

# 6

## Glándulas salivales<sup>1</sup>

### GENERALIDADES

Las glándulas salivales son glándulas exocrinas, que vierten su contenido en la cavidad bucal. Tienen a su cargo la elaboración de la **saliva**, la cual humedece y protege la mucosa bucal. La saliva ejerce además acciones anticariogénicas e inmunológicas, y participa en la digestión de los alimentos y en la fonación. Las glándulas salivales se clasifican, de acuerdo a su tamaño e importancia funcional, en glándulas salivales mayores y menores.

Las glándulas salivales principales o mayores son las más voluminosas y constituyen verdaderos órganos secretores. Se trata de tres pares de glándulas localizadas fuera de la cavidad oral, que desembocan a ella por medio de sus conductos principales y que se denominan parótidas, submaxilares o submandibulares y sublinguales.

Las glándulas salivales menores, secundarias o accesorias se encuentran distribuidas en la mucosa y submucosa bucal. Se designan de acuerdo a su ubicación como: labiales, genianas o bucales, palatinas y linguales. Son glándulas pequeñas y muy numerosas –entre 450 a 800–, todas localizadas muy próximas a la superficie interna de la boca, a la que están conectadas por cortos conductos.

Las unidades secretoras se denominan adenómeros y 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. El parénquima deriva del epitelio bucal y está acompañado y sustentado por el 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.

<sup>1</sup> En la elaboración de este capítulo han colaborado las Profesoras A. Arriaga y C. Busso de la Universidad Nacional de Córdoba (Argentina) y J. Chato Astrain y O. García de la Universidad de Granada (España).

### ESTRUCTURA HISTOLÓGICA GENERAL DE LAS GLÁNDULAS SALIVALES

#### Parénquima glandular

A continuación se describen los distintos componentes del parénquima glandular.

#### Adenómeros

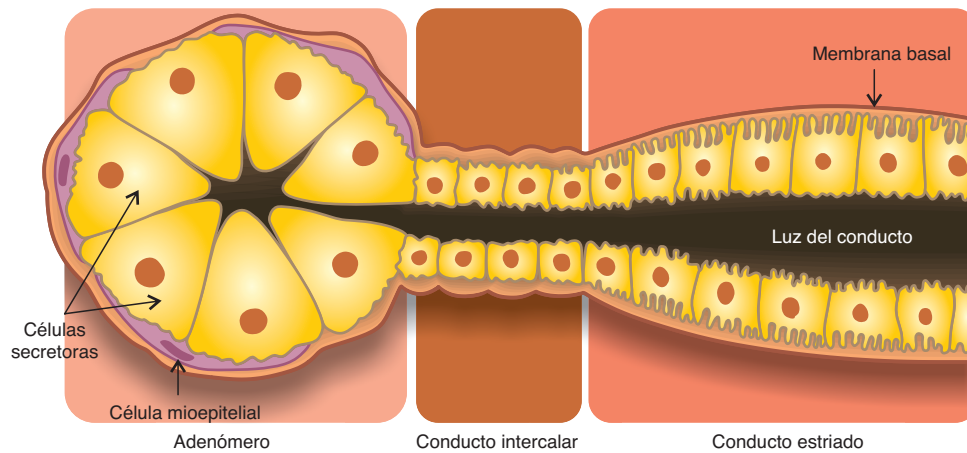
El **adenómero** es una agrupación de células secretoras de morfología cilíndrica o piramidal, las cuales vierten su secreción por su cara apical a la luz central de este. A partir de cada uno de ellos se origina un conducto, cuya pared está formada por células epiteliales de revestimiento y cuya luz es continuación de la luz del adenómero (**fig. 1**).

Existen tres variedades de adenómeros, de acuerdo con su organización y al tipo de secreción de sus células: **acinos serosos**, **mucosos** y **mixtos** (**figs. 2 y 3**).

- Los **acinos serosos** son pequeños y esferoidales, están constituidos por células piramidales con las organelas típicas para poder sintetizar proteínas, almacenarlas y secretarlas. Se denominan serosas, porque elaboran una secreción acuosa rica en proteínas, similar al suero.

En un corte histológico con microscopia óptica, los acinos serosos presentan un contorno redondeado y una luz central muy pequeña, que es difícil de distinguir. Con tinciones de rutina, como la hematoxilina-eosina, el citoplasma basal exhibe una fuerte basofilia alrededor del núcleo esférico, mientras que la región apical contiene gránulos acidófilos (**figs. 2, 3 y 4**), denominados clásicamente gránulos de cimógeno y, además, son PAS positivos.

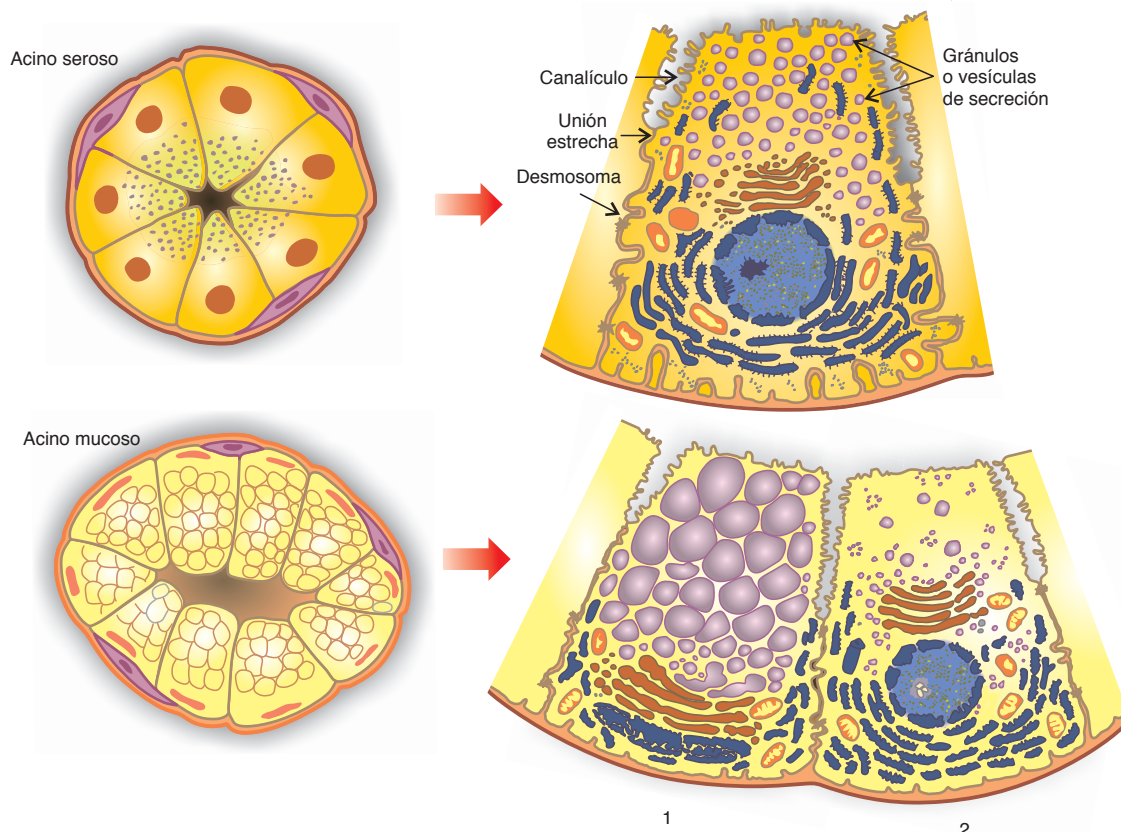
El estudio ultraestructural permite comprobar que prácticamente toda la región basal se encuentra ocupada por un extenso retículo endoplasmático rugoso (RER) con cisternas apiladas en forma paralela; esta organela es responsable de la basofilia que se evidencia en esa región citoplasmática. El



**FIGURA 1.** Organización del parénquima intralobulillar de las glándulas salivales.

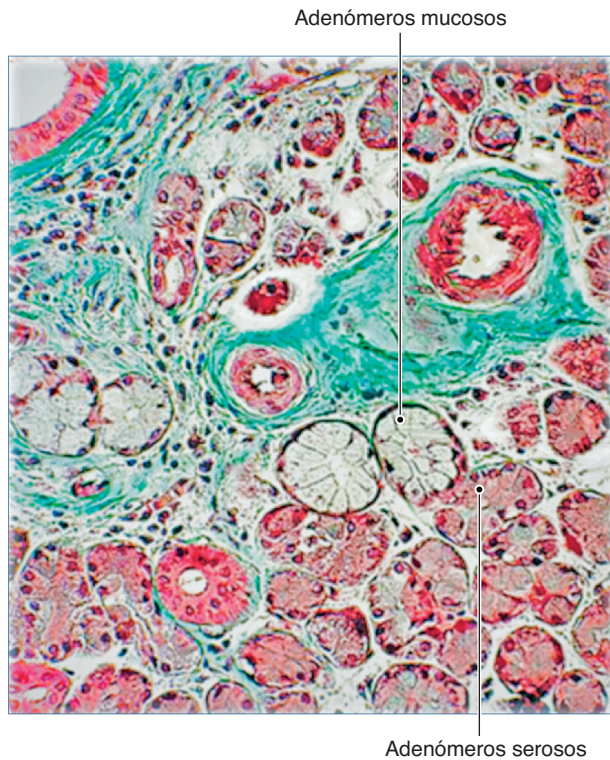
complejo de Golgi de localización supranuclear está muy desarrollado y de él surgen gránulos pequeños, inmaduros, de contenido electrolítico que finalmente originan los gránulos secretores maduros de aproximadamente 1  $\mu\text{m}$  de diámetro y que presentan un contenido denso, no necesariamente homogéneo, localizados en la región apical. En el citoplasma también se observa una cantidad moderada de mitocondrias, algunos lisosomas, tonofilamentos y microtúbulos (figs. 2 y 5).

Las células del acino 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 acinares delimitan dos dominios celulares diferentes: el dominio apical, que a menudo se extiende en sentido lateral por los



**FIGURA 2.** Esquema de los adenómeros serosos y mucosos con MO y de las células serosas y mucosas que los forman con MET. 1 y 2 corresponden a células mucosas en distintas fases de secreción.



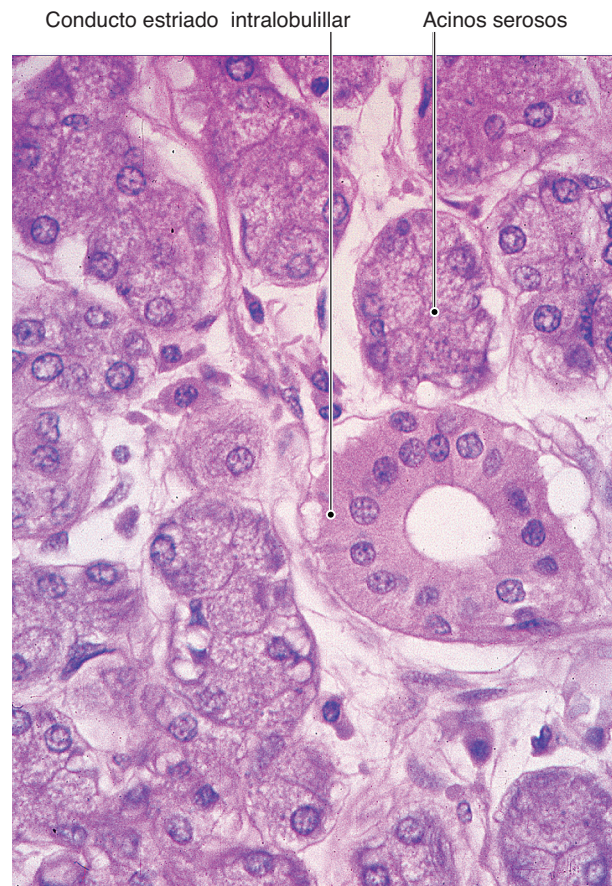


**FIGURA 3.** Acinos serosos y mucosos en un estroma conectivo vascular. Glándula submaxilar. Tricrómico de Masson,  $\times 40$ .

canalículos intercelulares, y está implicado en la secreción de los componentes salivales y en los intercambios iónicos; y el dominio basolateral a través del cual tienen lugar diferentes tipos de intercambios entre las células y el estroma conectivo.

Los diferentes métodos de estudio, histoquímicos, ultracitoquímicos, inmunocitoquímicos y bioquímicos, han permitido demostrar que los gránulos de las células serosas contienen una o más de las siguientes sustancias: amilasas, peroxidasas, lactoperoxidasas, lisozimas, ribonucleasas, desoxirribonucleasas, lipasas, factor de crecimiento nervioso (NGF), factor de crecimiento epidérmico (EGF) mucinas, etc., todas ellas con funciones diferentes y más o menos específicas.

Existe evidencia de que las células acinares serosas poseen diferentes vías de secreción proteica. La mayor parte de las proteínas son secretadas por exocitosis de gránulos maduros como respuesta a estímulos externos (neurotransmisores). La exocitosis implica la fusión de la membrana de cada gránulo con la membrana plasmática apical, de manera que el contenido sale al exterior sin pérdida de la porción citoplasmática de la célula, lo que se denomina secreción merocrina. Este mecanismo corresponde a un patrón típico de secreción regulada durante la producción de saliva estimulada por la masticación o la percepción de comida. Debido a que el ritmo de secreción es discontinuo, el aspecto de las células serosas es diferente según el estado funcional en que se encuentren. Una célula en reposo tiene abundantes gránulos de zimógeno, acidófilos, acumulados en la porción apical del citoplasma, mientras que las células estimuladas presentan escasos gránulos, o ninguno, pues los han descargado por exocitosis.



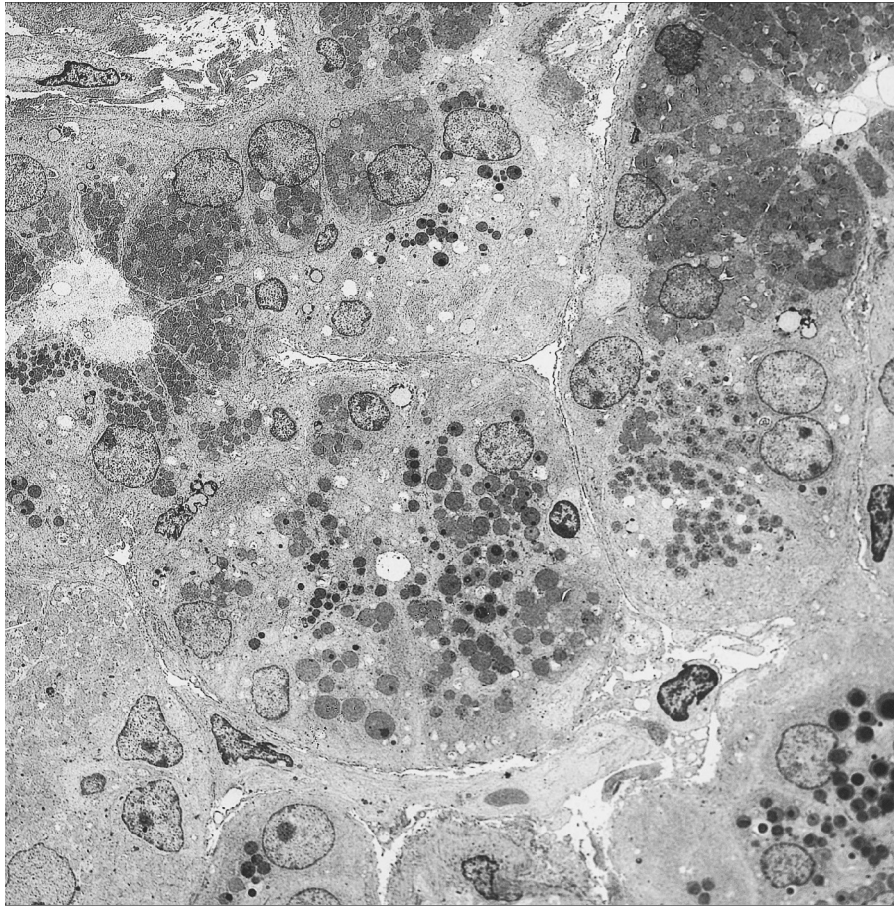
**FIGURA 4.** Acinos serosos y un conducto estriado o excreto-secretor. Glándula parótida. HE,  $\times 250$ .

Se han descrito también otras vías de secreción: con bajas dosis de estímulo se secretaría un número mucho menor de gránulos maduros, mientras que los inmaduros liberarían proteínas aun en ausencia de estímulos (secreción constitutiva), lo que contribuye así al aporte basal de saliva no estimulada. Incluso se ha comprobado que pequeñas cantidades fisiológicamente significativas de proteínas secretoras pueden ser liberadas a la circulación sanguínea desde los dominios basolaterales de las células serosas.

La proteína más abundante aportada a la saliva por los acinos serosos, principalmente desde la parótida y la porción serosa de la submaxilar, es la amilasa salival o ptialina, enzima que degrada el almidón y el glucógeno, desdoblándolos en maltosa y otros fragmentos. Otras enzimas son segregadas en cantidades variables por las distintas células serosas, así, por ejemplo, la lipasa salival se origina en las glándulas menores linguales de Von Ebner, constituidas por acinos serosos puros. (v. **Composición y funciones de la saliva**).

- Los **acinos mucosos** están constituidos por células cuboideas de tipo globoso, cuya morfología es más voluminosa que la de los serosos, y con una luz más amplia. Sus células están cargadas de grandes vesículas que contienen mucinógeno, una mezcla de diversas mucosustancias –especialmen-





**FIGURA 5.** Acino seroso (centro) rodeado de unidades mixtas con células mucosas y semilunas serosas. MET,  $\times 1.000$ .

te proteínas— que están unidas a importantes proporciones de hidratos de carbono complejos, denominadas en general mucinas. Las vesículas de secreción desplazan al núcleo, que aparece aplanado y comprimido contra la cara basal de las células; se trata del mucinógeno, una secreción viscosa, que no reacciona tintorialmente con los colorantes de rutina y, por ello, con la tinción de rutina HE el citoplasma aparece pálido y con una leve basofilia. Por el contrario, se tiñe muy bien con técnicas citoquímicas específicas para las mucinas (PAS, AB, ATO a pH 2,5) (**figs. 2, 3 y 6**).

Ultraestructuralmente, las células mucosas que están cargadas de vesículas de secreción exhiben 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 un dilatado complejo de Golgi y el resto del citoplasma ocupado por grandes vesículas de secreción, que con frecuencia coalescen entre sí. Las células mucosas están relacionadas mediante complejos de unión y suelen presentar canaliculos intercelulares menos desarrollados que los que existen entre las células serosas. Dado que las células mucosas son secretoras discontinuas, presentan una actividad cíclica que resulta muy evidente al estudio microscópico (**figs. 2 y 5**).

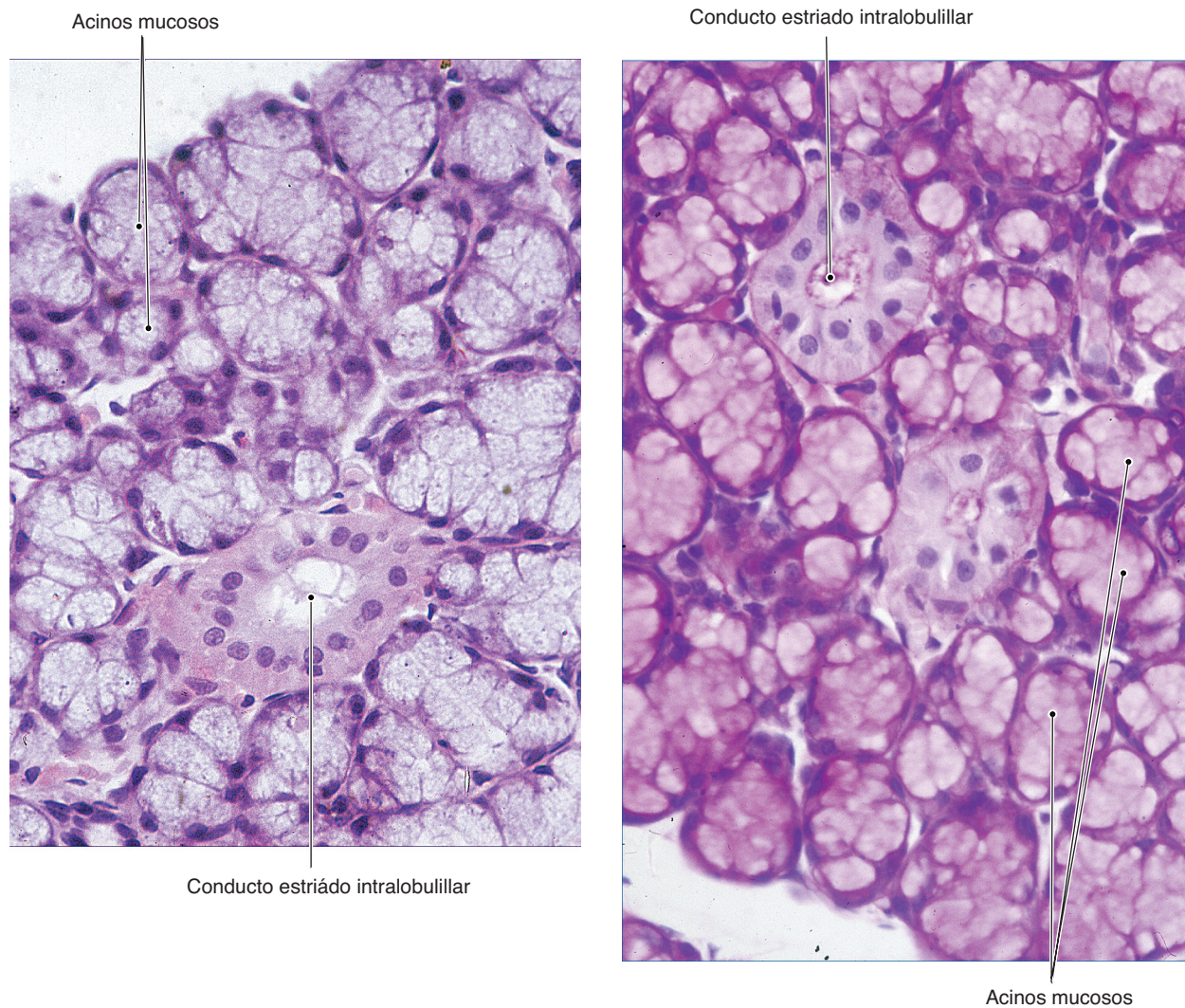
Las mucinas producidas por los acinos mucosos actúan como lubricantes y, por lo tanto, colaboran con la masticación, deglu-

ción y fonación y protegen al epitelio bucal de traumatismos mecánicos y químicos (v. **Composición y funciones de la saliva**).

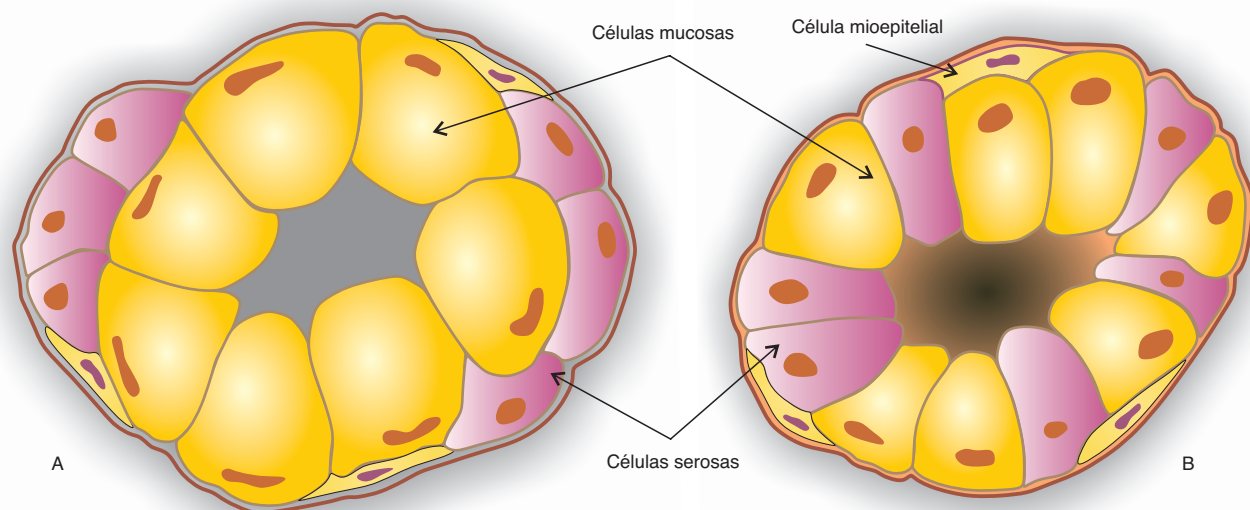
- Los **acinos mixtos** se observan, en los preparados histológicos de rutina, conformados por un acino mucoso provisto de uno o más casquetes de células serosas denominadas semilunas serosas o semilunas de Gianuzzi (**figs. 7 y 8**). Esta organización de acinos mixtos se distingue también en preparaciones convencionales para MET (**fig. 5**). Se asume que la secreción de células de los casquetes serosos pasa por delgados canaliculos intercelulares hasta llegar a la luz central del acino, donde se mezcla con la secreción mucosa. Las observaciones con MET de acinos fijados con un procedimiento ultrarrápido por frío han permitido visualizar que las vesículas de mucus mantienen un aspecto esferoidal y no coalescen ni deforman el núcleo. En este caso, las células mucosas presentan un menor volumen y las células serosas se observan dispuestas entre ellas, alcanzando la luz acinar (**fig. 7**).

- Los adenómeros, ya sean acinos serosos, mucosos o mixtos, en todos los casos se encuentran rodeados por una membrana basal, dentro de la cual se localizan las **células mioepiteliales**, también llamadas células en cesta de Boll. Las denominaciones que reciben estas células se deben, por una



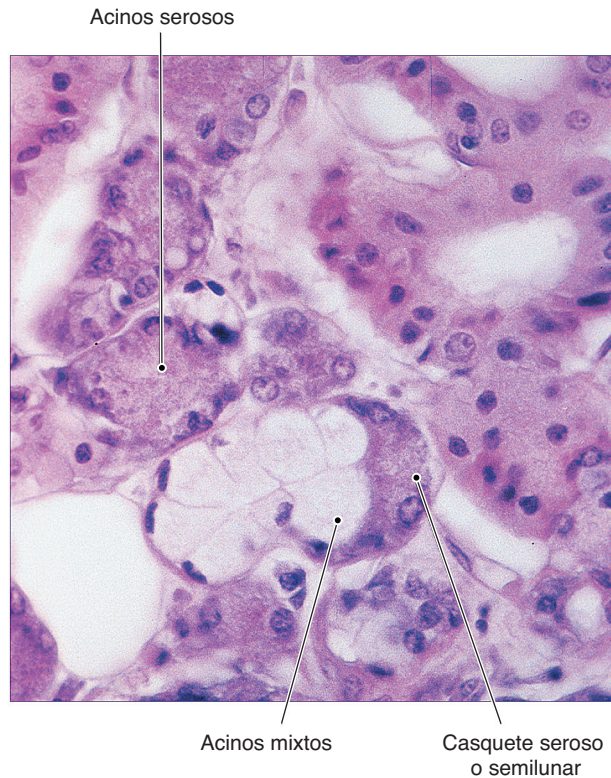


**FIGURA 6.** **A)** Acinos mucosos y un conducto estriado. Glándula sublingual. HE, x 250. **B)** Acinos mucosos. Se destaca la reacción PAS positiva, con distinto grado de intensidad, a nivel de las membranas basales, contenido luminal de los conductos y citoplasma de las células acinares. Glándula sublingual. PAS-HE, x 250.



**FIGURA 7.** Acino mixto. **A)** Interpretación clásica. **B)** Interpretación basada en observaciones con MET de materiales fijados por congelación rápida.





**FIGURA 8.** Acinos mixtos. A la izquierda del acino mixto se observa un adipocito. En la esquina superior derecha se ven varios conductillos. Glándula submaxilar. HE,  $\times 250$ .

parte, a su naturaleza contráctil y, por otra, al hecho de que poseen numerosas prolongaciones citoplasmáticas ramificadas, las cuales abrazan a las células secretoras y forman una especie de canasta. La principal función de las células mioepiteliales es contraerse para facilitar la expulsión de la secreción de las células acinares.

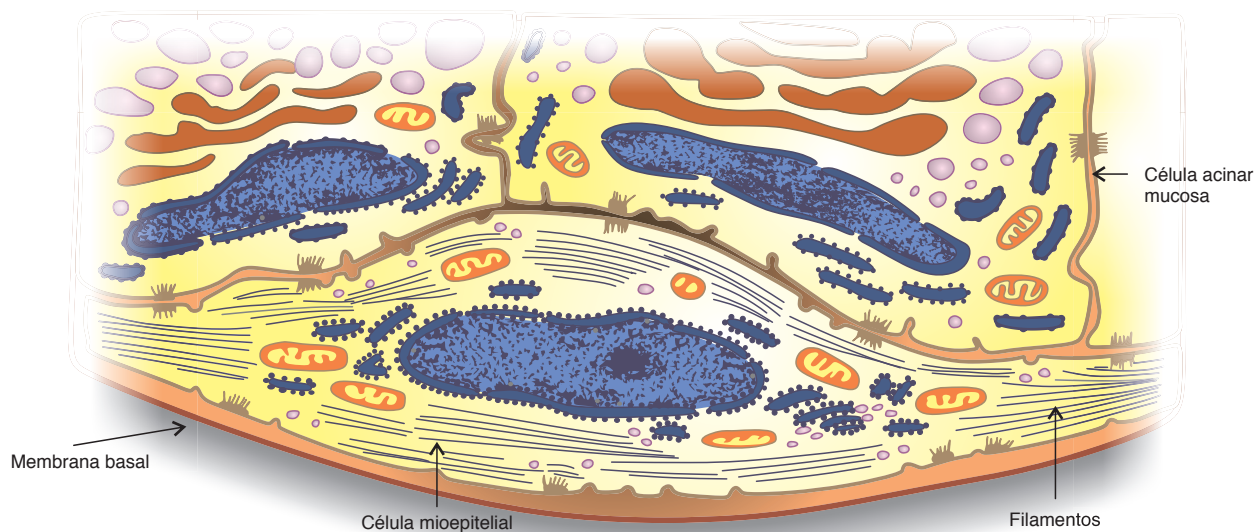
En los preparados resulta difícil distinguir las células mioepiteliales, aunque se las puede reconocer por sus núcleos ovales localizados en la periferia de los acinos (figs. 2 y 9) y ocasionalmente por sus extensiones citoplasmáticas acidófilas. Con inmunomarcación o con métodos histoquímicos para la ATPasa puede demostrarse la presencia de numerosas células en cesta en relación con cada acino; también a intervalos irregulares se pueden localizar, rodeando la primera porción de los conductos excretores. El estudio ultraestructural muestra que estas células contienen escasas organelas citoplasmáticas, mientras que el citoesqueleto está muy desarrollado, particularmente los microfilamentos de actina. Estos filamentos, muy abundantes en las prolongaciones citoplasmáticas, están organizados de manera semejante a las células de músculo liso. 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 acinares y entre sí por medio de desmosomas (figs. 5 y 9) y a la membrana basal por medio de hemidesmosomas.

De acuerdo con el predominio de uno u otro tipo de acinos en la composición de las diferentes glándulas salivales, estas se denominan: **serosas puras**, cuando están íntegramente constituidas por acinos de tipo seroso; **mucosas**, cuando predominan los acinos de este tipo; o **mixtas**, cuando exhiben en diferente proporción acinos serosos, mucosos y mixtos, y son estas las más abundantes en el organismo humano.

En la **Tabla 1** se expresan las características microscópicas más relevantes de los acinos observados con MO en preparados teñidos con hematoxilinaeosina.

## Sistema ductal

En las glándulas salivales mayores cada lobulillo está formado por una cierta cantidad de acinos, cuyos conductos excre-



**FIGURA 9.** Esquema de la localización y ultraestructura de una célula mioepitelial.



**TABLA 1. CARACTERÍSTICAS DE LOS ACINOS CON HEMATOXILINA-EOSINA**

	Acino seroso	Acino mucoso
Citoplasma	Oscuro (fuerte basofilia basal)	Claro (leve basofilia)
Núcleo	Esférico en el tercio basal	Aplanado contra la base
Luz del acino	Más pequeña	Más amplia

tores se unen progresivamente hasta originar un conducto de mayor calibre, que sale del lobulillo. El lobulillo es la unidad elemental glandular que está rodeada, total o parcialmente, por tabiques de tejido conectivo. Varios lobulillos constituyen un lóbulo. Los conductos procedentes de varios lóbulos, que se ubican dentro del lobulillo se denominan **intralobulillares** por esa razón y, de ellos, hay dos categorías: los conductos **intercalares** (o piezas intercalares de Boll) y los conductos **estriados** (también denominados excretosecretorios).

A su vez, los conductos que corren por los tabiques de tejido conectivo fuera del lobulillo se denominan conductos **extralobulillares**, excretorios terminales o **colectores**. En sus primeros tramos, estos conductos son interlobulillares y a medida que confluyen entre sí, procedentes de varios lóbulos, se denominan **interlobulares**. La unión de estos últimos originará el **conducto excretor principal**.

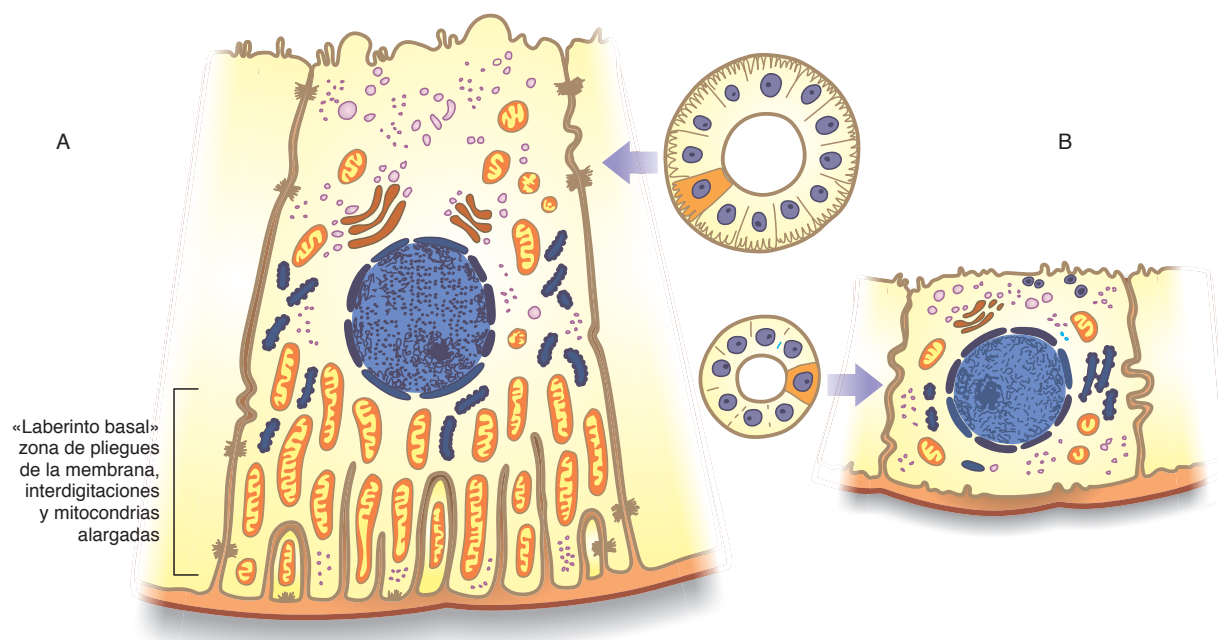
En las glándulas salivales menores, la subdivisión en lobulillos no siempre es completa y se distinguen, en general, los conductos intra y extralobulillares.

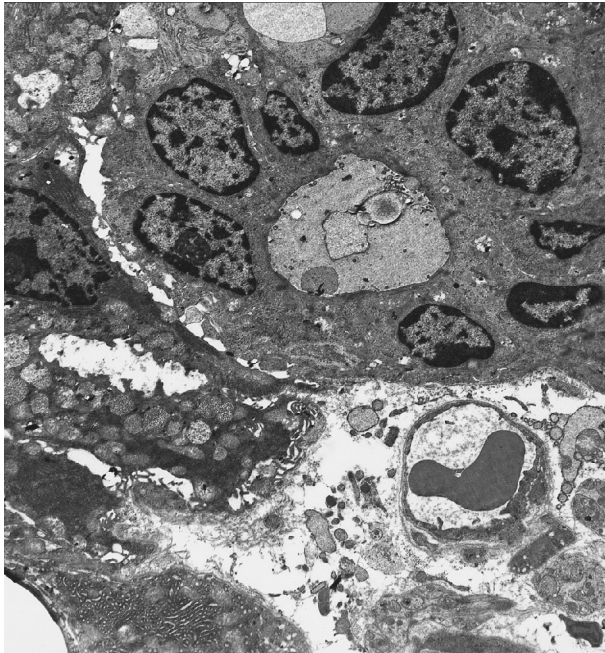
A continuación describiremos las características histológicas de los distintos conductos.

**Conductos intercalares:** son los primeros que se originan a partir de cada acino (v. **fig. 1**). Poseen un calibre muy pequeño y se encuentran comprimidos por las unidades secretoras; por lo tanto, resulta difícil identificarlos con el 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. Cuando se estudian ultraestructuralmente presentan uniones desmosómicas entre sí y con las células mioepiteliales, además de un escaso desarrollo de organelas, algunas cisternas de RER de localización basal, un aparato de Golgi supranuclear y algunos gránulos pequeños (**figs. 10 y 11**).

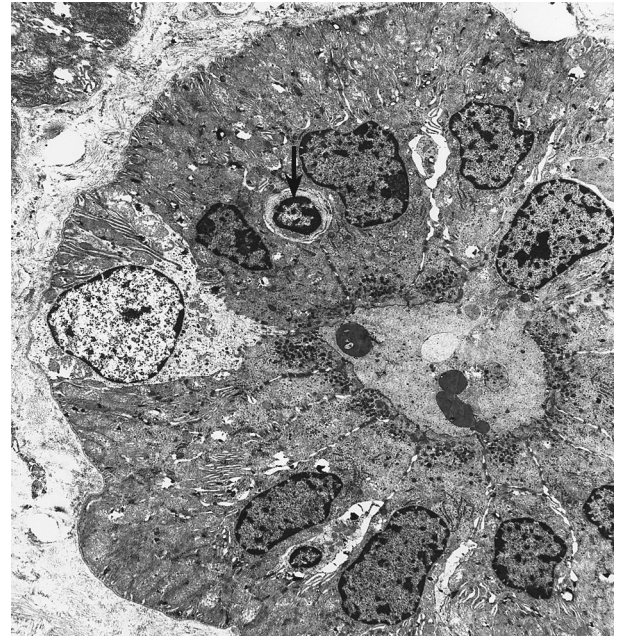
Estos conductos son comparativamente largos en glándulas salivales de secreción predominantemente serosa, como la parótida y la submaxilar. En las glándulas mucosas, por el contrario, presentan escaso desarrollo y con frecuencia se encuentran células mucosas intercaladas en su pared.

Los conductos o piezas intercalares cumplen una función pasiva en el transporte de la saliva primaria formada por las células acinares. Algunos autores sostienen que estos conduc-

**FIGURA 10.** Esquema los conductos intralobulillares y de sus células en MO y MET. **A)** Conducto estriado. **B)** Conducto intercalar.



**FIGURA 11.** Sección transversal del conducto intercalar. Se observan capilares en el estroma. MET,  $\times 1.000$  (cortesía del Dr. H. Fernández).



**FIGURA 12.** Sección de un conducto estriado, que muestra células claras y oscuras. Se observa un linfocito (punta de flecha) que atraviesa el epitelio ductal. MET,  $\times 1.000$  (cortesía del Dr. H. Fernández).

tos representarían una población de células indiferenciadas que pueden llegar a diferenciarse en células acinosas o del conducto estriado.

**Conductos estriados o excreto-secretores:** se originan por unión de dos o más conductos intercalares. Son de mayor diámetro y luz que los anteriores. Están revestidos por una hilera de células epiteliales cúbicas altas o cilíndricas, con citoplasma marcadamente acidófilo y núcleos esféricos de ubicación central (**figs. 1, 4 y 6**). Suelen observarse, además, algunas células basales.

Estos conductos se denominan estriados, pues con el MO se distinguen una serie de estriaciones dispuestas perpendicularmente a la superficie basal de las células (v. **fig. 1**), que a nivel ultraestructural corresponden a una gran cantidad de mitocondrias filamentosas localizadas entre las invaginaciones o pliegues de la membrana plasmática de la región basal (**figs. 10 y 12**). 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 electrolitos (como en 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 (**fig. 10**). Algunos autores distinguen con MET células claras y oscuras (**fig. 12**); estas últi-

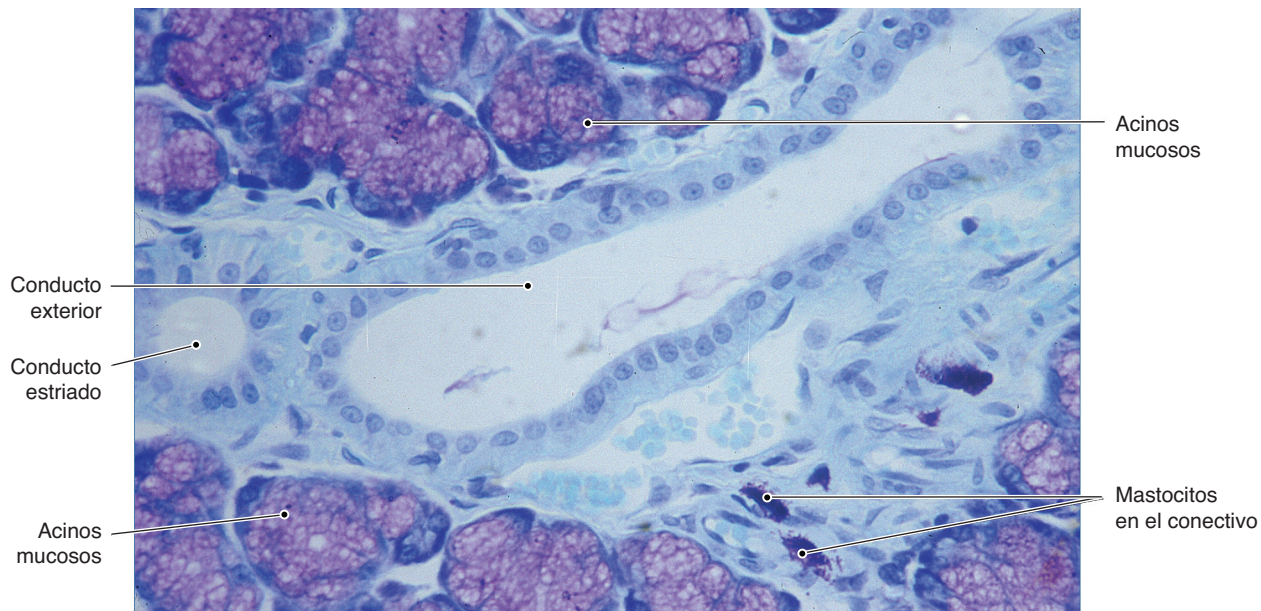
mas, a diferencia de las primeras, presentarían invaginaciones o pliegues menos desarrollados en la membrana plasmática basal.

La denominación de conductos excreto-secretores se debe a que no solo transportan la secreción acinar –la denominada saliva primaria–, sino que sus células intervienen de forma activa realizando intercambios iónicos, lo que la transforma así en saliva secundaria.

En las paredes de los conductos intralobulillares y aun entre las células acinares de individuos adultos 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 cúmulos 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 o adenomas oxífilos, los cuales son relativamente frecuentes en las glándulas parótidas de ancianos.

**Conductos excretores o colectores:** las porciones iniciales de estos conductos son de ubicación interlobulillar y corren por los tabiques conectivos que separan los lobulillos glandulares (**fig. 13**). 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, pero con características menos marcadas. 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 esteroides a este nivel. Por su estructura, se cree que los conductos excretores también





**FIGURA 13.** Acinos y conductos de la glándula sublingual. Puede verse la reacción metacromática de los acinos mucosos y de los mastocitos en el conectivo. Azul de toluidina, x 250.

participan en intercambios iónicos y modifican a la saliva por reabsorción de electrolitos, principalmente  $\text{Na}^+$  y  $\text{Cl}^-$ . Al ser impermeables al agua estos conductos contribuyen también a mantener hipotónica la saliva.

A medida que se anastomosan con otros conductos interlobulillares, aumentan de tamaño y el epitelio se convierte paulatinamente en pseudoestratificado, pudiendo contar con algunas células caliciformes intercaladas. Los 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.

En todos sus tramos, las células epiteliales de los conductos son ricas en citoqueratinas (**fig. 14**).

## 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 ese adenómero (incluye al conducto intercalar, el estriado y a la primera parte del conducto excretor) v. (**fig. 1**).

## Estroma glandular

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

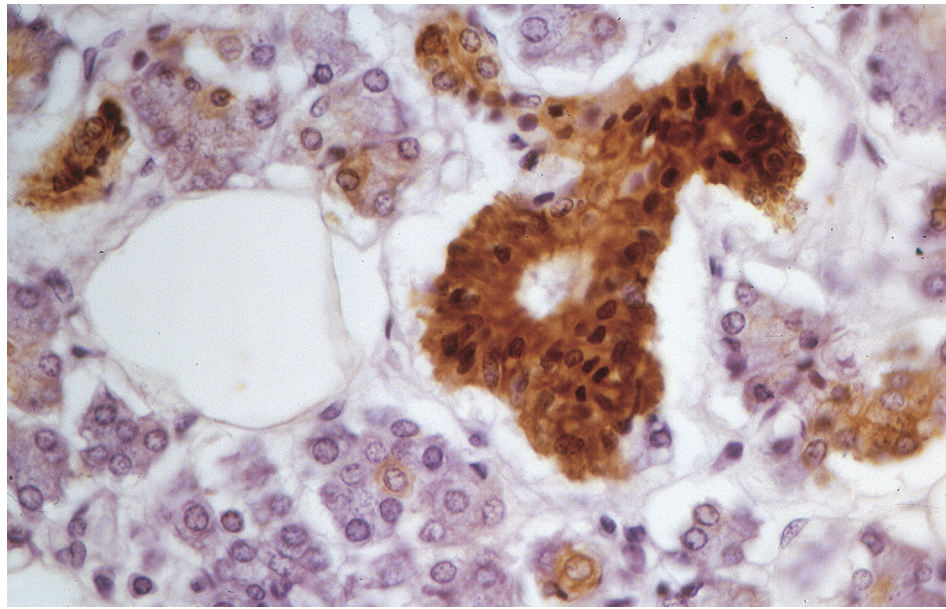
En las glándulas parótidas y submaxilares la cápsula, de tejido conectivo denso fibroso, está bien desarrollada; en cambio, en las sublinguales es muy delgada. De la cápsula surgen tabiques que delimitan los lóbulos y lobulillos del parénquima. En las glándulas menores, el tejido conectivo glandular que se encuentra entre los grupos de acinos o alrededor de los conductos se confunde imperceptiblemente con el tejido conectivo circundante y no hay una verdadera cápsula.

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, provista de abundantes fibras reticulares que sostienen los acinos y conductos, y acompañan a los numerosos capilares periductales y periacinares y a las terminaciones nerviosas que llegan hasta las células secretoras. Además de fibroblastos, el tejido conectivo estromático contiene abundantes plasmocitos, mastocitos, macrófagos y numerosos linfocitos que a veces migran hacia el epitelio ductal (**figs. 12 y 13**). En el caso de las glándulas parótida y submaxilar, se observan abundantes adipocitos, cuyo número aumenta con la edad (**fig. 14**).

## Vascularización e inervación

### Vascularización

Las ramas principales de las arterias y venas salivales se distribuyen por los tabiques, junto con 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 los acinos y conductos intralobulillares (v. **figs. 3 y 11**), la cual se encuentra particular-



**FIGURA 14.** Glándula parótida. Inmunomarcación positiva a citoqueratina en los conductos. A la izquierda del conducto se observa un adipocito. Glándula parótida,  $\times 250$ .

mente bien desarrollada 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 que existe alrededor de la sialona posee sistemas de esfínteres precapilares que, tras la estimulación nerviosa, permiten 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 saliva. Algunos autores han descrito anastomosis arterio-venosas en la circulación periacinar. Los intercambios entre la sangre capilar y el contenido de los conductos se facilita por el hecho de que la circulación es contra-corriente; es decir, la sangre llega a los conductos antes que a los acinos.

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

## Inervación

El control de la secreción salival es ejercido por el sistema nervioso autónomo. Las glándulas salivales poseen una doble inervación secreto-motora **simpática** y **parasimpática**. La salivación fisiológica es el resultado de los efectos concertados por ambas inervaciones; si predomina una sobre la otra, varía la composición de la saliva. También se describen en las glándulas salivales receptores de dolor o nociceptores, correspondientes a vías sensoriales conducidas por el nervio trigémino (V par).

A diferencia de lo que ocurre con otras glándulas exocrinas, la actividad de las glándulas salivales se encuentra controlada casi exclusivamente por el sistema nervioso. Las glándulas salivales mayores —en especial las parótidas y las submaxilares—, que producen la mayor parte del volumen diario total de saliva, exhiben principalmente una secreción discontinua que se desencadena a causa de estímulos locales (contacto químico o mecánico sobre receptores gustativos o táctiles de la mucosa bucal, respectivamente) o indirectos (p. ej., ver, oler o pensar en una comida). En el primer caso, se habla de reflejo salival incondicionado o congénito y en el segundo caso, de reflejo condicionado, puesto que la secreción de la saliva frente a estímulos indirectos se basa en una experiencia previa.

A las glándulas mayores llegan fibras simpáticas posganglionares que proceden del ganglio cervical superior. La inervación parasimpática se conduce a través de las fibras nerviosas de los pares craneales VII (facial) y IX (glosofaríngeo) que inervan las glándulas submaxilar-sublingual y parótida, respectivamente. Dentro de las glándulas, los axones de cada tipo se entremezclan y forman haces nerviosos que se distribuyen por los tabiques y acompañan a los vasos sanguíneos hasta originar plexos terminales alrededor de los acinos 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 los acinos se han observado terminaciones nerviosas intraepiteliales (inervación epilemal), con botones axónicos cargados de vesículas de neurotransmisores que se sitúan en relación con las células secretoras y también con las células mioepiteliales. Las membranas plasmáticas del terminal axónico y la célula inervada quedan separadas por apenas 20 o 30 nm. Se estima que un mismo axón intraepitelial puede contactar con varias células secretoras, así como con células mioepiteliales. También se ha descrito un tipo de inervación subepitelial (hipolemal), particu-



larmente en el caso de las células serosas y de las células del sistema ductal. En este caso, los axones terminan subyacentes a la lámina basal del acino o conducto y los neurotransmisores deben difundir a través de esa estructura, recorriendo unos 100 a 200 nm. Las uniones comunicantes que existen entre las células acinosas permiten difundir el estímulo entre ellas (fig. 15).

La unión de un neurotransmisor al receptor de membrana pone en marcha mecanismos de transducción precisos que permiten la transmisión de la señal nerviosa al interior de la célula. Esta acción provoca al menos una de las siguientes respuestas en la célula parenquimatosa: hidrocínética o de movilización de agua; proteocinética o de secreción de proteínas; sintética o inducción de síntesis; mantenimiento del tamaño funcional normal o respuesta trófica. 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. En este sentido, está demostrado 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 activan la secreción salival; sin embargo, cada uno de ellos puede provocar respuestas celulares notoriamente diferentes. La **estimulación parasimpática** provoca una secreción abundante y acuosa; por el contrario, el **sistema simpático** causa la secreción de un escaso volumen de saliva espesa, viscosa y con predominio de mucoproteínas.

Las respuestas celulares están relacionadas con los mecanismos de señalización; así las terminales simpáticas son adrenérgicas y liberan el neurotransmisor noradrenalina, el cual interacciona con receptores  $\beta$  y eleva los niveles de AMP-cíclico de las células acinares, cuya actividad conduce a la descarga de los gránulos de secreción; esto determina pequeños volúmenes de saliva rica en proteínas.

A su vez, las terminaciones parasimpáticas son colinérgicas, liberan acetilcolina que se une a receptores  $\alpha$  y aumenta los niveles de  $\text{Ca}^{++}$  intracelular, lo que favorece la secreción de abundante cantidad de agua y electrolitos; lo que produce un mayor flujo de saliva acuosa, pero pobre en proteínas.

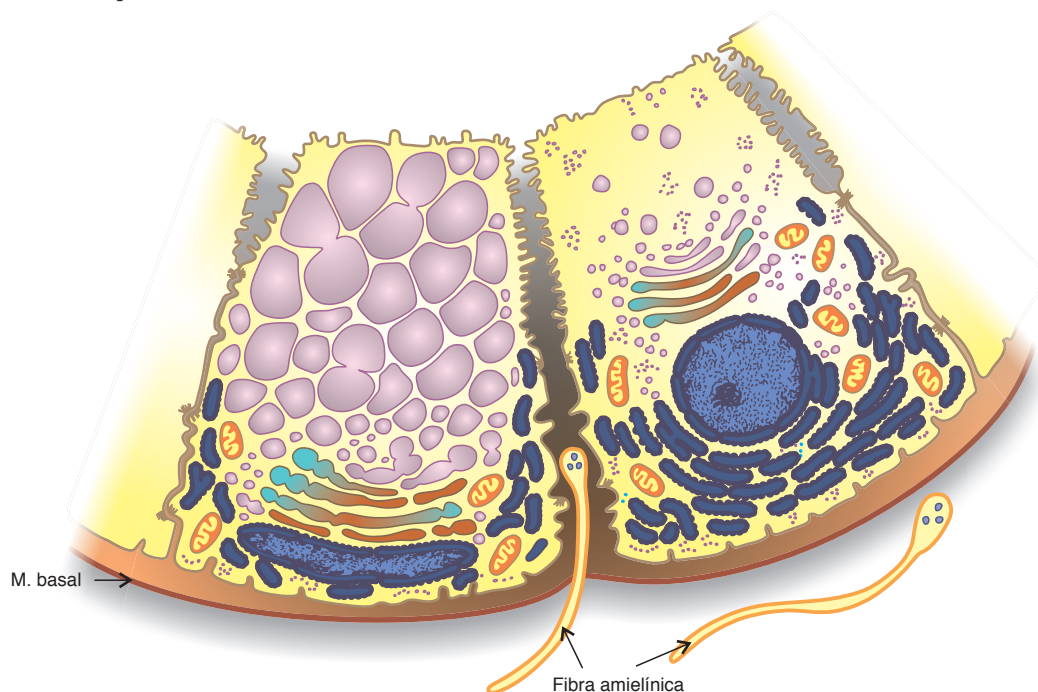
Se han detectado otros neurotransmisores, del tipo de los neuropéptidos, como la denominada sustancia P.

Los mecanismos descritos anteriormente se han comprobado fehacientemente en las glándulas parótidas y submaxilares. En las glándulas sublinguales y salivales menores humanas se han podido identificar claramente axones colinérgicos, pero la inervación adrenérgica aparece escasamente desarrollada y se relaciona especialmente con la musculatura de los vasos sanguíneos. La escasa inervación adrenérgica en estas glándulas estaría relacionada con un mecanismo de regulación diferente al que controla la parótida y al submaxilar. En efecto, durante la mayor parte del día 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 y las sublinguales. Esta secreción podría depender de un estímulo parasimpático mantenido mediante la liberación constante de pequeñas cantidades de acetilcolina, aunque también intervendría la secreción constitutiva no dependiente de estímulos.

## ESTRUCTURA HISTOLÓGICA DE LAS GLÁNDULAS SALIVALES MAYORES

### Glándulas parótidas

Son las glándulas salivales más grandes, puesto que alcanzan un peso promedio de 25 a 30 gramos. Son de localización



**FIGURA 15.** Esquema de las terminaciones nerviosas entre las células epiteliales y en la región subepitelial.

extraoral y se ubican en la celda parotídea, atrás del conducto auditivo externo. El extremo inferior de cada glándula contacta con un tabique fibroso que la separa de la glándula submaxilar. El conducto excretor principal de las parótidas, llamado conducto parotídeo o de Stenon, se abre en una pequeña papila de la mucosa de la mejilla, a la altura del primero o segundo molar superior. El nervio facial (VII par craneal) atraviesa la glándula parótida.

Las parótidas son glándulas acinares compuestas y contienen únicamente acinos de tipo seroso (**fig. 4**), aunque en recién nacidos se ha descrito la presencia de algunas unidades secretoras mucosas.

Estas glándulas pares (a cada lado de la cara) 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 han descrito, además de las células claras y oscuras (**fig. 12**), 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. Tanto en los tabiques como dentro de los lobulillos existe una gran cantidad de adipocitos. Con la edad, gran parte del parénquima funcional puede ser reemplazado por tejido adiposo.

La secreción salival de las glándulas parótidas es rica en amilasa y contiene, además, proteínas ricas en prolina, proteína parotídea secretora rica en leucina y cierta cantidad de sialomucinas y sulfomucinas.

## Glándulas submaxilares o submandibulares

Estas glándulas pueden pesar de 8 a 15 gramos. Se localizan en el triángulo submandibular atrás y debajo del borde libre del músculo milohioideo y desembocan a través del conducto de Wharton en las carúnculas salivares o sublinguales, a cada lado del frenillo lingual. Poseen una cápsula bien desarrollada y, en general, por la organización del parénquima y del estroma son comparables a la glándula parótida.

De acuerdo con el tipo de acinos y la secreción producida, las submaxilares son glándulas tubuloacinares de secreción seromucosa (**figs. 3 y 8**), dado que existen en ellas acinos serosos y mixtos (esto permite diferenciarlas desde el 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.

En el estroma de las glándulas submaxilares existen abundantes adipocitos, pero estos no llegan a ser tan numerosos como en la parótida. El sistema ductal se caracteriza porque los conductillos intercalares son más cortos que los de la glándula parótida, mientras que los conductos estriados son más largos e identificables fácilmente con el MO.

Desde el punto de vista ultraestructural, se ha comprobado que las células serosas de las glándulas submaxilares humanas presentan plegamientos basales e interdigitaciones con células

vecinas más desarrollados que los que existen entre las células acinosas de las glándulas parótidas.

La saliva producida por las glándulas submaxilares es más viscosa que la parotídea y contiene considerables cantidades de glicoproteínas sulfatadas, cistatinas y otras proteínas. En esta secreción se han identificado factores de crecimiento nervioso y epidérmico; este último favorecería la cicatrización en caso de heridas a la altura de la mucosa bucal.

## Glándulas sublinguales

Son las más pequeñas de las glándulas salivales principales; su peso promedio es de 3 gramos. No son propiamente glándulas de localización extraoral, porque se encuentran ubicadas de manera profunda en el tejido conectivo del piso de la boca, entre este y el músculo milohioideo. Tampoco se trata solo de un par de glándulas, dado que a cada lado hay una glándula mayor y varias unidades más pequeñas, con sistemas ductales propios.

El conducto excretor principal es el conducto de Bartholin, que desemboca en la carúncula sublingual muy próximo al conducto de Wharton de la glándula submaxilar. Existen además cierto número de conductos excretores accesorios, pertenecientes a las unidades glandulares menores, que se abren a los lados del frenillo lingual, de los cuales el más importante es el conducto de Rivinius. La cápsula que envuelve a las glándulas sublinguales está poco definida y con cierta frecuencia se forma durante el desarrollo un complejo capsular que engloba tanto a la submaxilar como a la sublingual.

De acuerdo con su estructura, las glándulas sublinguales son compuestas tubulares y tubuloacinares y la secreción que estas producen es mucoserosa. Presentan un predominio neto de componentes mucosos, de los cuales la mayoría son en realidad acinos mixtos, dado que cuentan con pequeñas semilunas serosas. Son muy escasos los acinos serosos puros (**fig. 6**). Los conductos intercalares son muy cortos y en las preparaciones histológicas prácticamente solo se distinguen conductos intralobulillares comparables a los estriados; sin embargo, sus células no presentan el desarrollo típico de los pliegues basales. 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.

Las características anatomohistológicas y funcionales que diferencian a las tres glándulas salivales mayores se exponen en el **Tabla 2**.

## ESTRUCTURA HISTOLÓGICA DE LAS GLÁNDULAS SALIVALES MENORES

Son pequeñas unidades formadas por grupos de acinos que se encuentran en la mucosa o submucosa de las diferentes regiones de la cavidad bucal, con la única excepción de las encías y la parte anterior y media del paladar duro. Estas glándulas se denominan también glándulas salivales secundarias, accesorias o intrínsecas.



**TABLA 2. PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS Y FUNCIONALES DE LAS GLÁNDULAS SALIVALES MAYORES**

	Glándula parótida	Glándula submaxilar	Glándula sublingual
Localización	Detrás del conducto auditivo externo (fosa parotídea)	Triángulo submandibular, cerca del ángulo de la mandíbula	Región anterior del piso de la boca
Secreción	Serosa pura	Mixta (seromucosa)	Mixta (mucoserosa)
Acinos	Serosos	Serosos y mixtos, con predominio seroso	Mucosos y mixtos, con predominio mucoso
Conductos intercalares	Largos y delgados	Cortos	Muy poco desarrollados
Conductos estriados	Bien desarrollados	Más largos que en la parótida	Muy cortos, con pocas estriaciones
Conducto principal	Stenon	Wharton	Bartholin (y varios conductos menores)
Cápsula	Bien definida	Bien definida	Muy delgada, poco definida
Otras características	Adipocitos muy abundantes	Numerosos adipocitos	Ausencia de adipocitos

Las glándulas salivales menores están rodeadas por un tejido conectivo que nunca llega a constituir una verdadera cápsula. Algunas de ellas se encuentran distribuidas entre haces de fibras musculares, como por ejemplo las glándulas linguales. En algunas unidades glandulares se observa una subdivisión en lobulillos. El sistema ductal es rudimentario y no siempre se identifican conductos intercalares o estriados. Los conductos excretores son relativamente cortos.

A excepción de las glándulas linguales de Von Ebner, que son serosas, las restantes glándulas salivales menores son mixtas, con predominio mucoso. Están compuestas por acinos mucosos, muchos de los cuales presentan semilunas serosas. Los casquetes serosos están poco desarrollados en las glándulas labiales, linguales dorsoposteriores y palatinas anteriores; por ello, algunos autores las consideran glándulas mucosas puras. Con frecuencia se observa una gran variedad en cuanto al aspecto citológico de las células mucosas, debido a las diferentes etapas de actividad funcional en las que estas pueden encontrarse. Las grandes vesículas de secreción, por lo general, poseen un contenido electrolítico, pero se ha descrito también la presencia de un pequeño número de gránulos llenos de material filamentosos. Las características histológicas y el tipo de innervación, que es predominantemente parasimpática, hacen que estas glándulas salivales menores se asemejen, en líneas generales, a las glándulas sublinguales.

Se ha calculado que la secreción diaria de las glándulas salivales menores representa solo un 6 a 10 % del volumen total de la saliva. Sin embargo, se estima que estas glándulas elaboran más del 70 % de las mucinas de la saliva bucal y producen cantidades importantes de IgAs, lisozimas y fosfatasa ácida salivales. Estas sustancias participan en la prevención de la caries dental, puesto que provocan la aglutinación de microorganismos cariogénicos e impiden la colonización de la superficie

de los dientes. Además, como se ha explicado previamente, las glándulas salivales menores producen una secreción salival continua que desempeña un papel fundamental en el mecanismo de protección de la mucosa bucal y en la conformación de la película adquirida que recubre y protege la superficie del esmalte.

Las glándulas salivales menores constituyen un modelo biológico de gran importancia para el diagnóstico clínico, ya que se ha demostrado que estas estructuras se afectan al igual que las glándulas mayores por la acción de drogas, malnutrición, enfermedades metabólicas, consumo crónico de alcohol, etc. Por esta razón, las glándulas salivales menores se emplean como modelo experimental para estudiar la fisiología o la fisiopatología de las glándulas exocrinas humanas. Además, la biopsia de las glándulas salivales menores es más sencilla y de menor riesgo que la de las glándulas mayores, aunque algunos investigadores consideran que las glándulas sublinguales presentan similares ventajas de accesibilidad. Frecuentemente se realiza una biopsia de glándulas labiales o palatinas cuando resulta necesario como parte del diagnóstico de síndrome de Sjögren u otra patología sistémica.

## Glándulas labiales

Están constituidas por numerosos cúmulos de adenómeros, cada uno provisto de pequeños y cortos cordones excretores que se abren en la cara interna de los labios. La presencia de estas glándulas le confiere un aspecto granular a la superficie de la mucosa labial.

Las unidades glandulares son mucosas o mixtas que se alojan en la submucosa labial, aunque algunas de ellas pueden estar dispersas en el músculo orbicular. En estas glándulas los

conductos estriados, de diferente longitud, presentan células con escasas estriaciones basales (**figs. 16 y 17**).

En personas adultas se ha observado una gran variación individual en cuanto a la cantidad de glándulas salivales labiales por área y también en cuanto a la cantidad de saliva que produce cada unidad. En general, se acepta que la ubicación estratégica de estas glándulas les permite proteger a los dientes de la acción nociva de las bacterias. La secreción que producen limpia las caras vestibulares de los dientes anteriores, mientras que las caras linguales, a su vez, son limpiadas por las glándulas linguales anteriores. Las glándulas labiales aportan solo una fracción muy pequeña del volumen total de saliva, sin embargo, esa contribución es fundamental, dado que provee más de un tercio de la IgAs que existen en esta.

## Glándulas genianas o bucales

Son llamadas también vestibulares y, desde el punto de vista anatómico, comprenden dos grupos: las yugales o propiamente genianas, distribuidas en toda el área de las mejillas y las retromolares o molares, localizadas cerca de la desembocadura del conducto parotideo, en la región de los molares superiores.

Son masas de adenómeros que contienen unidades mucosas, serosas y mixtas (**fig. 18**). En la zona molar las glándulas estas se ubican en la profundidad de la mucosa y algunas se mezclan con los haces de fibras musculares de la región. No poseen cápsula propia, pero el tejido conectivo se dispone como una envoltura muy fina. Los conductos excretores poseen luz amplia y están revestidos por epitelio pseudoestratificado o estratificado.

## Glándulas palatinas

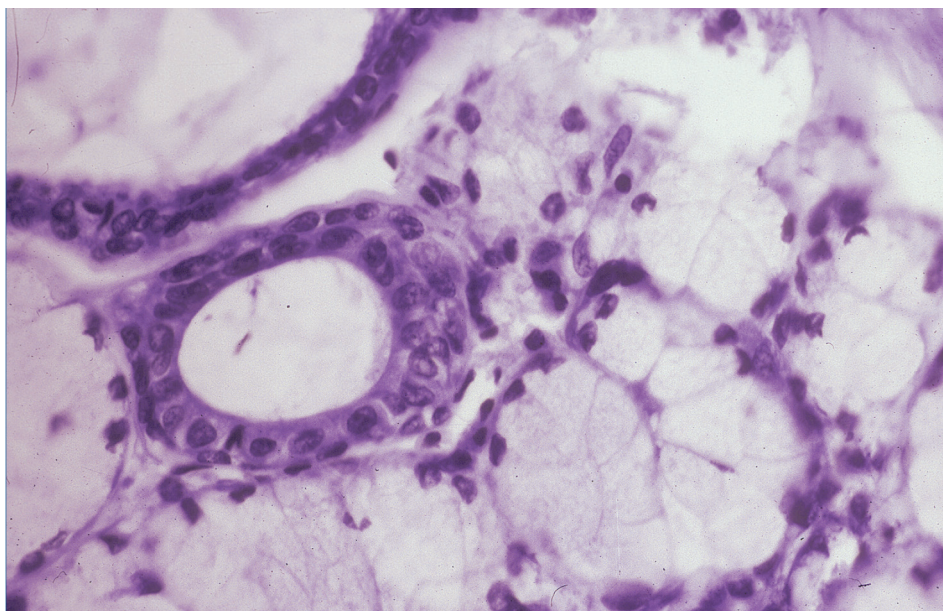
Según su localización, las unidades glandulares constituyen tres grupos diferentes ubicados, la mayoría, en la submucosa de la zona posterior del paladar duro (unos 250 lobulillos), pero también en el paladar blando y la úvula y finalmente en el pliegue glosopalatino o pilar anterior del istmo de las fauces (glándulas glosopalatinas).

En el paladar duro, se localizan en las regiones laterales y en la zona posterior de la bóveda palatina y se alojan entre la mucosa y el hueso e inmersas en un tejido conectivo que se une al periostio (**fig. 19**). Los conductos excretores de estas pequeñas glándulas se abren a cada lado del rafe palatino o entre este y la encía. La zona anterior y media (rafe) del paladar duro carece de submucosa y, por tanto, de glándulas salivales.

En el paladar blando existen glándulas mixtas, con un importante componente seroso, que se abren hacia la superficie nasal, mientras las glándulas que desembocan en la mucosa oral son predominantemente mucosas y forman masas más voluminosas.

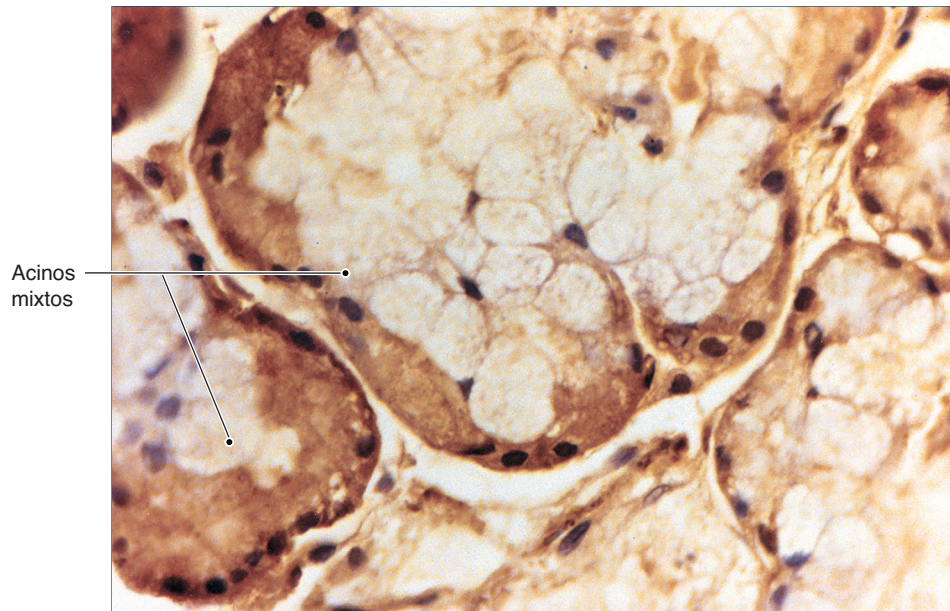
Las glándulas palatinas poseen un sistema ductal bien desarrollado y las células del epitelio expresan la citoqueratina. Pueden observarse conductos intercalares que presentan células mucosas dispuestas entre las células cuboideas típicas de la pared. Algunos autores sugieren que las células mucosas de estos conductos funcionan como parte de los acinos, lo que aumenta su capacidad secretora.

Las glándulas palatinas presentan dos tipos de conductos excretores: unos largos y ondulados, tapizados por epitelio cilíndrico o pseudoestratificado, pertenecientes a los adenómeros de localización más profunda y otros cortos, rectos, con epitelio estratificado plano o cuboideo, pertenecientes a los adenómeros más superficiales. Ambas variedades se continúan con los conductos principales que se abren en la mucosa palatina.



**FIGURA 16.** Acinos mucosos y conductos. Glándula labial. HE,  $\times 400$ .





**FIGURA 17.** Acinos mixtos con casquetes PS 100-positivos. Glándula labial.  $\times 400$ .

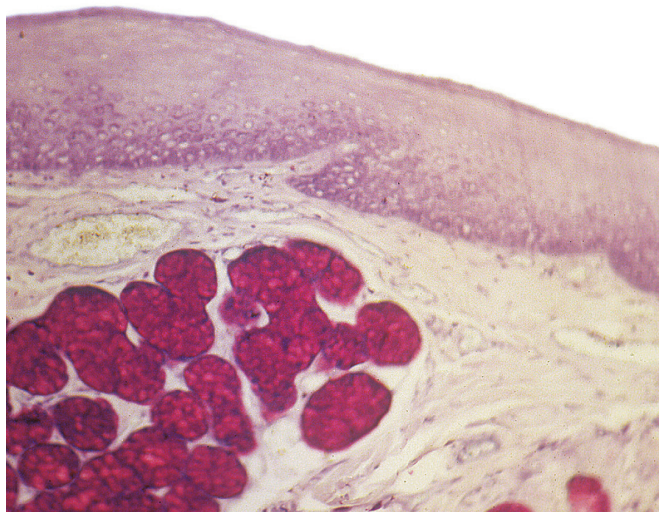
Las glándulas palatinas, como los otros tipos de glándulas menores de la variedad mucosa, cumplen una función protectora tanto a nivel local como por su aporte de mucinas a la saliva total. La saliva que producen contiene también una considerable proporción de cistatinas y amilasa.

### Glándulas linguales

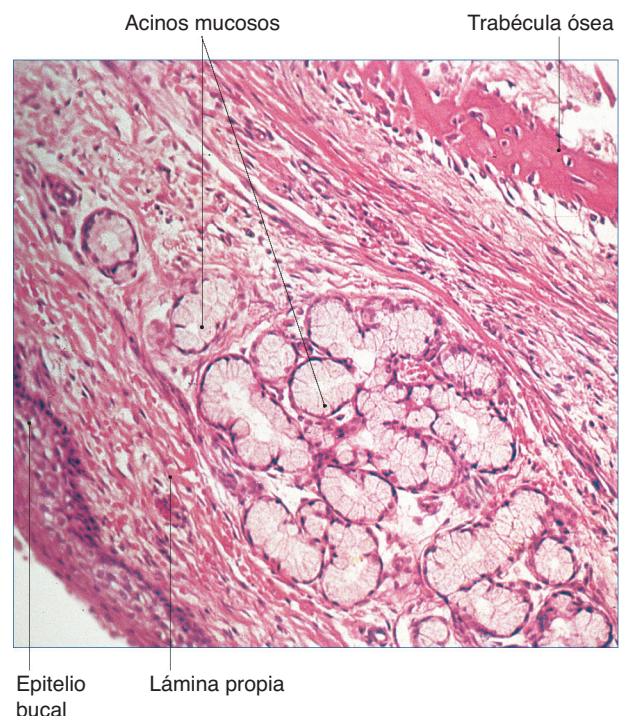
El órgano lingual se caracteriza por presentar tres grupos de formaciones glandulares: las glándulas linguales anteriores, llamadas también de Blandin y Nuhn, las dorsoposteriores o de Weber y las glándulas serosas de Von Ebner.

- Glándulas de Blandin y Nuhn: son dos masas glandulares voluminosas, constituidas por numerosos islotes o lobulillos de acinos localizados entre los adipocitos y los haces musculares de la región de la punta de la lengua, próxima a la superficie ventral.

Desde el punto de vista histológico, estas glándulas pueden compararse a las sublinguales tanto por su predominio de estruc-



**FIGURA 18.** Acinos mucosos. Glándula geniana. PAS-H,  $\times 100$ .



**FIGURA 19.** Glándula salival menor mixta con predominio mucoso que se localiza en la mucosa palatina. HE,  $\times 100$ .



turas mucosas heterogéneas como por su arquitectura en general. En ellas se ha descrito la presencia de una pequeña cantidad de acinos serosos entre los numerosos acinos tubulares mucosos, la mayoría de los cuales se encuentra provisto de semilunas serosas.

La mayor parte de los conductos que se distinguen en los lobulillos glandulares pueden ser considerados intercalares; son escasos los conductos con células típicamente estriadas. Los conductos excretores, pequeños y numerosos, tienen epitelio cuboideo simple o estratificado, o cilíndrico estratificado sin células caliciformes y desembocan en la cara ventral de la lengua, en las proximidades del frenillo. En estas glándulas se ha descrito con frecuencia la presencia de oncocitos.

La secreción de estas glándulas cumple un papel fundamental a nivel local en la protección de la cara lingual de los dientes anteriores, además de proveer mucinas a la saliva total.

- **Glándulas de Weber:** son formaciones glandulares bilaterales básicamente mucosas, que se localizan en la zona dorsal de la raíz lingual (**fig. 20**). Sus conductos desembocan en el fondo de las criptas amigdalinas linguales. La secreción de estas glándulas cumple una función mecánica y defensiva, limpia las mencionadas criptas, evita la acumulación de restos celulares y la proliferación de microorganismos.

- **Glándulas de Von Ebner:** se trata de un grupo impar de pequeñas masas glandulares que se distribuyen en el dorso y bordes laterales de la lengua, en la región de la V lingual. Sus conductos excretores desembocan en el surco circunvalado de las papilas caliciformes y en el pliegue que separa cada papila foliada. Las glándulas de Von Ebner se destacan de las demás glándulas salivales menores por sus características estructurales y funcionales: son las únicas constituidas exclusivamente por acinos serosos y tienen una particular participación en los procesos sensoriales, defensivos y digestivos. Por una parte, su secreción cumple un

importante papel de limpieza local, puesto que elimina los restos de alimentos y las células descamadas de los surcos que rodean las papilas caliciformes y foliadas. Al mismo tiempo, esa secreción renueva y disuelve las partículas responsables del sabor para que estas puedan llegar a los poros de los botones gustativos, muy abundantes en esos dos tipos de papilas linguales.

Con respecto a su participación en la digestión, la saliva de las glándulas de Von Ebner contiene una potente lipasa capaz de iniciar la digestión de los componentes lipídicos de la dieta y continuar actuando en el medio gástrico, ya que se vuelve más activa con pH ácido.

## HISTOFISIOLOGÍA

Aunque ya se ha descrito parte de la histofisiología de las distintas estructuras que componen las glándulas salivales y el papel de cada una de ellas en la biología de la cavidad bucal, es importante considerar la composición y las funciones de la saliva en su totalidad para alcanzar una visión global de la actividad del conjunto de las glándulas salivales y su incidencia en la biopatología de la cavidad bucal. También son de especial interés los cambios que se producen con la edad en las glándulas salivales, que pueden afectar a la formación y secreción de saliva.

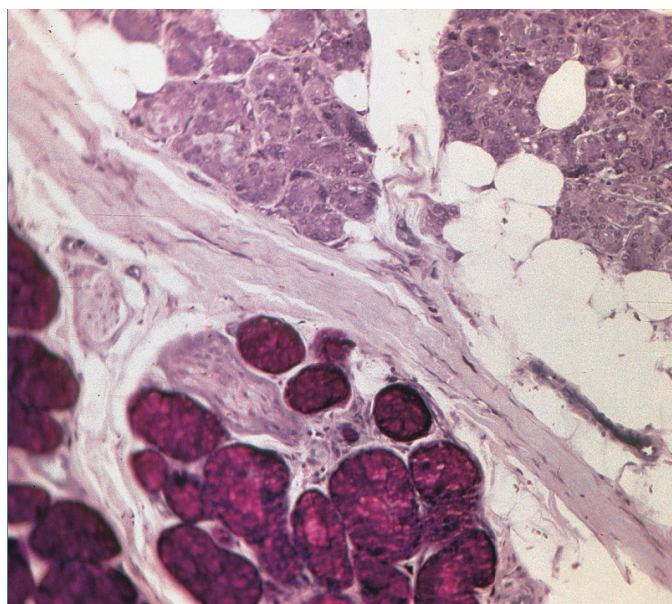
## Composición y volumen de la saliva

Si bien la secreción de cada glándula salival presenta características diferentes, en la cavidad bucal las secreciones se mezclan y constituyen lo que se denomina **saliva mixta o total**. Algunos autores consideran que esta debiera llamarse con mayor propiedad fluido bucal, puesto que además de los componentes aportados por las glándulas salivales, contiene leucocitos, células epiteliales bucales descamadas, microorganismos y sus productos, líquido crevicular (exudado de la hendidura gingival) y restos alimenticios.

La saliva es viscosa pese a que contiene prácticamente un 99 % de agua y su pH se encuentra entre 6,8 y 7,2.

Sus principales constituyentes, además del agua, son:

- **Componentes proteicos y glicoproteínas:** se trata de varias familias de moléculas salivales, principalmente amilasa salival o ptialina, mucinas, lisozimas, IgAs, proteínas ácidas ricas en prolina, cistatinas, histatinas, estaterinas y otras en menor cantidad (eritropoyetina, catalasas, peroxidasa y lactoperoxidasa, anhidrasa carbónica secretora, IgM e IgG, tromboplastina, ribonucleasa, desoxirribonucleasa, calicreína, fosfatasa ácida, esterasa, factores de crecimiento nervioso-NGF y epidérmico-EGF, etc.).
- **Componentes orgánicos no proteicos:** urea, ácido úrico, colesterol, AMP cíclico, glucosa, citrato, lactato, amoníaco, creatinina, etc. Recientemente se ha detectado en la saliva humana un analgésico natural, la opiorfina (de naturaleza peptídica), que actúa activando el funcionamiento



**FIGURA 20.** Glándulas linguales posteriores, mucosas metacromáticas, serosas ortocromáticas. Azul de toluidina, x 100.



de los opioides endógenos y es seis veces más potente que la morfina; esto favorecería el desarrollo de nuevos fármacos para el tratamiento del dolor.

- **Componentes inorgánicos:**  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{++}$ , cloruros, fluoruros, tiocianatos, fosfatos, bicarbonatos, etcétera.

La **saliva primaria** es el líquido producido por las células acinares y está constituida por productos de secreción, agua, iones y pequeñas moléculas. Los elementos necesarios para elaborar esta saliva primaria proceden del líquido intersticial del estroma periacinar que, a su vez, proviene de la sangre que circula por los capilares. La saliva primaria es isotónica o ligeramente hipertónica con respecto al plasma sanguíneo. Presenta una concentración de  $\text{K}^+$  baja en relación con la de  $\text{Na}^+$ , pero significativamente mayor que la del plasma. En los conductos estriados se reabsorbe de forma activa el  $\text{Na}^+$ , en contra de un gradiente electroquímico, y se secreta  $\text{K}^+$ . La cantidad de  $\text{K}^+$  secretado no equilibra la cantidad de  $\text{Na}^+$  reabsorbido, por lo que la saliva permanece hipotónica. También a este nivel se reabsorbe cloruro y se libera bicarbonato. La **saliva secundaria**, que es la que resulta del paso por esos conductos, es hipotónica y tiene bajas concentraciones de  $\text{Na}^+$  y  $\text{Cl}^-$  y alta concentración de  $\text{K}^+$  con respecto al plasma.

El **volumen** de saliva que producen las glándulas salivales humanas se ha estimado en un promedio de 600/800 mL diarios y puede llegar hasta 1,5 litros. La secreción salival muestra un ritmo circadiano, pues disminuye marcadamente durante las horas de sueño. Durante la vigilia, y en condiciones de reposo, se produce un flujo salival escaso, aunque suficiente para asegurar la protección de la mucosa bucal, pero que aumenta rápidamente durante las comidas, puesto que la masticación y, al mismo tiempo, el sabor de los alimentos son el principal estímulo para la salivación.

Se estima que las glándulas parótidas y submaxilares, que secretan especialmente en condiciones estimuladas, producen en conjunto entre el 80 y 90 % del volumen de la saliva diaria total y las sublinguales, un 5 %. Las glándulas menores, responsables básicamente de la saliva en reposo, proveen entre el 5 y el 10 % del volumen diario total. La cuantificación de la saliva producida se denomina **sialometría**. Se realiza determinando el **flujo salival**, es decir, la cantidad de saliva secretada

por unidad de tiempo. Los valores normales de **flujo salival en reposo** o **saliva no estimulada** son 0,3-0,5 mL/min. Los valores normales de **saliva estimulada** son 1 a 3 mL/min y se obtienen tras depositar unas gotas de ácido cítrico en dorso de la lengua o al masticar un material inerte. Cuando el flujo salival en reposo es inferior a 0,1-0,2 mL/min o el estimulado es menor de 0,5-0,7 mL/min, se considera que existe una **sialopenia** o **hiposialia**.

Al variar el flujo salival también se producen cambios en la composición. Si aumenta el flujo salival, la reabsorción de  $\text{Na}^+$  se vuelve menos efectiva, por lo que las concentraciones de  $\text{Na}^+$  y  $\text{Cl}^-$  aumentan y la de  $\text{K}^+$  baja; en ese caso, la saliva puede llegar a ser hipertónica. La saliva estimulada presenta también mayores concentraciones de bicarbonatos y proteínas y menores cantidades de urea, fosfatos y  $\text{Mg}^{++}$ .

## Funciones básicas de la saliva

Las funciones principales de la saliva se relacionan, por una parte, con las actividades iniciales de la digestión, puesto que es necesaria para el procesamiento del alimento en la boca y su paso hacia la faringe y el esófago. Por otra parte, la saliva está comprometida en la protección de la cavidad bucal, gracias a sus interacciones con la mucosa bucal, la superficie de los dientes y la flora bacteriana.

Se considera que estas dos grandes actividades corresponden a una cierta división de tareas entre las glándulas salivales. En efecto, las grandes cantidades de saliva que participan en el procesamiento de los alimentos provienen principalmente de las glándulas salivales mayores y son secretadas como respuesta a los estímulos sensoriales relacionados básicamente con la alimentación. Por el contrario, las funciones protectoras están desempeñadas principalmente por el pequeño flujo permanente que corresponde a la secreción salival basal, aportada en gran medida por las glándulas salivales menores y sublinguales tanto en las horas de vigilia como durante el sueño.

En la **Tabla 3** se sintetizan las principales funciones de la saliva. A continuación se describen cada una de las funciones mencionadas en el citado cuadro.

**TABLA 3. PRINCIPALES FUNCIONES DE LA SALIVA**

Saliva	Procesamiento de los alimentos	Formación del bolo alimenticio
		Funciones digestivas
		Funciones gustativas
	Funciones protectoras	Lubricación y protección de las mucosas
		Limpieza física-mecánica
		Control microbiano
	Funciones reguladoras	Mantenimiento del pH
		Integridad dentaria
		Excreción y equilibrio hídrico

## Participación de la saliva en el procesamiento de los alimentos

**Preparación del bolo alimenticio:** el alto contenido acuoso de las secreciones parotídeas humedece los alimentos, a la vez que las mucinas sintetizadas por las glándulas submaxilares, sublinguales y menores o accesorias los recubren; esto facilita la masticación, la formación del bolo alimenticio y su deglución.

**Funciones digestivas:** la enzima más abundante en la saliva mixta es la amilasa salival o ptialina, producida por las células serosas o seromucosas de la parótida y la submaxilar. Esta enzima desdobra el almidón y lo transforma en hidratos de carbono solubles. Su tiempo de acción es relativamente breve, dado que los alimentos son rápidamente deglutidos y en el estómago el pH ácido detiene la acción de la amilasa salival. Su principal importancia consistiría en la degradación de restos alimenticios ricos en almidón que pueden quedar retenidos alrededor de los dientes, lo que contribuye así a la acción limpiadora de la saliva.

La lipasa salival, secretada por las glándulas linguales de Von Ebner, puede actuar en el estómago, donde inicia la digestión de los triglicéridos; esta es una función especialmente importante en los lactantes.

**Funciones gustativas:** la saliva es el medio a través del cual las partículas responsables del sabor de los alimentos, denominadas sápidas, pueden alcanzar los corpúsculos gustativos y estimularlos químicamente. Si bien la saliva total participa de esta función, la saliva parcial de las glándulas linguales de Von Ebner tiene especial importancia, puesto que se vierte en directa proximidad con las papilas linguales caliciformes y foliadas que presentan una gran concentración de corpúsculos gustativos.

La sensibilidad gustativa es menor cuando disminuye el flujo salival debido a la edad avanzada, a la ingesta de determinados medicamentos, fármacos oncológicos y a ciertas patologías generales y de las glándulas salivales. Se denomina disgeusia a la distorsión del gusto de alimentos o bebidas. Ageusia a la pérdida o reducción del sentido del gusto e hipogeusia a la incapacidad para diferenciar los sabores.

## Participación de la saliva en los mecanismos de protección y defensa

**Propiedades lubricantes y mantenimiento de la integridad de la mucosa bucal:** las mucinas salivales son glucoproteínas provistas de numerosas cadenas laterales de polisacáridos complejos que se encuentran muy hidratadas y poseen propiedades características, como baja solubilidad, alta viscosidad, elasticidad y adhesividad. Esto les permite concentrarse sobre la superficie de la mucosa y facilitar los movimientos linguales y la correcta fonación, además de proveer una barrera efectiva contra la desecación y las agresiones producidas por agentes irritantes o carcinógenos, como alimentos muy duros, muy calientes o muy fríos, prótesis en mal estado, etc. Estaterinas y proteínas ricas en prolina participan también de esta película salival.

La saliva tiene la capacidad de disminuir el tiempo de hemorragia de los tejidos bucales por la presencia de lisozima y  $\text{Ca}^{++}$  que activan la coagulación. También facilita la rápida cicatrización de las heridas bucales; esto se debería a la acción de los factores de crecimiento nervioso (NGF) y epidérmico (EGF) presentes en ella. Estos y otros factores se asocian, asimismo, con funciones inmunoreguladoras.

**Acción antimicrobiana y mantenimiento del balance ecológico bucal:** las mucinas salivales pueden actuar al modular la flora microbiana bucal, dado que causan la aglutinación de las bacterias e impiden que se adhieran y colonicen los tejidos bucales duros y blandos. Los microorganismos aglutinados son entonces rápidamente depurados por el lavado mecánico del flujo salival.

Además de las mucinas, también la IgAs, aportada en su mayor parte por las glándulas salivales menores, posee una eficaz acción aglutinante de virus y bacterias. Tienen la capacidad de unirse directamente a las células del epitelio de la mucosa bucal, incrementando su concentración local en las regiones que presentan inflamación como reacción a la agresión microbiana. Las bacterias y otras partículas antigénicas cubiertas por IgAs son fácilmente identificadas y fagocitadas por los leucocitos presentes en la boca.

La influencia moduladora de la saliva sobre ciertos virus se cumpliría principalmente gracias a la IgAs, que podría ser responsable de la ausencia de casos de transmisión del VIH (virus causante del sida) por la vía salival. Las mucinas son también moléculas antivirales efectivas; así, interactúan con el virus de la influenza y bloquean su adhesión a las células huésped.

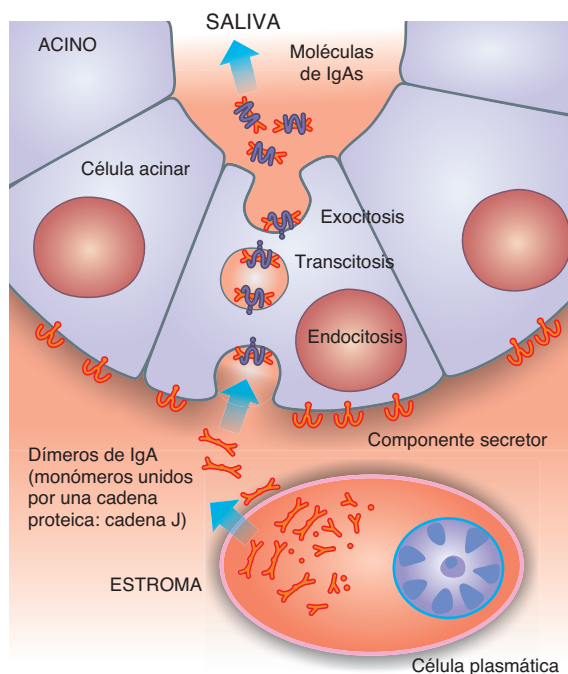
Las moléculas de IgA se producen por los plasmocitos del estroma periglandular y son secretadas en forma de dímeros (dos moléculas unidas). Los dímeros son captados mediante pinocitosis por las células de los acinos, de los conductos intercalares y de los estriados, y se unen a un agregado proteico (componente secretor) que protege a las moléculas de la proteólisis. El conjunto del dímero y el componente secretor conforma la IgA que se segrega mediante un mecanismo de transcitosis a la saliva (**fig. 21**).

En la saliva se han detectado pequeñas cantidades de fibronectina; esta molécula, que sería producida principalmente por las glándulas salivales mucosas, participaría también en la aglutinación de microorganismos potencialmente patogénicos.

La acción de **lavado mecánico** de la saliva (flujo físico o acción de autoclisis) es importante, particularmente durante las horas de comida, cuando se produce una secreción salival estimulada. El flujo físico salival se suma a la acción limpiadora del movimiento de labios y lengua, interfiere con la adherencia bacteriana, lava y arrastra células descamadas, restos de alimentos, hongos, bacterias y virus, a la vez que diluye los productos derivados de la actividad bacteriana (toxinas y ácidos). Esto contribuye a mantener el control de la placa bacteriana.

Durante los períodos de reposo de la actividad masticatoria, la secreción de saliva es muy baja (secreción basal) y solo se produce una mínima acción de autoclisis en la región de la desembocadura de las diferentes glándulas salivales menores.





**FIGURA 21.** Mecanismo de formación de las moléculas de IgAs salival. El «componente secretor» que las células acinares aportan a la IgA es parte de una proteína de transmembrana receptora de IgA que poseen estas células.

Se calcula que por la noche, durante las horas de sueño, llegan a la boca solamente unos 10 mL de saliva, lo cual enfatiza la importancia del cepillado de los dientes y encías antes de acostarse para evitar el desarrollo de la placa bacteriana.

La saliva también ejerce una **acción antibacteriana directa**, gracias a un grupo de proteínas salivales, como las lisozimas, lactoferrinas y sialoperoxidasas, las cuales, al funcionar en conjunto con otros componentes salivales, pueden tener un efecto inmediato sobre las bacterias bucales, interferir en su capacidad para multiplicarse o causar su destrucción. Y las histatinas, péptidos salivales ricos en histidina, pueden ser efectivas como **antifúngicos**, especialmente frente a *Candida albicans*, agente productor de candidiasis bucales.

Y junto con la secreción salival, el fluido crevicular gingival presente en la saliva también contribuye al sistema de defensa bucal, puesto que provee anticuerpos séricos contra las bacterias bucales, especialmente IgG, además de células fagocíticas (neutrófilos, macrófagos) y productos antibacterianos secretados por esas células.

## Participación de la saliva en mecanismos de regulación

**Mantenimiento del pH bucal:** la neutralidad del ambiente bucal se mantiene principalmente gracias a la existencia de sistemas amortiguadores (*buffers* o tampones) en la saliva, como el sistema bicarbonato/ácido carbónico, aunque se ha comprobado que durante el sueño el contenido de bicarbona-

to baja y son entonces los péptidos salivales ricos en histidina y, en menor proporción, los fosfatos los que contribuyen a mantener el pH cercano a la neutralidad.

En la placa bacteriana, el metabolismo de los hidratos de carbono por parte de microorganismos anaerobios conduce a la producción de ácidos que desmineralizan los tejidos duros dentarios. El bicarbonato, el fosfato y los péptidos ricos en histidina de la saliva difunden en cierta medida en la placa y actúan directamente como tampones, lo que contribuye a restablecer el pH neutro, previniendo la destrucción de los tejidos dentarios. Se ha comprobado que, en individuos con caries activas, el pH salival y el de la placa son generalmente más bajos de lo normal. Un pH salival de 3-3,5 se asocia a una alta prevalencia de caries.

Se ha descrito también que las mucinas salivales constituyen un mecanismo normal de defensa contra el impacto del reflujo ácido gástrico, pues neutralizan el jugo gástrico regurgitado. Sin embargo, en los casos de bulimia, la saliva no llega a contrarrestar completamente el contenido ácido de los vómitos provocados por el paciente; por lo que frecuentemente se produce una abrasión química, particularmente sobre el esmalte de la cara lingual de los elementos dentarios anteriores inferiores.

**Mantenimiento de la integridad del diente:** además de contrarrestar la acidez de la placa, la saliva contribuye a la protección del esmalte, porque contiene altas concentraciones de  $\text{Ca}^{++}$  y  $\text{PO}_4^{3-}$  unidos a estaterinas y proteínas ricas en prolina; esto permite mantenerlos en solución junto con otros iones, como magnesio, fluoruros, etc. Por ello, inmediatamente después de la erupción dentaria, la interacción con la saliva facilita la difusión de esos iones, lo que contribuye a la maduración post eruptiva del esmalte, o sea el incremento de la dureza superficial, y a la disminución de su permeabilidad.

Las mucinas de bajo peso molecular son más eficientes en la agregación bacteriana y en la depuración de la cavidad bucal, por lo que se las considera un factor importante en la resistencia a la caries. Se ha comprobado que en los individuos resistentes a las caries predominan las mucinas de bajo peso molecular y una mayor actividad de una proteasa producida por la glándula submaxilar, que es capaz de transformar las mucinas de alto peso molecular en mucinas de bajo peso molecular.

**Participación en los mecanismos de excreción y de mantenimiento del equilibrio hídrico:** en cuanto al equilibrio hídrico corporal, se considera que las glándulas salivales son parte integrante del sistema que controla el nivel apropiado de hidratación. La sed y la necesidad de beber para recuperar líquido se manifiestan por una sensación de boca seca, que se produce por la disminución de la secreción salival basal y la activación de receptores de la cavidad bucal; este estado se invierte cuando se ha saciado la sed.

## Modificaciones histofisiológicas relacionadas con la edad

Las glándulas salivales mayores y menores experimentan cambios con la edad, de manera comparable a lo que ocurre

en otros órganos de nuestro cuerpo. La capacidad secretora aumenta progresivamente desde los primeros años de la vida posnatal y alcanza su máxima productividad en la juventud y la edad adulta, para decrecer posteriormente.

En la edad avanzada, diferentes autores han descrito, tanto en las glándulas salivales mayores como en las menores, una paulatina atrofia del parénquima, el cual es reemplazado por tejido fibroadiposo. En general, se presenta una significativa reducción del volumen de los acinos, acompañada de un incremento del volumen ductal y de los tejidos estromáticos. Algunos investigadores han determinado que, si bien el número de células acinares se reduce durante el envejecimiento, estas permanecen en gran medida estructuralmente intactas y mantienen su actividad fisiológica. A pesar de ello, las personas ancianas padecen, por lo común, una disminución del flujo salival que perjudica sus procesos de masticación y fonación, así como la salud general de las estructuras bucales.

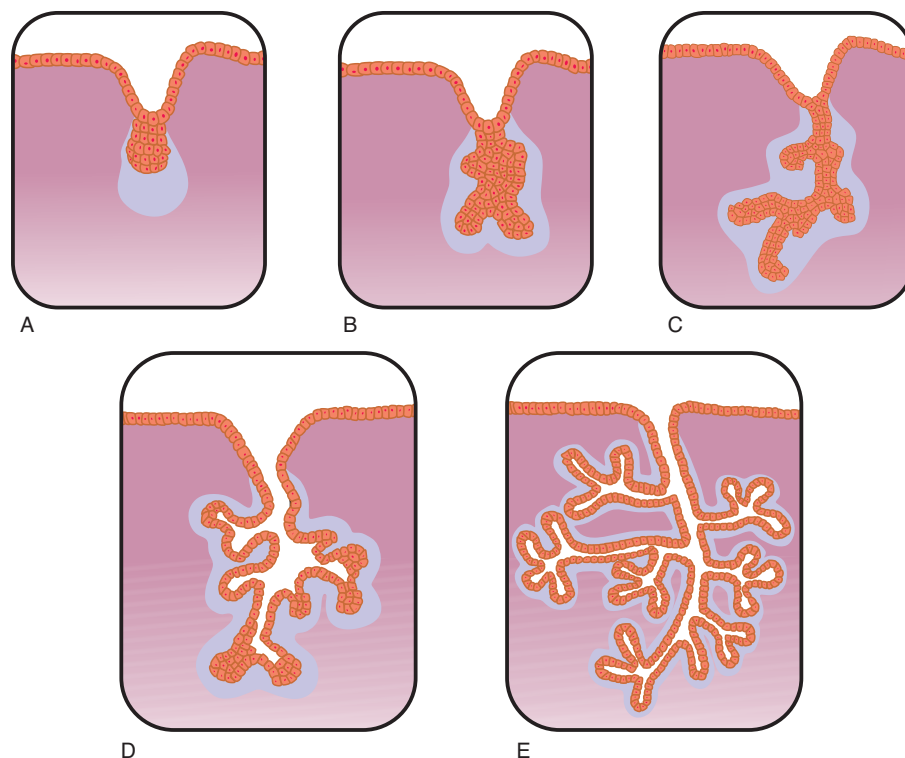
## HISTOGÉNESIS Y RENOVACIÓN DE LAS GLÁNDULAS SALIVALES

Las glándulas salivales comienzan a formarse entre la sexta y octava semanas del período embrionario. El proceso morfogenético e histogenético es común a todas las glándulas salivales, si bien cada una de ellas se origina en un lugar específico de la mucosa que tapiza el estomodeo o cavidad bucal primitiva. En

primer lugar, se produce un engrosamiento del epitelio del estomodeo en el sitio del futuro ostium en el que la glándula verterá su secreción a la boca. Después, el brote epitelial se elonga, lo que origina un cordón celular macizo que se invagina en el ectomesénquima subyacente y más tarde se ramifica dicotómicamente a partir de su extremo distal romo. 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.

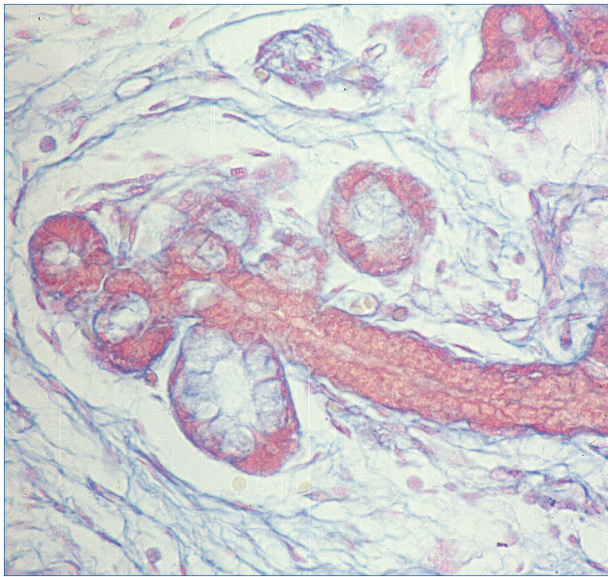
En una segunda fase, los cordones desarrollan una luz en su interior; transformándose en conductos, mientras que los extremos distales se diferencian en adenómeros o unidades secretorias. Progresivamente se producen las diferenciaciones citológicas a la altura de las diferentes porciones ductales y de las unidades secretoras terminales, originándose los distintos tipos celulares de acuerdo con las funciones que cumplirán cada uno de ellos.

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 todavía con claridad que la necrosis o la apoptosis tengan lugar en este sitio. Por ello, algunos investigadores han postulado otros mecanismos posibles: la apertura de la luz por la secreción liberada por las células ductales mediante la presión hidrostática y como consecuencia del diferente grado de proliferación de las células que forman los cordones (**figs. 22 y 23**).



**FIGURA 22.** Esquema de la histogénesis de las glándulas salivales. **A)** Invaginación del brote epitelial. **B y C)** Crecimiento y bifurcación terminal. **D)** Formación de una luz central. **E)** Diferenciación de conductos y acinos.





**FIGURA 23.** Histogénesis de glándulas labiales. Tricrómico de Mallory,  $\times 100$ .

Simultáneamente con la diferenciación morfológica del epitelio que va a constituir el parénquima glandular, el ectomesénquima que lo rodea da origen al tejido conectivo del estroma, que subdivide la glándula en lóbulos y lobulillos. Este hecho tiene una importancia fundamental, ya que se ha demostrado experimentalmente que, desde un primer momento, el desarrollo y la diferenciación fetal de las glándulas salivales están regulados por las interacciones epitelio-mesénquima como ocurre también en muchos otros órganos del cuerpo humano. Sin embargo, no se han dilucidado aún los mecanismos moleculares responsables de estas interacciones inductivas. Los resultados de diferentes estudios indicarían que el potencial genético inductor del desarrollo de las glándulas salivales se encuentra en el ectomesénquima del estomodeo. Así, se ha visto que, cuando ese tejido embrionario se trasplanta debajo de un epitelio de otra región del cuerpo, también induce a la formación de glándulas salivales. Por el contrario, si el epitelio del estomodeo destinado a formar glándulas salivales se asocia con el mesénquima de otras regiones del organismo, las glándulas no se desarrollan.

Por otra parte, existen evidencias acerca de que la ramificación epitelial durante la histogénesis de las glándulas salivales dependería tanto del mesénquima como de la membrana basal. En estudios *in vitro* de la génesis de glándulas salivales se observó que la ramificación de los cordones epiteliales va precedida de un incremento local del número de mitosis en esos cordones y de un engrosamiento de la lámina basal. La membrana basal engrosada estaría implicada en la estabilización del epitelio y en el inicio 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. En apariencia, una actividad colagenolítica selectiva en ciertos lugares de la interfases epitelio-me-

sénquima sería importante para la morfogénesis. También se postula 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.

La cascada de transformaciones que ocurren 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. Al igual que ocurre en otros tejidos fetales, la recepción del factor de crecimiento epidérmico (EFG) es crucial para el desarrollo y diferenciación de los órganos glandulares.

Con respecto al origen embriológico del parénquima glandular, se acepta que prácticamente todas las glándulas salivales menores, así como las parótidas, son de origen ectodérmico. Las glándulas de Von Ebner –que se desarrollan en la región de la membrana bucofaríngea–, junto con las submaxilares y sublinguales –que se forman en el piso o suelo de la boca–, son de origen endodérmico.

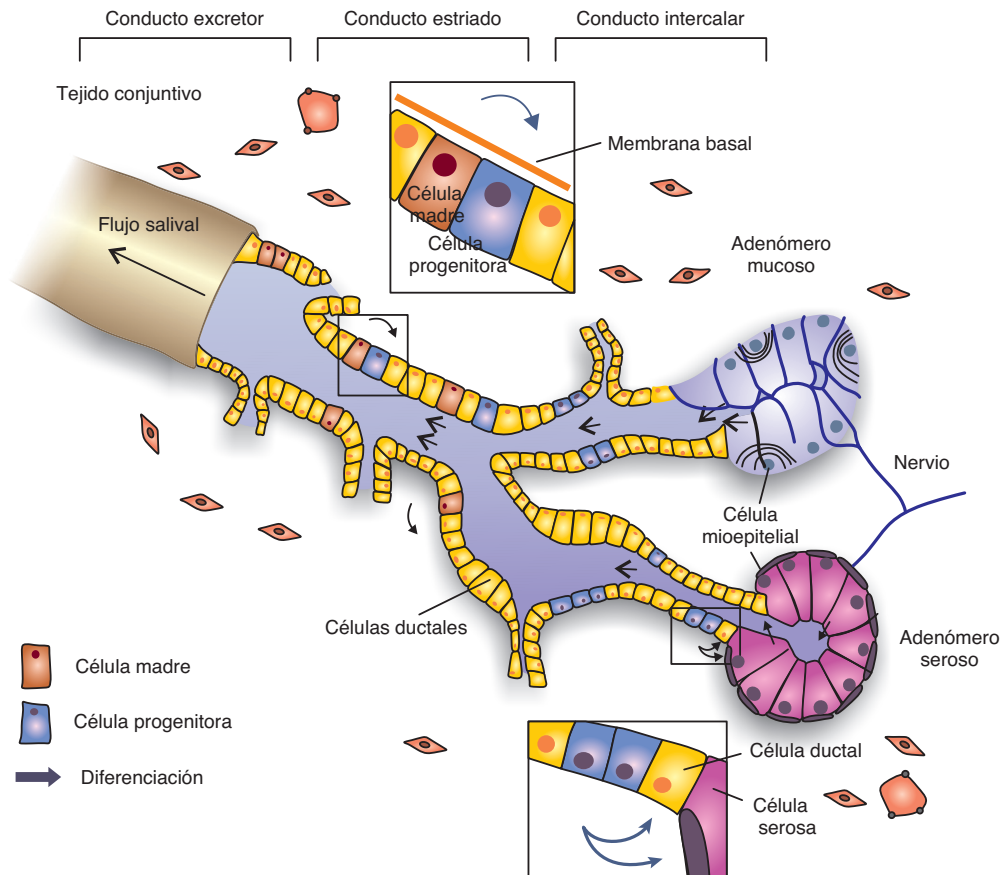
El desarrollo de las glándulas parótidas se inicia entre la quinta y sexta semanas, en forma de un brote epitelial que se invagina en la cara interna de cada mejilla y se ramifica cerca de la zona del oído. La formación de las glándulas submaxilares, en cambio, comienza al finalizar la sexta semana. Los primordios epiteliales de cada glándula se originan en el surco perilingual (hendidura entre la mandíbula y la lengua). Las glándulas sublinguales aparecen después de la séptima u octava semanas de desarrollo, y se inician en forma de varios cordones epiteliales que se invaginan a partir de la cara anterior del surco perilingual.

En los tres pares de glándulas salivales mayores, la formación de la luz en los conductos y la diferenciación de los acinos tiene lugar aproximadamente entre el tercer y cuarto mes del desarrollo.

En relación con el proceso de renovación de las glándulas salivales del adulto se han identificado células madre en los conductos estriados y en los conductos terminales o colectores, especialmente en los interlobulillares. Asimismo, se han identificado células denominadas progenitoras con capacidad mitótica y un mayor grado de diferenciación en los conductos estriados y en los intercalares. A partir de estas células se diferencian el resto de las células que componen el epitelio de los acinos y conductos excretores. En ese proceso inciden el mesénquima periférico, la vascularización y la innervación (fig. 24).

## BIOPATOLOGÍA Y CONSIDERACIONES CLÍNICAS

Desde el punto de vista clínico, existen distintas patologías de las glándulas salivales que obedecen a etiologías muy diversas y pueden presentarse en diferentes momentos de la vida prenatal o posnatal. En muchos casos, para diagnosticar la afección resulta necesario complementar el examen clínico con un estudio histopatológico, pero la biopsia se encuentra contraindicada como método de diagnóstico en las glándulas mayores, debido a la posibilidad de lesionar estructuras



**FIGURA 24.** Esquema de la ubicación de las células madre y progenitoras en los conductos glandulares (Modificada de Pringle, 2013).

nerviosas, producir fístulas o contribuir a la diseminación de células tumorales. Por ello, se aconseja la citología por aspiración, o bien la biopsia de las glándulas salivales accesorias, particularmente las labiales o las palatinas, preferidas ambas por su accesibilidad.

A continuación se comentan sucesivamente las anomalías más significativas que existen en el desarrollo, así como el sustrato histológico en el que asienta la patología más frecuente de las glándulas salivales. Por otra parte, consideraremos las alteraciones de la secreción salival en su conjunto como expresión de la participación de las distintas glándulas en un determinado proceso patológico y la utilización de la saliva como medio diagnóstico.

Al igual que ocurre con otros órganos, las glándulas salivales humanas, tanto mayores como menores, pueden verse afectadas durante la histogénesis por diferentes anomalías del desarrollo. Por ejemplo, pueden formarse glándulas aberrantes o ectópicas, ubicadas fuera del sitio habitual y en distintas regiones mandibulares o cervicales, en particular en regiones de ganglios linfáticos. Por otra parte, puede existir agenesia glandular o ausencia de formación de la glándula, en forma unilateral o bilateral, lo que afecta a uno o a varios tipos de glándulas salivales.

Otras alteraciones posibles son la formación de conductos excretores accesorios o supernumerarios y el desarrollo de fístulas o sitios anormales de drenaje de la secreción salival,

quistes o cavidades llenas de líquido originados por restos epiteliales embrionarios (ránula). Estos últimos deben diferenciarse del mucocoele o quiste de retención, el cual se presenta en las glándulas labiales y en las linguales de Blandin y Nuhn, y está formado por una pared de tejido conectivo fibroso en cuyo seno existe un infiltrado de células leucocitarias.

Las estructuras histológicas de las glándulas salivales constituyen el sustrato de una importante patología infecciosa, mecánica, tóxica, inmunitaria y tumoral. La relación de esa patología con su sustrato histológico queda reflejada en el **Tabla 4**.

En relación con la secreción salival conjunta, podemos distinguir alteraciones cuantitativas y cualitativas.

#### Alteraciones cuantitativas:

- Hipersecreción o sialorrea:** es el aumento del volumen de la secreción salival. Las causas que la provocan comúnmente son de índole nerviosa (histerias, neuralgia del trigémino, etc.), digestivas (estomatitis, tumor de esófago, etc.), hormonales (embarazo) y medicamentosas (iodo y mercurio).
- Hiposecreción:** es la disminución de la producción de saliva, la cual puede ser más o menos acentuada. Se denomina hiposialia a una secreción escasa de saliva; si esta desapa-



**TABLA 4. SUSTRATO TISULAR EN LAS GLÁNDULAS SALIVALES DE PATOLOGÍA INFECCIOSA, MECÁNICA, TÓXICA, INMUNITARIA Y NEOPLÁSICA**

Denominación	Etiopatogenia	Clínica	Tejido	Patología
Sialoadenitis (paperas)	Virus	Tumefacción dolorosa (parótida)	Epitelio glandular: células acinosas y ductales	Atrofia
			Conectivo: linfocitos, monocitos, plasmocitos	Infiltrado en estroma
Sialolitiasis	Mecánica (cálculo intraductal)	Tumefacción dolorosa (submaxilar)	Epitelio glandular: células acinosas y ductales	Necrosis. Dilatación ductal prelitiasica
			Conectivo: polimorfonucleares y linfocitos	Infiltrado periductal y periacinar
Sialoadenosis alcohólica	Tóxica	Tumefacción indolora (Gl. mayores y menores)	Epitelio glandular: células acinosas y ductales	Acumulación atípica de gránulos secretores. Dilatación e hiperplasia ductal
			Conectivo: fibroblastos, colágeno	Fibrosis
Síndrome de Sjögren	Inmunitaria	Tumefacción xerostomía (parótida y labial)	Epitelio glandular: células acinosas y ductales	Atrofia
			Conectivo: linfocitos, plasmocitos	Infiltrado periductal
Adenoma pleomorfo (tumor mixto)	Neoplásica	Tumoración	Epitelio glandular: células acinosas, ductales y mioepiteliales	Proliferación
			Conectivo: células mesenquimatosas y matriz extracelular	Síntesis aumentada de matriz extracelular con cambios mucoides, condroides, etcétera
Cistoadenoma papilar linfomatoso (tumor de Warthin) (adenolinfoma)	Neoplásica	Tumoración (parótida)	Epitelio glandular: células acinosas y ductales oncócitos	Proliferación (papilas y quistes)
			Conectivo: linfocitos	Infiltrado intrapapilar

rece totalmente se denomina asialia. La disminución acentuada de la secreción salival conduce a la sequedad de la boca o **xerostomía**. La xerostomía tiene muchos efectos negativos: se produce una desagradable sensación de boca seca por disminución de la película salival; se entorpecen las funciones de masticación, deglución y fonación, que se tornan incómodas y dolorosas; y aumenta la susceptibilidad a las lesiones de la mucosa bucal. La falta de barrido mecánico salival favorece la colonización bacteriana y la descomposición de los detritus alimenticios por acción de los microorganismos, lo que provoca la halitosis o mal aliento de origen bucal. Los diferentes productos deriva-

dos de la acción bacteriana no logran diluirse, y la capacidad *buffer* se pierde. La disminución del pH de la cavidad bucal sin amortiguación salival y el deterioro de la mucosa bucal favorecen las infecciones oportunistas, como las candidiasis y la caries dental.

La hiposecreción puede ocurrir como consecuencia de la pérdida de glándulas salivales por razones quirúrgicas, pero también tiene lugar por la pérdida total o parcial, reversible o no de la funcionalidad de una o varias glándulas salivales. Este hecho puede deberse a distintas causas como: 1) tratamientos médicos (p. ej., con neurodepresores o anticonvulsivos);

2) traumatismos locales (frecuentes en el caso de los labios, especialmente el inferior, o bien a causa del uso de prótesis que presionan la bóveda palatina); 3) efectos del envejecimiento; 4) patología autoinmune (síndrome de Sjögren); 5) tratamiento por irradiación en el caso de tumores de cabeza y cuello; 6) estenosis u obstrucción de los conductos excretores por cálculos (sialolitiasis) que pueden conducir a **sialoadenitis** (inflamación glandular).

La disminución de estímulos aferentes desde el sistema nervioso central (SNC) y el sistema nervioso autónomo (SNA) produciría una alteración en la secreción salival, como se ha descrito en casos de diabetes y en las **sialoadenosis** o **sialosis** (enfermedad glandular de naturaleza no inflamatoria ni tumoral) de distinta etiología. El alcoholismo crónico es uno de los agentes que conducen a la sialosis, la cual además de xerostomía produce, como han demostrado nuestros estudios, alteraciones estructurales, citoquímicas y ultraestructurales tanto en las glándulas mayores como en las menores, aunque fundamentalmente en las primeras (**fig. 25**).

Con respecto a la xerostomía en general, aún no se ha encontrado un tratamiento adecuado para sustituir el déficit de las secreciones salivales. El uso de **salivas artificiales** proporciona un alivio temporal; las gelatinas de fluoruros también son utilizadas para restaurar el balance químico de la boca, lo que sirve para prevenir las enfermedades y mantener la salud bucal.

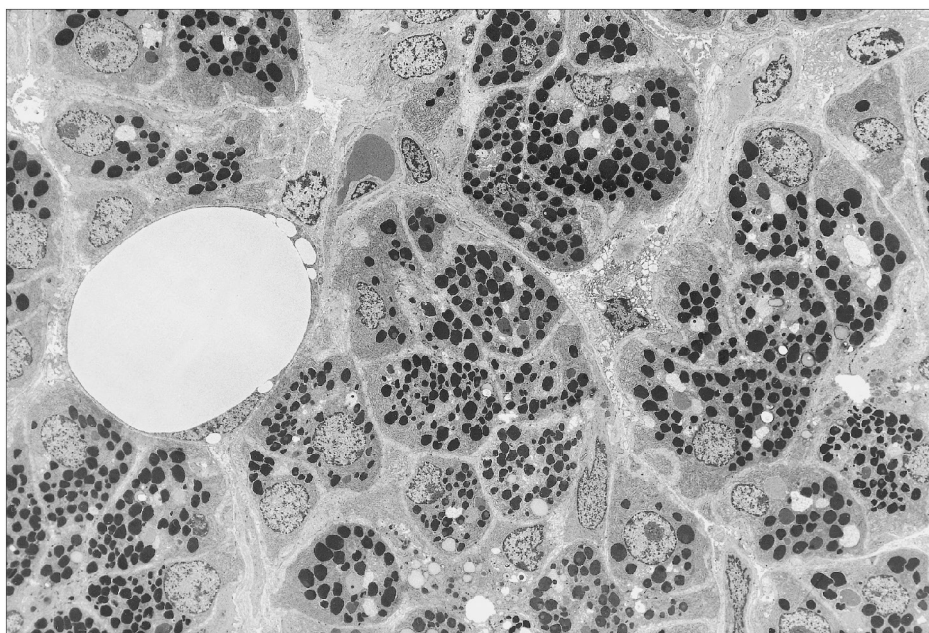
#### Alteraciones cualitativas:

- a) Cambios en el pH salival: la saliva normalmente es neutra o ligeramente alcalina, pero a causa de enfermedades del aparato digestivo (dispepsias, carcinoma de estómago,

etc.) esta puede cambiar su pH y volverse ácido, lo que facilita la instalación de estomatitis y el desarrollo de caries dental.

- b) Presencia de elementos anormales: glucosa en la saliva de personas diabéticas, pigmentos biliares o sustancias medicamentosas (mercurio, iodo) que se eliminan por la vía de la secreción salival.
- c) Desequilibrio ecológico: se ha comprobado que una cantidad mayor de 100.000 lactobacilos por mL de saliva implica un elevado riesgo de caries. La caries, como la enfermedad periodontal, es un proceso infeccioso en el que están comprometidos distintos microorganismos; ambas afecciones determinan cambios en la cantidad y los tipos de IgAs antimicrobianas de la saliva. En pacientes con caries activas se detecta un aumento en la cantidad de IgAs anti-*Streptococcus mutans*, que es la bacteria a la que se le atribuye mayor potencial cariogénico.

La saliva puede utilizarse para el diagnóstico de diferentes estados fisiológicos y patológicos, a través de la determinación de sus componentes específicos mediante técnicas microanalíticas cuantitativas y cualitativas. Esto es posible en todos los casos en los que se ha comprobado que dichos componentes están presentes en los fluidos salivales en correlación con sus valores plasmáticos. La obtención de saliva es mucho más sencilla y menos traumática que la toma de una muestra de sangre y, por ello, numerosas investigaciones están orientadas a estandarizar su uso para el diagnóstico temprano de diferentes enfermedades. Asimismo, sería de utilidad para la detección de contaminantes ambientales en el cuerpo, como el arsénico, y de metales pesados, como el plomo, cadmio o cromo.



**FIGURA 25.** Sialosis alcohólica en la glándula parótida. Se identifican los gránulos e inclusiones lipídicas citoplasmáticas. Adipocito en el estroma. Glándula parótida. MET,  $\times 800$ .



## INGENIERÍA TISULAR

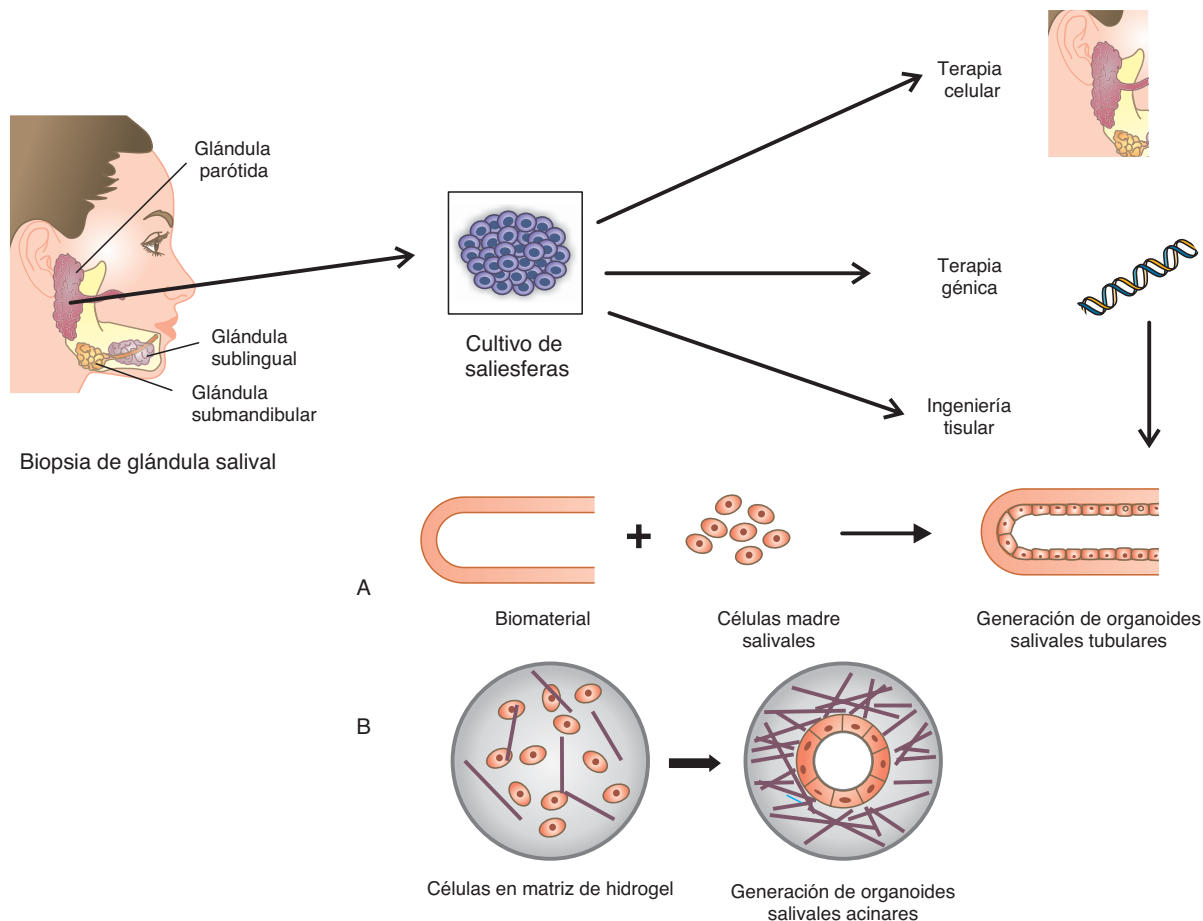
El objetivo principal de la medicina regenerativa en este campo es la restauración de la función glandular en pacientes que han sufrido la pérdida de tal función como consecuencia de la resección de tumores de glándulas salivales y de la radiación terapéutica de tumores de cabeza y cuello. También es importante en patologías específicas de las glándulas salivales, como el síndrome de Sjögren. En todos estos casos, la destrucción amplia de las glándulas salivales implica una severa xerostomía y, concomitantemente, graves molestias (mucositis, glositis, etc.) y dificultades funcionales.

Las investigaciones se desarrollan principalmente en las tres áreas de las denominadas terapias avanzadas (**fig. 26**).

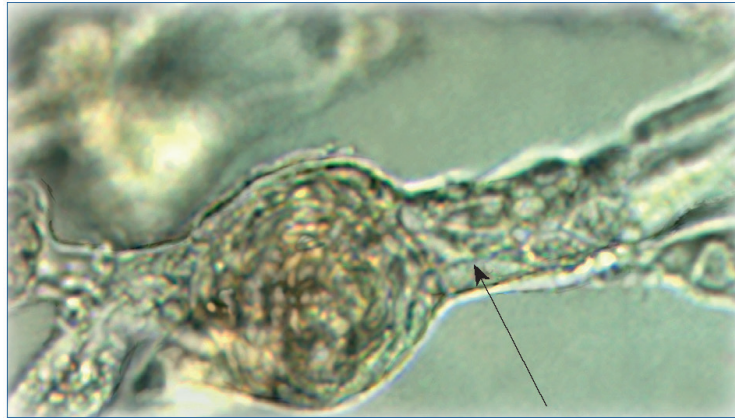
1. Terapia génica: utiliza vectores víricos para transferir el gen *AQP1* (acuaporina) que es fundamental en el transporte del agua en las glándulas salivales. Puede combinarse con la terapia celular y la ingeniería tisular. Tras numerosos estudios experimentales se han comenzado ensayos clínicos.
2. Terapia celular: consiste en la utilización de células madre para su implantación en glándulas salivales irradiadas. Se han utilizado células madre de médula ósea que han de-

mostrado estimular la secreción, fundamentalmente por los efectos paracinos que tienen sobre las células madre y progenitoras de la glándula salival supervivientes a la irradiación. El trasplante autólogo de células madre y progenitoras de glándula salival requiere una biopsia previa a la irradiación para cultivar, expandir y mantener dichas células. Se forman saliesferas de células madre salivales que luego son trasplantadas o utilizadas para ingeniería tisular.

3. Ingeniería tisular: consiste en construir modelos de glándulas salivales artificiales a partir de células madre, fundamentalmente de glándula salival y biomateriales diversos, naturales o de síntesis, como el colágeno tipo I, la laminina, el ácido hialurónico, la celulosa, el matrigel, los geles de dextrano, etc. o asociaciones de varios de ellos para proporcionar un entorno tridimensional semejante al estroma glandular. Para la utilización terapéutica de estos constructos se ha propuesto el diseño de pequeñas estructuras denominadas organoides, que constan de un estroma o armazón tridimensional con estructura tubular de fondo ciego en cuyo interior se depositan células madre salivales. Otros modelos desarrollan adenómeros a partir de las saliesferas en biomateriales con distintos patrones tridimensionales (**fig. 27**). A estos modelos se les puede



**FIGURA 26.** Esquema general de la utilización de las terapias avanzadas, terapia génica, terapia celular e ingeniería tisular en las glándulas salivales. **A)** modelo de organoide de morfología tubular con fondo ciego. **B)** modelo de organoide con morfología acinar.



**FIGURA 27.** Acinos y conductos (flecha) contruidos por ingeniería tisular. Cortesía de Joraku, et al. (reproducida con permiso).

incorporar un sistema vascular mediante el transplante de celulas endoteliales y la liberación de factores de crecimiento angiogénicos. Actualmente las investigaciones están orientadas a la búsqueda de otras fuentes celulares,

como las células DPSC de la pulpa dental y a proporcionar, además, una interacción nerviosa imprescindible para el desarrollo histogénético de la glándula y para el normal funcionamiento posterior del nuevo tejido artificial.

## BIBLIOGRAFÍA

- Abou Neel EA, Chrzanowski W, Salih VM, et al. Tissue engineering in dentistry. *J. Dent.* 2014;42(8):915-28.
- Amano O, Mizobe K, Bando Y, Sakiyama K. Anatomy and histology of rodent and human major salivary glands. *Acta Histochem Cytochem.* 2012;45:241-50.
- Aurrekoetxea M, García-Gallastegui P, Irastorza et al. Dental pulp stem cells as a multifaceted tool for bioengineering and the regeneration of craniomaxillofacial tissues. *Front Physiol.* 2015;6:289-99.
- Benjelloun F, Dawood R, Urcuqui-Inchima S, Rochereau N, Chanut B, Verrier B, Lucht F, et al. Secretory IgA specific for MPER can protect from HIV-1 infection in vitro. *AIDS.* 2013;27(12):1992-5.
- Berquin K, Mahy P, Weynand B, Reyckler H. Accessory or sublingual salivary gland biopsy to assess systemic disease: a comparative retrospective study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2006;263:233-6.
- Black JB. The structure of the salivary glands of the human soft palate. *J Morphol.* 1977;153(1):107-17.
- Bohl L, Merlo C, Carda C, Gómez de Ferraris ME, Carranza M. Morphometric analysis of the parotid gland affected by alcoholic sialosis. *J Oral Pathol Med.* 2008;37:499-503.
- Bücheler M, Wirz C, Schütz A, Bootz F. Tissue engineering of human salivary gland organoids. *Acta Otolaryngol.* 2002;122(5):541-5.
- Carda C, Gomez de Ferraris ME, Arriaga A, Carranza M, Peydró A. Alcoholic parotid sialosis: a structural and ultrastructural study. *Med Oral.* 2004;9(1):24-32.
- Carda C, Carranza M, Arriaga A, Díaz A, Peydró A, Gomez de Ferraris ME. Structural differences between alcoholic and diabetic parotid sialosis. *Med. Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2005;10(4):309-14.
- Carda C, Mosquera-Lloreda N, Salom L, Gómez de Ferraris ME, Peydró A. Structural and functional salivary disorders in type 2 diabetic patients. *Med Oral Patol Oral Cir. Bucal.* 2006;11(4):E309-14.
- Carranza M, Ferraris ME, Galizzi M. Structural and morphometrical study in glandular parenchyma from alcoholic sialosis. *J. Oral Pathol Med.* 2005;34(6):374-9.
- Chitturi RT, Veeravarmal V, Nirmal RM, Reddy BV. Myoepithelial Cells (MEC) of the Salivary Glands in Health and Tumours. *J. Clin Diagn Res.* 2015;9(3):ZE14-8.
- Cuida M, Halse AK, Johannessen AC, et al. Indicators of salivary gland inflammation in primary Sjögren's syndrome. *Eur. J. Oral Sci.* 1997;105(3):228-33.
- Dayan D, Vered M, Paz T, et al. Aging of human palatal salivary glands: a histomorphometric study. *Exp Gerontol.* 2000;35:85-93.
- Dawes C, Wood CM. The contribution of oral minor mucous and gland secretion to the volume of whole saliva in man. *Arch Oral Biol.* 1973;18:337-42.
- Dawes C, Wood CM. The composition of human lip mucous gland secretions. *Arch Oral Biol.* 1973;18:343-50.
- Denny PC, Ball WD, Redman RS. Salivary glands: a paradigm for diversity of gland development. *Crit Rev Oral Biol Med.* 1997;8(1):51-75.
- Drummond JR, Chisholm DM. A quantitative and qualitative study of the ageing human labial salivary glands. *Arch Oral Biol.* 1984;29:151-5.
- Durban EM, Nagpala PG, Barreto PD, et al. Emergence of salivary gland cell lineage diversity suggests a role for androgen-independent epidermal growth factor receptor signaling. *J Cell Sci.* 1995;108:2205-12.
- Ferguson DB. The flow rate of unstimulated human labial gland saliva. *J Dent Res.* 1986;75:980-5.
- Ferguson DB. The flow rate and composition of human labial gland saliva. *Arch Oral Biol.* 1999;44:11-4.
- Ferraris ME, Samar ME, Ávila R, et al. Morphological and cytochemical evolution of labial gland in human fetuses. *J Dent Res.* 1988;67:618.
- Ferraris ME, Samar ME, Busso C, et al. Prenatal development of human palatine glands: a structural and cytochemical study. *Acta Odont Latinoamer.* 1993;7(1):23-9.
- Ferraris ME, Carranza M, Ferraris R, et al. Variaciones estructurales en glándulas salivales de pacientes alcoholistas crónicos. *Rev Fac Odont Univ Nac Córdoba.* 1995;19:59-68.



- Ferraris ME, Busso C, Carranza M. Age-related and immunohistochemical changes in human labial salivary glands. *Acta Odont Latinoam.* 1997;10(2):71-9.
- Ferraris ME, Arriaga A, Busso C, Carranza M. Histological study of parotid, submaxillary and von Ebner salivary glands in chronic alcoholics. *Acta Odontol Latinoam.* 1999;12(2):97-102.
- Ferraris ME, Carranza M, Arriaga A. A structural and immunocytochemical study of palatine and labial salivary glands from chronic alcoholics. *Acta Odont Latinoam.* 2000;13(2):113-21.
- García-García JD, Mérida-Velasco JA, Barranco-Zafra R, Espín-Ferra J, Sánchez-Montesinos I. Development of ductus submandibularis in the human submandibular gland. *Eur Arch Biol. (Bruxelles).* 1990;102:1-7.
- Gao Z, Wu T, Xu J, Liu G, Xie Y, Zhang C, et al. Generation of Bioartificial Salivary Gland Using Whole-Organ Decellularized Bioscaffold. *Cells Tissues Organs.* 2014;200(3-4):171-80.
- Garret JR, Kidd A. The innervation of salivary glands as revealed by morphological methods. *Microsc Res Tech.* 1993;26:75-91.
- Gorr SU, Venkatesh SG, Darling DS. Parotid secretory granules: crossroads of secretory pathways and protein storage. *J Dent Res.* 2005;84(6):500-9.
- Henry-Stanley MJ, Beneke J, Bardales RH, Stanley MW. Fine-needle aspiration of normal tissue from enlarged salivary glands: sialosis or missed target? *Diagn Cytopathol.* 1995;13(4):300-3.
- Holmberg KV, Hoffman MP. Anatomy, biogenesis and regeneration of salivary glands. *Monogr Oral Sci.* 2014;24:1-13.
- Izutsu KT, Schubert MM, Truelove EL, Johnson DE. Use of human minor salivary glands in basic and applied secretion research. *J Dent Res.* 1987;66:654-59.
- Joraku A, Sullivan CA, Yoo J, Atala A. In vitro reconstitution of three-dimensional human salivary gland tissue structures. *Differentiation.* 2007;75(4):318-24.
- Kashimata M, Gresik EW. Epidermal growth factor system is a physiological regulator of development of the mouse fetal submandibular gland and regulates expression of the alpha6-integrin subunit. *Dev Dynam.* 1997;208:149-61.
- Knox SM, Lombaert IM, Reed X, Vitale-Cross L, Gutkind JS, Hoffman MP. Parasympathetic innervation maintains epithelial progenitor cells during salivary organogenesis. *Science.* 2010;329(5999):1645-7.
- Kumar V. Artificial salivary glands - An innovative treatment for salivary gland dysfunction. *Indian J Stomatol.* 2011;2:172-4.
- Martínez JR. Ion transport and water movement. *J Dent Res.* 1987;66:638-47.
- Mérida-Velasco JA, Espín-Ferra J, Sánchez-Montesinos I, García-García JD. Development of the human parotid gland. I. The parotid gland proper. *Eur Arch Biol. (Bruxelles)* 1991;102:15-24.
- Mérida-Velasco JA, Sánchez-Montesinos I, Espín-Ferra J, García-García JD, García-Gómez S, Roldán-Schilling V. Development of the human submandibular salivary gland. *J Dent Res.* 1993;72:1227-32.
- Merlo C, Bohl L, Carda C, Gómez de Ferraris ME, Carranza M. Parotid sialosis: morphometrical analysis of the glandular parenchyme and stroma among diabetic and alcoholic patients. *J Oral Pathol Med.* 2010;39(1):10-5.
- Nanduri LS, Lombaert IM, van der Zwaag M, Faber H, Brunsting JF, van Os RP, Coppes RP. Salisphere derived c-Kit+ cell transplantation restores tissue homeostasis in irradiated salivary gland. *Radiother Oncol.* 2013;108(3):458-63.
- Nanduri LS, Baanstra M, Faber H, Rocchi C, Zwart E, de Haan G, et al. Purification and ex vivo expansion of fully functional salivary gland stem cells. *Stem Cell Rep.* 2014;3(6):957-64.
- Nedvetsky PI, Emmerson E, Finley JK, Ettinger A, Cruz-Pacheco N, Prochazka J, et al. Parasympathetic innervation regulates tubulogenesis in the developing salivary gland. *Dev Cell.* 2014;30(4):449-62.
- Ogawa M, Tsuji T. Reconstitution of a bioengineered salivary gland using a three-dimensional cell manipulation method. *Curr Protoc Cell Biol.* 2015;66:19.17.1-13.
- Ozdemir T, Fowler EW, Hao Y, Ravikrishnan A, Harrington DA, Witt RL, et al. Biomaterials-based strategies for salivary gland tissue regeneration. *Biomater. Sci.* 2016;4(4):592-604.
- Pringle S, Van Os R, Coppes RP. Concise review: Adult salivary gland stem cells and a potential therapy for xerostomia. *Stem Cells.* 2013;31(4):613-9.
- Riva A, Loffredo F, Puxeddu R, Testa Riva F. A scanning and transmission electron microscope study of the human minor salivary glands. *Arch Oral Biol.* 1999;44:S27-31.
- Rossoni RB, Machado A, Machado C. A histochemical study of catecholamines and cholinesterases in the autonomic nerves of the human salivary glands. *Histochem J.* 1979;11(6):661-8.
- Samar ME, Ferraris ME G de, Avila R et al. Prenatal development of human minorsalivaryglands. *J. Dent. Res.* 1989;68:536
- Samar ME, Ávila R, Ferraris ME, Fabro S, Grunberg K. Cytochemical variations of human von Ebner's glands. *Rev Fac Cien. Med Univ Nac Córdoba.* 1991;49(1):7-10.
- Samar ME, Ávila RE, Ferraris ME, Ferraris R, Fabro SP. Embryogeny of human labial glands: a structural, ultrastructural and cytochemical study. *Acta Odontol Latinoam.* 1993;7(2):23-32.
- Sequeira SJ, Gervais EM, Ray S, Larsen M. Genetic modification and recombination of salivary gland organ cultures. *J Vis Exp.* 2013;28(71): e50060.
- Sivaraajasingam V, Drummond JR. Measurements of human minor salivary gland secretions from different oral sites. *Arch Oral Biol.* 1995;40(8):723-9.
- Smith DJ, Joshupura K, Kent R, Taubman MA. Effect of age on immunoglobulin content and volume of human labial gland saliva. *J Dent Res.* 1992;71(12):1891-94.
- Sonesson M, Hamberg K, Wallengren ML, Matsson L, Ericson D. Salivary IgA in minor-gland saliva of children, adolescents, and young adults. *Eur J Oral Sci.* 2011;119(1):15-20.
- Tandler B, Pinkstaff CA, Riva A. Ultrastructure and histochemistry of human anterior lingual salivary glands (glands of Blandin and Nuhn). *Anat Rec.* 1994;240(2):167-77.
- Voutetakis A, Kok MR, Zheng C, et. al. Reengineered salivary glands are stable endogenous bioreactors for systemic gene therapeutics. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101(9):3053-8.
- Wisner A, Dufour E, Messaoudi M, et. al. Human Opiorphin, a natural antinociceptive modulator of opioid-dependent pathways. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103(47):17979-84.
- Yamashina S, Tamaki H, Katsumata O. Review article fine structure of the exocrine cells of rat sublingual gland revealed by rapid freezing and freeze substitution method. *Eur J Morphol.* 2000;38(4):213-8.
- Yoo C, Vines JB, Alexander G, Murdock K, Hwang P, Jun HW. Adult stem cells and tissue engineering strategies for salivary gland regeneration: a review. *Biomater Res.* 2014;18:9-21.