función de de inducir la citodiferenciación de las unidades secretoras.¹⁶

Wolff M.S y sus colaboradores en el 2002, realizaron un estudio del desarrollo de las glándulas sublinguales de ratas wistar para ser observadas por microscopio electrónico. Se utilizaron fetos de ratas wistar de 18,19, y 20 días de gestación, se disecaron las glándulas sublinguales se fijaron en glutaraldehído al 1%, se deshidrataron con etanol, las muestras se incluyeron en resinas sintéticas Epon se realizaron cortes ultrafinos con cuchillas de diamante, se montaron sobre grillas de cobre se tiñeron con tetróxido de osmio y se observaron al microscopio electrónico. Los resultados obtenidos al día 18 las yemas terminales no se encontraron diferenciadas, estas células contenían abundante retículo endoplásmico rugoso y un prominente aparato de Golgi, la parte apical presentaba gránulos mixtos por lo que se sugiere que comienza la secreción en este día. A los 19 días las yemas terminales comienzan a diferenciarse en acinos serosos y mucosos contienen numerosos gránulos de secreción alrededor del

lumen con algunos gránulos mixtos. Al día 20 las células serosas están localizados en la periferia de las yemas terminales como la típica configuración de los adenómeros mucosos con semilunas serosas. El tamaño de los adenómeros mucosos aumentan de tamaño e incrementan los gránulos de secreción esto ocurre después del nacimiento, adquiriendo la estructura histológica de la glándula sublingual de la rata adulta. Lo que concuerda con los resultados obtenidos en este estudio, a la observación al microscopio de las glándulas salivales sublinguales se puede observar mayor desarrollo y citodiferenciación observando un predominio de adenómeros mucosos. Concluyendo que la citodiferenciación de la glándula sublingual se completa durante el desarrollo prenatal a diferencia de la glándula parótida y submandibular que termina de citodiferenciarse 30 días después del nacimiento.⁴¹

Los resultados obtenidos concuerdan a los descritos en la literatura donde la completa diferenciación de las glándulas salivales involucra complejos procesos así como la interacción de diferentes tipos de células, componentes de la matriz extracelular y factores de crecimiento importantes para el desarrollo glandular. Solo que a diferencia de Wolf y cols. en el presente estudio las glándulas salivales terminaron su formación a los 10 días la glándula sublingual después del nacimiento lo que no concuerda en su totalidad con lo establecido por ellos. También es importante mencionar que el desarrollo y la maduración tienen diferentes intervalos de tiempo entre las glándulas salivales mayores, como sucedió con la glándula submandibular que terminó su formación primero, seguida por la glándula sublingual y por último la parótida.

VII. CONCLUSIONES

Una vez realizada la observación al microscopio y el análisis de los resultados obtenidos se concluye:

1.-El desarrollo de las glándulas salivales involucra interacciones entre múltiples tipos de células, componentes de la matriz extracelular, así como factores de crecimiento. Todos estos componentes interactúan conjuntamente para inducir, controlar y mantener la morfogénesis de las glándulas.

2.-La secuencia del desarrollo de las Glándulas Salivales es importante para conocer los cambios que se producen durante las diferentes etapas de su formación. De esta manera cuando se lleven a cabo trabajos experimentales que afecten a glándulas salivales se podrá contar con parámetros más específicos con los cuales se podrá hacer el comparativo.

3. El desarrollo y la maduración tienen diferentes intervalos de tiempo entre las glándulas submandibular, sublingual y parótida.

4. La glándula submandibular termina su formación primero que las otras glándulas salivales mayores, seguida por la glándula sublingual y por último la parótida.

VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Gómez de Ferraris, ME; Campos Muñoz, Histología Embriología bucodental. Madrid España. Médica Panamericana .2002. 2ª edición.
2. Avery, KJ, Oral Development and Histology. USA. Thieme Medical Publishers. 1994. 2ª edición.
3. Ross, MH; Pawlina, KW. Histology a Text and Atlas.Philadelphia. Williams and Wilkins.2003. 4ª edición.
4. Gartner LP, Hiatt JL. texto Atlas de Histología. México. McGraw-Hill Interamericana. 2002. 2º edición.
5. Nanci, A; Ten Cate's Oral Histology, Development, Structure and Function. St. Louis, USA. Mosby. .2003.
6. Ross, M.H.; Romrell, L.J., Kayl, I. Histology, a text and atlas. USA. Williams and Wilkins. 1995. 3rd edición.
7. Van Jasen. Oral Biology. Chicago. Quintessense. 1995 2da.edición
8. Berkovitz, B.K.B; Holland G.R; Moxham, B.J 2002. Oral Anatomy, Embryology and Histology.Edinburg. Mosby International Publishers.2002. 3ª edición.
9. Fawcett DM; Compendio de Histología. Madrid. Interamericana- McGraw- Hill. 1999. 12ª edición
10. Junqueira LC, Carneiro J. Histologia básica. Barcelona. Masson. 2000.
11. Figún, ME; Garino, RR; Anatomía Odontológica Funcional y aplicada. Buenos Aires. Yenny-Ateneo.2001.1ª edición.

12. Drake, RL; Vogl, W; Mitchel, AW, GRAY Anatomía para Estudiantes. Madrid España. El Servier. 2005. 1ª edición.
13. Velayos, JL; Santana Díaz, H, Anatomía de la cabeza. Madrid España. Médica Panamericana. 2001. 3ª edición.
14. Tucker, AS; Salivary gland development, Semin Cell Dev Biol (2007), doi: 10.1016/j.semcdb.2007.01.006
15. Patel, VN; Rebutini, IT; Hoffman,MP. Salivary gland branching morphogenesis. Journal compilation. International Society of Differentiation 2006; 74: 349-364
16. Cutler, LS. The role of extracellular matrix in the morphogenesis and differentiation of salivary glands. Adv Dent Res 1990; 4:27-33
17. Cuttler, LS; Gremski, W. Epithelial-mesenchymal interactions in the development of salivary glands. Crit Rev Oral Biol Med 1991; 2:1-12
18. Terranova, V.P; Jendreson, M; Young; F. Healing, Regeneration, and repair: Prospectus for new dental treatment. Adv Dent Res 3 (1) : 1989; 69-79
19. Zheng C, Hoffman MP, Mcmillan T. Growth Factor Regulation of the Amylase Promoter in a Differentiating Salivary Acinar cell line. Journal of Cellular Physiology 1998; 177:638-635
20. Ikari T; Hiraki A; Seki K. Involment of Hepatocyte Growth Factor in Branching Morphogenesis of Murine Salivary Gland. Development Dynamics 2003; 228:173-184

21. Hiroyuki N; Takahashi Y. Substitution for mesenchyme by basement membrane-like substratum and epidermal growth factor in inducing branching morphogenesis of mouse salivary epithelium. *Development* 1991; 112:855-861
22. Moore. P; *Embriología Clínica*. Madrid España. El Servier. 2004 7ta Edición
23. Carrison, BM; *Embriología Humana y Biología del desarrollo*. Madrid España. Mosby. 2005. 3ª edición.
24. Sivakuma, M; Sud, M; Vathsala, V. Histogenesis and Morphometric study of human Foetal Submandibular Salivary Gland. *J. Anat. Soc. India* 2003; 52(1) 3-6
25. Mérida Velasco J.A; Sánchez Montesinos I; García García JD. Development of the Human Salivary gland. *J. Dent Res* 72 (8):1993; 1227-1232
26. Dobrosielski V. *Biology of Salivary Glands*. Press, INC. 1993
27. <http://www.fcv.unl.edu.ar/atlashisto/atlas11.htm>
28. Ganong W F. *Manual de Fisiología Médica*. México. Manual Moderno. 2004. 7º edición.
29. Berne ML; Koeppen MB; Stanon BA. *Fisiología*. España. El Servier Mosby. 2006. 4º edición.
30. Guyton AC; Hall J. *TextBook Of Medical Physiology*. USA. W.B Saunders Company. 1996. 9º edición.
31. Drucker R. *Fisiología Médica*. México. Manual Moderno. 2005 3º edición.

32. Tortora GJ, Anagnostakos NP. Principios de Anatomía y Fisiología. México. Harla. 1996. 5° edición
33. Boorman. E. Pathology of the Fisher Rat Reference and Atlas. San Diego. Academic Press, INC. 1990
34. Warren F; Homberger G. Anatomy and Dissection of the Rat. New York. Freeman and Company. 1990. 5° edición.
35. Chiasson, R. Laboratory Anatomy of the White Rat. McGraw Hill. 1994. 5° ed
36. Banks, J. Histología Veterinaria Aplicada. Manual moderno. 1996. 2° ed
37. Hebel R; Strong M. Anatomy and Embryology of the Laboratory Rat. Federal Republic of Germany. BioMed Verlag. 1986
38. Kagami H; Hiramatsu Y; Hishida S; Okazaki Y. Salivary Growth Factors in Health and Disease. Adv Dent Res 2002; 14:99-102
39. Proctor GB; Carpenter GH, Regulation of Salivary gland function by autonomic nerves. Autonomic Neuroscience; Basic and Clinical 2007 133: 3-18.
40. Tsujinara, T; Ikeda, Rie; Aiyama S. Changes in the number and distribution of myoepithelial cells in the rat parotid gland during postnatal development. Anat Embryol 2006; 211 :567-574.
41. Wolff M.S; Mirels L; Lagner J. Development of the Rat Sublingual Gland : A Light and Electron Microscopic Immunocytochemical Study. The Anatomical Record 2002; 266:30-42

42. Kikuchi KJ; Aiyama S; Ikeda R; Matsuoka T; Takada K. Granule Types and Their Morphological Changes in Terminal Cluster and Acinar Cells in the late Pre- and Early Postnatal Rat Sublingual Gland. *The Anatomical Record part A* 2005; 277A:209-215

43. Nam JW; Chung JW; Kim YK. Nerve Growth Factor concentration in human saliva. *Oral Disease* 2007; 13, 187-192.