

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA

EFFECTO DE LA RADIOTERAPIA EN GLÁNDULAS
SALIVALES ACCESORIAS

CARMEN ARANZAZU PÉREZ FERNÁNDEZ

UNIVERSITAT DE VALENCIA
Servei de Publicacions
2006

Aquesta Tesi Doctoral va ser presentada a València el dia 8 de Abril de 2005 davant un tribunal format per:

- D. Miguel González Pérez
- D. Daniel López Aguado
- D. Ángel Martínez Sahuquillo
- D^a. Carmen Gavalda Esteve
- D. Antonio Fons Font

Va ser dirigida per:

D. Jorge Basterra Alegría

D. José Vicente Bagán Sebastián

©Copyright: Servei de Publicacions
Carmen Aranzazu Pérez Fernández

Depòsit legal:

I.S.B.N.:84-370-6519-4

Edita: Universitat de València
Servei de Publicacions
C/ Artes Gráficas, 13 bajo
46010 València
Spain
Telèfon: 963864115

UNIVERSITAT DE VALENCIA
FACULTAT DE MEDICINA I ODONTOLOGIA

TESIS DOCTORAL

**EFECTO DE LA RADIOTERAPIA EN
GLÁNDULAS SALIVALES ACCESORIAS**

Carmen Aranzazu Pérez Fernández
Valencia, 2005

Directores:

Jorge Basterra Alegria

Catedrático de Otorrinolaringología. Facultad de Medicina y Odontología de Valencia.

José Vicente Bagán Sebastián

Catedrático de Patología Médica Oral. Facultad de Medicina y Odontología de Valencia.

Prof. J. Basterra Alegría.

Catedrático de la Universidad de Valencia.

Jefe de Servicio de Otorrinolaringología del Hospital General Universitario de Valencia.

CERTIFICA:

Que el presente trabajo de investigación que se expone en la presente tesis: "*Efecto de la radioterapia en glándulas salivales accesorias*", ha sido realizado bajo mi dirección por la licenciada Dña. Carmen Aranzazu Pérez Fernández y corresponde fielmente a los resultados obtenidos.

Una vez redactada la presente memoria, la he revisado encontrándola conforme para ser presentada y aspirar al grado de Doctor ante el tribunal que en su día se designe.

Y, para que conste, en cumplimiento de las disposiciones vigentes, expido el presente en Valencia:

Fdo: Prof. Dr. Jorge Basterra Alegría

Prof. J. V. Bagán Sebastián.

Catedrático de la Universidad de Valencia.

Jefe de Servicio de Estomatología del Hospital General Universitario de Valencia.

CERTIFICA:

Que el presente trabajo de investigación que se expone en la presente tesis: "*Efecto de la radioterapia en glándulas salivales accesorias*", ha sido realizado bajo mi dirección por la licenciada Dña. Carmen Aranzazu Pérez Fernández y corresponde fielmente a los resultados obtenidos.

Una vez redactada la presente memoria, la he revisado encontrándola conforme para ser presentada y aspirar al grado de Doctor ante el tribunal que en su día se designe.

Y, para que conste, en cumplimiento de las disposiciones vigentes, expido el presente en Valencia:

Fdo: Prof. Dr. José Vicente Bagán Sebastián

AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi agradecimiento:

A los profesores Jorge Basterra y José Vicente Bagán, a quienes debo en gran medida el interés por llevar a cabo este proyecto. Gracias a ellos he podido ahondar en el conocimiento de las glándulas salivales accesorias, grandes desconocidas para mí hasta ahora. Asimismo, me han sabido transmitir sus inquietudes investigadoras y con ello, ayudarme en mi desarrollo como especialista.

A Chimo y Amor del Laboratorio de Anatomía del Departamento de Cirugía de la Facultad de Medicina de Valencia, por el gran trabajo realizado con las preparaciones histológicas del estudio.

A la Dra. Gil por su ayuda en la valoración de las muestras histológicas del estudio y al Dr. Ramalle por su ayuda en la realización del material estadístico.

A todos los pacientes que han participado en la realización de este estudio, sin los cuales no hubiese podido llevar a cabo este estudio.

A todos mis compañeros del servicio de Otorrinolaringología del Hospital General Universitario por el apoyo que me han dado y la sabiduría que me han aportado durante mi periodo formativo como especialista.

A toda mi familia, especialmente a mi madre, tíos y abuelos, porque me han apoyado en todas mis decisiones y me han ayudado en los momentos difíciles. A ellos les debo el afán de superación.

A Juan Carlos, por estar ahí y apoyarme.

A mi abuelo

*Dice la esperanza: un día
la verás, si bien esperas.*

*Dice la desesperanza:
sólo la amargura es ella.*

*Late, corazón...No todo
se lo ha tragado la tierra.*

Antonio Machado

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN

BASES ANATÓMICAS

Preámbulo	1
Embriología de las glándulas salivales accesorias	3
Topografía y clasificación	6
Estructura de las glándulas salivales accesorias	8
Descripción de los diferentes grupos glandulares	17

BASES FISIOLÓGICAS

Introducción	21
Secreción de las glándulas salivales	23
Composición de la saliva	30
Control de la secreción	40

OBJETIVO DEL ESTUDIO

Antecedente del tema	43
Objetivo del estudio	48

MATERIAL Y MÉTODOS

Descripción de la muestra	49
Material	50
Método de recogida de datos	55
Procesamiento de glándulas salivales	61
Valoración histológica de las preparaciones	64
Análisis estadístico del material	67

RESULTADOS

Análisis estadístico descriptivo	71
Estudio inferencial	90

DISCUSION	100
------------------	-----

CONCLUSIONES	117
---------------------	-----

BIBLIOGRAFIA	118
---------------------	-----

ANEXOS

Anexo I: Protocolo de glándulas salivales	133
Anexo II: Tabla general de pacientes	137
Anexo III: Variables codificadas	154

INTRODUCCIÓN

BASES ANATÓMICAS

▪ PREÁMBULO

La cavidad oral forma parte de la puerta de entrada del aparato digestivo y respiratorio. Se caracteriza por presentar un medio húmedo, debido a la presencia continua de una capa de fluido entre la mucosa bucal y los dientes. Este fluido se denomina saliva. No obstante el término más correcto es el de fluido oral, ya que además de agua está compuesto de sales minerales y diferentes tipos de células, tales como células descamadas del epitelio bucal, leucocitos y gran variedad de bacterias. El volumen de saliva estimado por día es de 600 a 1200 mililitros (1).

La cavidad oral está revestida por un epitelio plano estratificado no queratinizado, excepto en las zonas próximas a estructuras óseas como son el paladar y las encías, en las que es queratinizado. Este epitelio se apoya en la lámina propia, bajo la cual existe una capa submucosa laxa. Dicha capa está especialmente desarrollada en la mucosa yugal y el paladar blando, y prácticamente ausente en el paladar duro. En la capa submucosa de la mayor parte de la cavidad oral se encuentran pequeñas agrupaciones glandulares (2) derivadas de los anexos, que se abren en numerosos conductos de pequeño tamaño sobre la superficie de la membrana mucosa, constituyendo las

denominadas glándulas salivales accesorias o glándulas salivales menores, con un número total que oscila entre 600 y 1000 (3).

Stensen fue el primer autor que habló de la existencia de las glándulas salivales menores en 1661 (4). Posteriormente fue *Rossbach* el primer investigador que observó la secreción mucosa de las glándulas salivales menores en humanos en el año 1882 (5).

Las glándulas salivales, se clasifican en mucosas, serosas y mixtas según el predominio de células acinares que presenten (6). En el caso de las glándulas salivales menores la mayor parte de éstas se caracterizan por presentar células secretoras de tipo mucoso o mixto, excepto en las glándulas de von Ebner, dónde existe un predominio de células serosas.

- **EMBRIOLOGÍA DE LAS GLÁNDULAS SALIVALES ACCESORIAS**

El desarrollo ontogénico de las glándulas salivales accesorias o menores comienza a partir del tercer mes de gestación (7). Se inician gracias a la proliferación de células epiteliales (derivadas del estomodeo primitivo), que se introducen de forma organizada como cordones sólidos en el mesénquima subyacente (Figura 1), permaneciendo separadas por una membrana basal.

La mayor parte de las glándulas derivan de la capa ectodérmica, excepto las glándulas de von Ebner y las glándulas salivales localizadas en las proximidades de la región amigdalina, que parecen derivar de la capa endodérmica (8). El tejido conjuntivo de las glándulas por su parte se origina a partir de las células de la cresta neural, mientras que el tejido parenquimatoso aparece por proliferación del epitelio bucal (9).

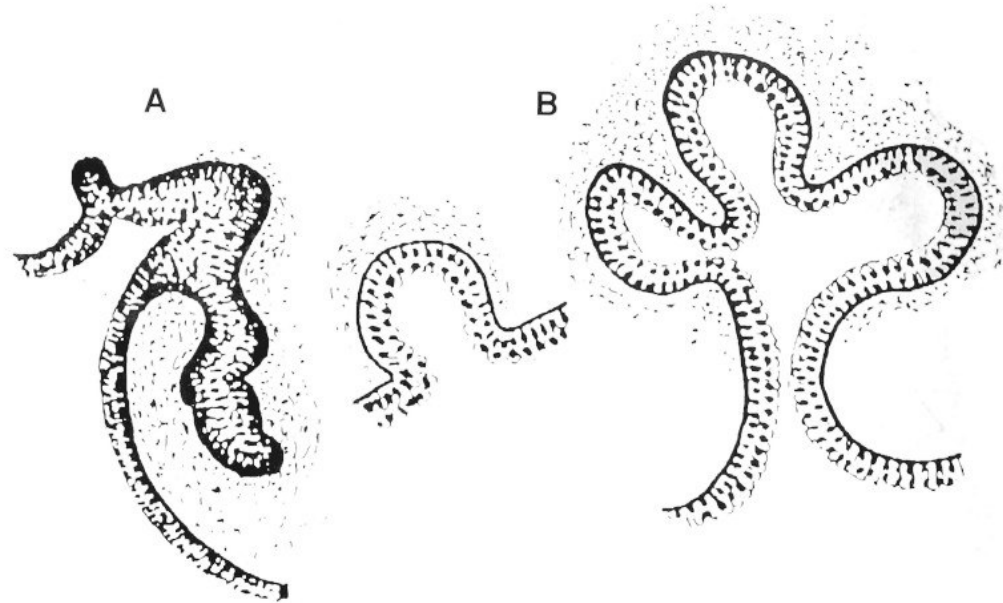


Figura 1.
Histogénesis de una glándula salival mixta: A. Brote epitelial
Introduciéndose en mesénquima. B. Etapas de la profundización
Y desarrollo glandular

En un principio dicha invaginación epitelial (que suele desarrollarse en el lugar que posteriormente será la desembocadura del conducto excretor) (10), es maciza y en su extremo terminal presenta un cúmulo de células, entre 10 y 12, dispuestas de forma radial, a modo de botón. Estos cordones, a partir de la 18ª semana, se transforman en un tubo debido a la apoptosis de las células centrales que constituirán el conducto excretor. En su extremo distal las células más próximas a la luz se diferencian en acinos (unidades de secreción) y las células periféricas se transforman en células mioepiteliales (2).

A la vez que se produce la modificación epitelial para dar lugar al parénquima glandular, el mesénquima circundante forma el estroma correspondiente, transformándose en tejido conjuntivo. La diferenciación de los acinos secretores de dichas glándulas en serosos o mucosos (Figura 2) se produce a partir de la 20ª semana de desarrollo, debido a la alteración de la

glicosilación durante la formación de gránulos de secreción. La síntesis de conjugados glicosilados que contienen algunos oligosacáridos específicos como la L-fucosa favorece dicha diferenciación y maduración, según la variación en la concentración de los mismos (10).



Figura 2.
Diferenciación del sector glandular secretor: células
claras-mucosas; células oscuras-serosas

Aproximadamente en el 6º mes de gestación se encuentran diferenciadas las glándulas salivales menores y son ya capaces de producir mucinas en estas fases de desarrollo prenatal (10), no siendo hasta el nacimiento cuando maduran definitivamente (8).

▪ **TOPOGRAFÍA Y CLASIFICACIÓN:**

Las glándulas salivales accesorias, en un número entre 600 y 1200, se encuentran distribuidas en el tejido de la mucosa bucal, lingual y labial, suelo de boca, paladar blando y porciones laterales del paladar duro, y también hay glándulas relacionadas con las papilas linguales caliciformes en la porción posterior de la superficie dorsal de la lengua (11). Dichas glándulas se encuentran ausentes a nivel de las encías y parte media y anterior del paladar duro (12,13). Se caracterizan por drenar su contenido en la cavidad bucal directamente a través de la mucosa o bien a través de multitud de conductos cortos.

Según el tipo de células predominantes en los acinos dichas glándulas se clasifican en glándulas serosas (con predominio de células serosas) y glándulas mucosas (en la que las células mucosas son mayoritarias). Algunos autores incluyen como tercer subtipo a las glándulas mixtas, en las cuales no hay ningún predominio de células secretoras (ya sean mucosas ya serosas) (6). Esta clasificación es de vital importancia para determinar el tipo de secreción que producen. En la Tabla 1 presentamos la distribución de acinos secretores en los diferentes tipos glándulas.

GLÁNDULAS	TIPO DE ACINO
LABIALES	Mucoso
SUBLINGUALES MENORES	Mucosa
BUCALES	Mucosa
PALATINAS	Muco
LINGUALES Anterior (glándula de Bandin)	Mixta
LINGUALES Posterior(glándula de von Ebner)	Serosa
GLOSOPALATINAS	Mucosas

Tabla 1
Diferentes glándulas salivales menores
según el tipo de acinos que las componen

En función de la localización de las glándulas *Provenza* (14), clasificó las mismas en: labiales, sublinguales menores, bucales, palatinas, linguales y glosopalatinas.

▪ **ESTRUCTURA HISTOLÓGICA DE LAS GLÁNDULAS SALIVALES ACCESORIAS**

Las glándulas salivales menores están rodeadas por una capa de tejido conjuntivo que no llega a constituir una verdadera cápsula (15). El parénquima glandular está organizado en pseudo-lóbulos en algunos grupos glandulares. El sistema ductal es primario y no siempre permite la identificación de conductos intercalares o estriados (11). La presencia de células mioepiteliales entre los acinos y los conductos son los responsables de gran parte del volumen de dichas glándulas (16). Los conductos excretores son relativamente cortos. En los acinos glandulares hay tres tipos de células: células mucosas, células serosas y células mioepiteliales (17).

➤ **ACINOS O “PORCIÓN TERMINAL” SALIVAL:**

Las células secretoras de los acinos son piramidales, con los ápices luminales estrechos y bases amplias. Dichas células producen las proteínas y gluco-proteínas del fluido salival y según el aspecto de éstas se pueden describir como células serosas, mucosas o mixtas.

- CÉLULAS SEROSAS (Fig. 3):

Presentan una forma cuboidea y tienden a agruparse en número de 6 a 8, limitando una pequeña luz tubular. El núcleo se localiza en el tercio basal de la célula presentando un nucléolo prominente (2). Alrededor del núcleo se localizan el resto de organelas, estando el retículo endoplasmático y aparato de Golgi muy desarrollados. El polo apical de dichas células presenta microvellosidades en contacto con la luz central, que se continúan con la luz canalicular. Son células que se tiñen de forma intensa con hematoxilina-eosina (1) por presentar gran riqueza de gránulos de secreción eosinófilos.

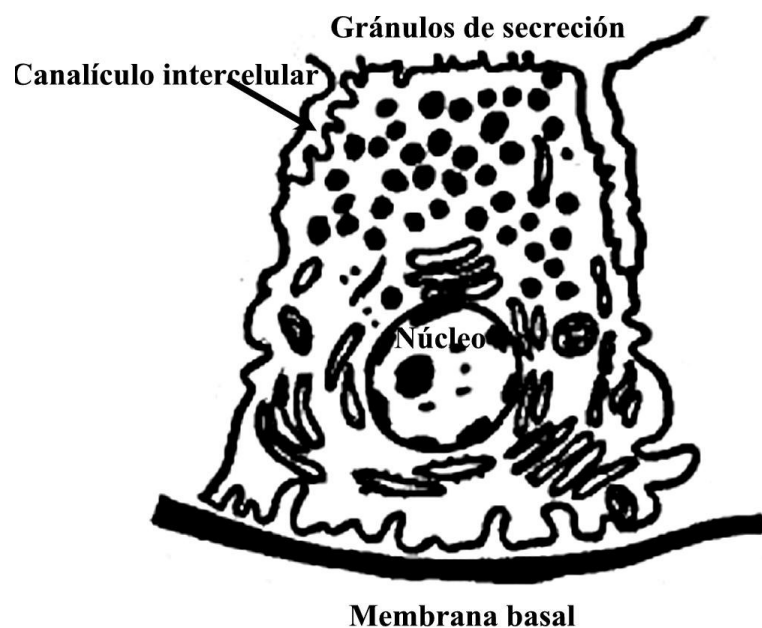


Figura 3.
Ultraestructura de una célula serosa

- CÉLULAS MUCOSAS(FIG 4):

Presentan forma rectangular, con un núcleo aplanado de localización basal. El aparato de Golgi, muy desarrollado, se caracteriza por presentar una localización supranuclear, y será responsable de la formación de abundantes gránulos de secreción con riqueza en mucopolisacáridos, responsables de la pobre tinción celular con hematoxilina- eosina (2).

Estas células se caracterizan por estar desprovistas de canalículos de secreción, hecho que permite diferenciarlas de las células serosas, ya que las células mucosas cuando han liberado los gránulos secretorios son muy parecidas a las células serosas (6).

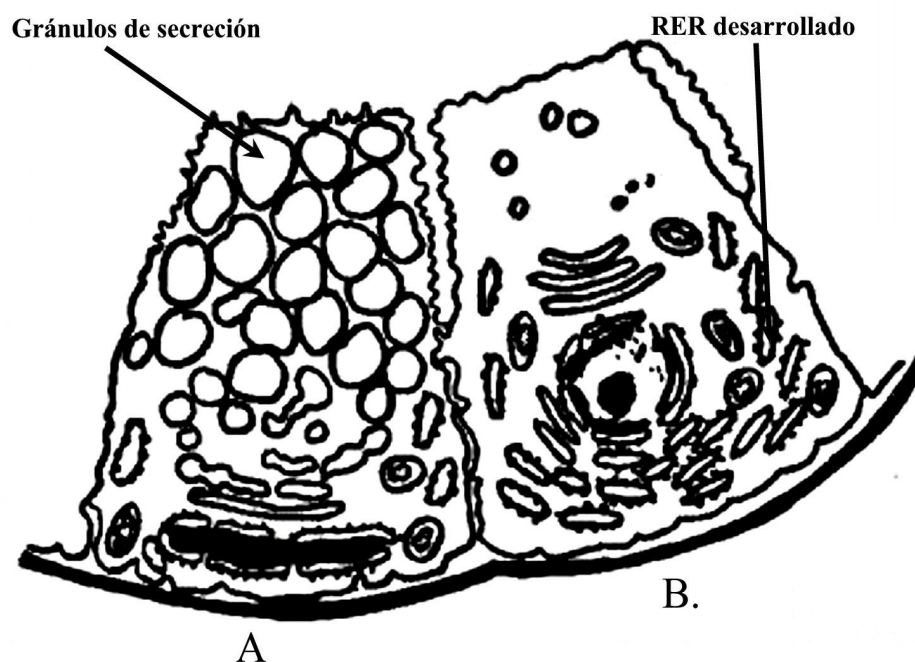


Figura 4

Ultraestructura de las células mucosas en diferentes fases del ciclo secretor: A .célula con vesículas de secreción. B: célula que ha secretado recientemente y se encuentra activa en la síntesis mucosustancias.

➤ **CÁPSULA**

Es otro de los componentes del tejido glandular. Se encuentra poco desarrollado en la mayor parte de estas glándulas, de tal manera que los acinos están rodeados por la submucosa o capa muscular adyacente (18), excepto en las glándulas de localización labial, las cuales presentan un tejido conjuntivo bastante desarrollado, hecho que permitirá la disección individual de dichas glándulas (19). En estas últimas glándulas el tejido conectivo está formado por diferentes tipos de células como son los macrófagos, fibroblastos, células adiposas, mastocitos y células plasmáticas que se encuentran formando parte de la matriz extracelular, junto con las fibras de colágeno y sustancia fundamental (mezcla de glicoproteínas y proteoglicanos). En las glándulas salivales menores, son muy características las fibras de oxilatan.

➤ **CÉLULAS MIOEPITELIALES:**

Son células situadas entre la membrana basal y la porción basal de la membrana de las células de los conductos intercalares y acinos (12) (Figura 5). Estas células no son visibles con tinciones histológicas rutinarias como hematoxilina- eosina. Para marcar estas células se precisan tinciones inmunohistoquímicas especiales como la ATPasa (20). Estas células tienen un cuerpo celular estrellado con prolongaciones que presentan abundantes filamentos citoplasmáticos, los cuales rodean los acinos. Durante la contracción de la célula mioepitelial, se produce la salida de los gránulos secretorios de los acinos, proceso que se ve favorecido por la disminución del

volumen de la luz de los conductos intercalares, que genera de esta manera un gradiente de presiones responsable de la secreción de la saliva (1). Por su parte la contracción de las glándulas de tipo mucoso produce la ruptura de las células mucosas maduras, con la consiguiente salida del material secretorio por un mecanismo de apoptosis (20).

Gran parte de estas células presentan en la parte superior cilios que en ocasiones se introducen en las invaginaciones que rodean las células secretoras.

El citoplasma de las células presenta un compartimiento filamentoso con filamentos prominentes en las prolongaciones y ramas que evocan los miofilamentos de las células del músculo liso y que ocupan la porción de citoplasma más próximo a la membrana basal; y una porción no filamentosa donde se encuentran el núcleo y resto de organelas citoplásmicas como aparato de Golgi y retículo endoplasmático (20). Las células mioepiteliales se unen a las células acinares por medio de desmosomas y a la membrana basal por hemidesmosomas (10).

Las células mioepiteliales constituyen un gran porcentaje del volumen total de las glándulas salivales menores de tipo mucoso, ya que son las encargadas por medio de su contracción, de facilitar la excreción de la saliva más viscosa elaborada por dichas glándulas (21).

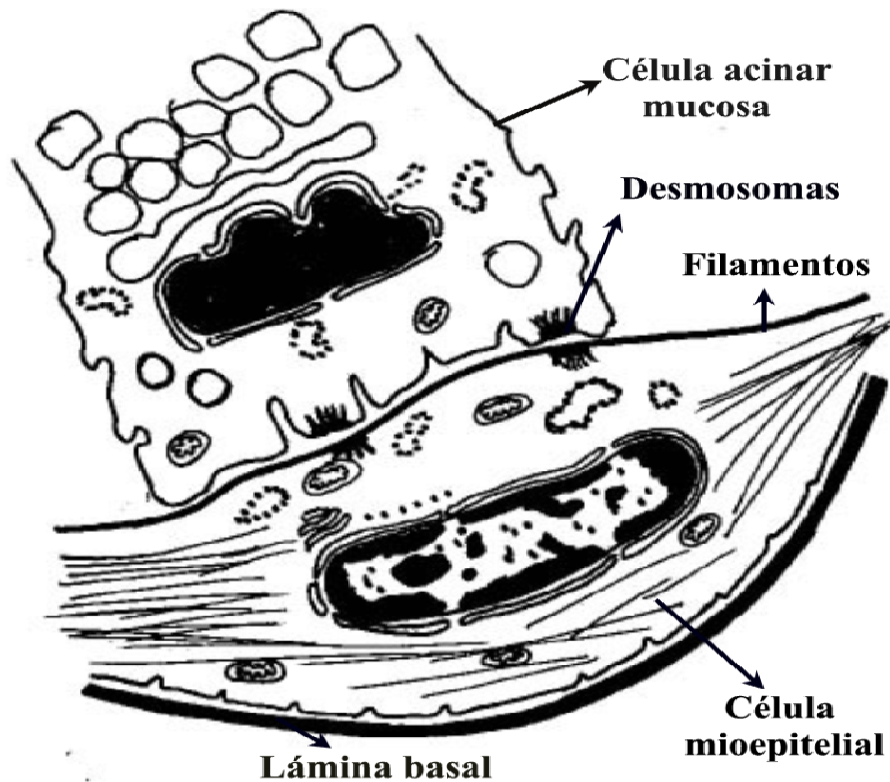


Figura 5.
Ultraestructura de una célula mioepitelial

➤ **SISTEMA DE CONDUCTOS:**

Los conductos de las glándulas presentan una longitud variable y se caracterizan en general por presentar un menor desarrollo que en las glándulas salivales mayores. El epitelio que los forma es cuboideo plano. Entre las células de revestimiento y la lámina basal se encuentran dispersas células mioepiteliales.

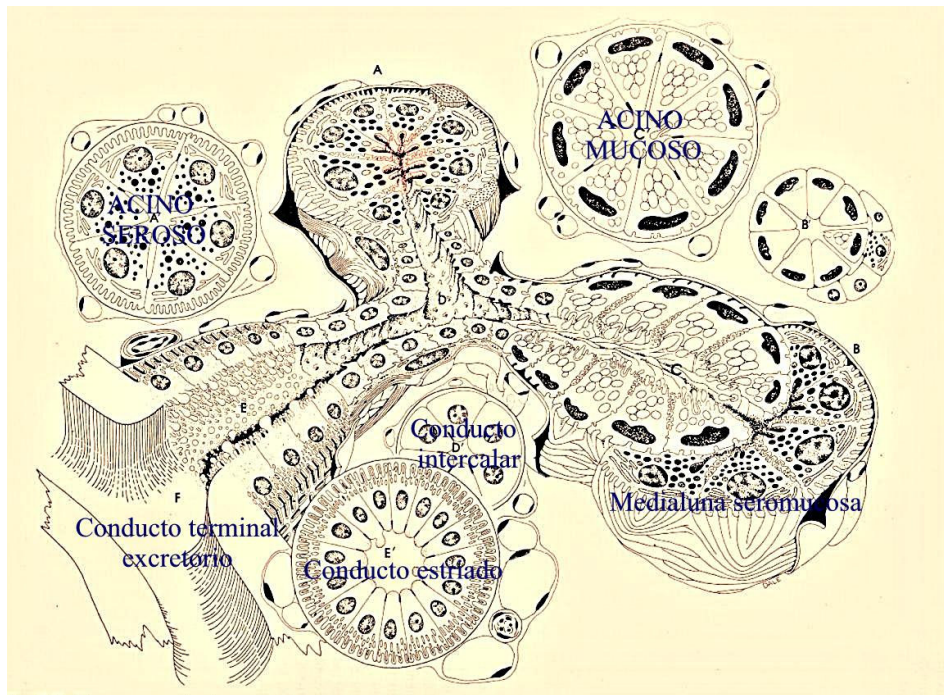


Figura 6

Diagrama esquemático de una glándula salival típica.
(Tomada y modificada del Ten Cate)

Distinguiremos diferentes tipos de conductos (Figura 6):

- **CONDUCTOS INTRALOBULARES**

Son de dos tipos: los conductos intercalares y los conductos estriados o secretores.

1. Los conductos intercalares son conductos intralobulares de pequeño tamaño donde drenan directamente los acinos. La pared de estos conductos está formada por una sola capa de células cúbicas, rodeadas por células mioepiteliales y envueltas por una membrana basal. Presentan microvellosidades hacia la luz del conducto que no van a modificar las secreciones que pasan a ese nivel (17). Estos conductos están especialmente desarrollados en las glándulas salivales de tipo seroso, mientras que en las glándulas de tipo mucoso son rudimentarios (1).

2. Los conductos estriados están constituidos por un epitelio de células cilíndricas monoestratificadas, con un citoplasma rico en mitocondrias. Reciben su nombre por las estriaciones que presentan las bases de las células y que constituyen regiones de membrana plasmática basal muy plegadas, entre las cuales existen columnas de mitocondrias empaquetadas (20). Estos pliegues se encuentran interdigitados en sentido lateral con las células adyacentes y en ocasiones presentan desmosomas. Los conductos estriados también se denominan secretores por producir modificaciones del líquido salival a su paso por los mismos, ya que van a transportar potasio hacia la saliva intercambiándolo por sodio, convirtiendo de esta manera la saliva en hipotónica (1).

- **CONDUCTOS INTERLOBULARES**

Se encuentran en el interior del tejido conjuntivo en los lóbulos de la glándula. Representan la transición entre los conductos estriados y la cavidad bucal y por ello reciben el nombre de conductos excretores. Histológicamente se caracterizan por presentar un epitelio pseudoestratificado con células columnares, pequeñas células basales y células caliciformes. No van a producir modificaciones en las secreciones salivales (10). Se encargan del transporte de la saliva fuera de la glándula, abriéndose de forma independiente sobre la superficie de la mucosa. Es característica la acumulación de células linfoides a modo de collar alrededor de las terminaciones de los conductos excretores. Se cree que éstas son responsables de la entrada retrógrada de

antígenos, produciendo de esta manera la estimulación de la inmunidad local de la mucosa oral (22).

- **DESCRIPCIÓN DE LOS DIFERENTES GRUPOS GLANDULARES:**

- 1. Glándulas linguales posteriores o de Von Ebner**

Son glándulas formadas fundamentalmente por acinos serosos de forma tubular que se encuentran distribuidos en el dorso y bordes laterales de la lengua, en la región de la V lingual (11). Sus conductos excretores desembocan en el surco circunvalado de las papilas caliciformes y en los pliegues que separan las papilas foliadas entre sí (15). Las células secretoras presentan una morfología piramidal o cuboidea y los conductos están poco desarrollados. Estas células son de tipo seroso y se caracterizan por presentar un retículo endoplasmático desarrollado y un aparato de Golgi de localización supranuclear, con los gránulos secretorios esféricos y densos, que traducen la secreción proteica de estas glándulas (23). En los bordes laterales van a presentar abundantes invaginaciones. Las células mioepiteliales están adheridas a las células secretoras y ductales. La luz del acino está rodeada por microvellosidades cortas que se continuarán con los canalículos. Además, las glándulas de von Ebner se caracterizan por no presentar conductos estriados (24).

2. Glándulas linguales superficiales posteriores o de Weber

Son las glándulas salivales menores más abundantes (15). Están localizadas en el margen lateral de las papilas foliadas y en la raíz de la lengua, detrás de las papilas caliciformes (10,15). Los conductos de dichas glándulas se abren a nivel de las criptas amigdalinas (10). La mayor parte de ellas están formadas por túbulos con células secretoras de tipo mucoso, aunque entre ellas puede intercalarse alguna célula de tipo seroso (15).

3. Glándulas linguales anteriores o de Bandin y Nuhn

Son glándulas mixtas situadas entre los adipocitos y los haces musculares de la región de la punta de la lengua, en la proximidad de su parte ventral (10). Sus conductos excretores, entre 5 y 8, se abren por debajo de la lengua cerca del frenillo lingual (15). Estas glándulas se caracterizan por disponerse en forma de tubulos seromucosos en su parte anterior y de tubulos mucosos con semilunas serosas en su porción posterior (6). Estas glándulas tienen conductos excretores visibles que están formados por un epitelio simple de tipo cúbico sin células caliciformes y pueden, frecuentemente, presentar signos de exocitosis.

4. Glándulas labiales

Estas glándulas están constituidas por numerosos acinos, los cuales van a presentar pequeños conductos excretores que se abren en la cara

interna de los labios superior e inferior (17). Están situadas a nivel de la capa submucosa labial, aunque pueden estar dispersas en el músculo orbicular. Estas glándulas son puramente de tipo mucoso (25) y las células mucosas, dependiendo de la fase del ciclo secretor en la que estén, tienen diferente organización. En las glándulas labiales se diferencian conductos intercalares de diferente longitud, con un epitelio columnar que presentan signos de actividad secretoria. Los conductos estriados presentan pocas células con estriaciones basales, mientras que las células sin estriaciones basales, más numerosas, tienen gran riqueza de mitocondrias, que se distribuyen en los polos basal y apical. Las células miopiteliales están situadas entre la lámina basal y las células secretoras. En estas células hay numerosos filamentos a nivel citoplasmático responsables de la contracción de dichas glándulas (20).

5. Glándulas bucales

Constituyen la capa posterior de las glándulas labiales. Están divididas en glándulas superiores o maxilares e inferiores o mandibulares (15). En las regiones posteriores de la mejilla son mayores y más numerosas pudiendo llegar a sobrepasar el músculo buccinador. Hay un grupo de 6 o 7 glándulas, adyacentes al orificio de desembocadura del conducto de Stenon, que se denominan glándulas molares o retromolares. Son de tipo mixto y en su porción secretoria contiene células sero-mucosas, correspondiendo no obstante el mayor porcentaje a células secretorias de tipo mucoso.

6. Glándulas palatinas

Son cientos de glándulas tubulo-acinares localizadas entre la submucosa de los paladares duro y blando (26). En su parte posterior aumentan de grosor y llegarán al paladar blando. Sobre el paladar duro los cuerpos de dichas glándulas ocupan el espacio existente entre las láminas de tejido conjuntivo que conectan la membrana mucosa oral y el periostio, constituyendo de esta manera una especie de almohadilla (15). La secreción de estas glándulas palatinas es principalmente de tipo mucoso.

BASES FISIOLÓGICAS

▪ INTRODUCCIÓN

Como hemos señalado anteriormente, la cavidad oral presenta de forma constante una película de líquido que ocupa el espacio comprendido entre los dientes y la mucosa oral. Nos referimos a este fluido bajo el nombre común de saliva, aunque la denominación más correcta sería la de fluido oral, ya que éste presenta abundantes células (como leucocitos, células descamadas del epitelio bucal y bacterias) disueltas en su interior. Aproximadamente el 99% de la saliva está formado por agua. Se estima que el volumen total de saliva producido en 24 horas es de 600 a 1200 mililitros (1).

Aproximadamente entre el 90-95% de la saliva es producida por las glándulas salivales mayores (glándulas parótida, submaxilar y sublingual), mientras que las glándulas salivales menores aportan sólo un 5-10% de la saliva total (27).

La mayor parte del fluido oral producido por las glándulas salivales mayores es resultado de la estimulación producida por la masticación y otros fenómenos asociados a la deglución, mientras que en las glándulas salivales menores la saliva se produce de forma espontánea e independiente de la estimulación nerviosa. Las glándulas salivales menores son las

encargadas de la producción de un flujo de saliva mínimo durante la mayor parte del día, proporcionando de esta manera una importante barrera defensiva de la mucosa oral (28).

La secreción de las glándulas salivales labiales, es principalmente de tipo mucoso. Dichas glándulas pesan individualmente unos 50 miligramos. Hay aproximadamente entre 5 y 8 glándulas por cada centímetro cuadrado de superficie labial, con un flujo aproximado de 5 ml/ min/ cm² (29).

El efecto protector del fluido oral se debe fundamentalmente a la presencia de mucinas, de agentes antimicrobianos y del sistema inmune dependiente de las mucosas. Asimismo la saliva tiene una función digestiva, participando en la degradación del almidón por acción de la amilasa salival.

Las glándulas salivales menores tienen una importancia vital en este papel de protección, tanto sobre la mucosa oral como sobre el sistema dental (30).

- **SECRECIÓN DE LAS GLÁNDULAS SALIVALES:**

La saliva se forma por la secreción a nivel de los acinos glandulares y de las propias células de los conductos excretores. La función de los acinos consiste en la secreción de sustancias gracias al co-transporte activo de electrolitos, que conlleva un arrastre secundario de agua, y en la síntesis de sustancias que van a contribuir a la defensa local.

1. **SECRECIÓN IÓNICA DE LAS GLÁNDULAS SALIVALES**

Los estímulos muscarínicos (sistema parasimpático) y o adrenérgicos (sistema simpático) desencadenan un aumento del calcio intracelular de las células, produciéndose de esta manera la activación de los canales calcio dependientes (31,32) Estos canales son de dos tipos: los canales de K^+ localizados en la porción basal de las células (que permiten la salida de K^+ del interior celular) y los canales de Cl^- situados en la luz del conducto.

El diacil glicerol se degrada y activa a la proteína quinasa C que activa la bomba Na^+/H^+ (Figura 7). De esta manera se produce un incremento del sodio intracelular y secundariamente se produce la salida de K^+ de la célula a través de los canales de K localizados en la porción basal de las células. La pérdida neta de K^+ y el incremento de Na^+ produce la activación de la bomba

Na^+ / K^+ , la cual permite la salida de sodio y la entrada de potasio dentro de la célula. La energía para realizar este proceso se obtiene gracias a la acción de un co-transportador $\text{Na}^+ / \text{K}^+ / 2\text{Cl}^-$, el cuál produce la ganancia de 6 iones de Cl^- que permanecerán en el interior celular, hasta que los canales de Cl^- localizados a nivel de la luz acinar, se activen y se produzca la salida de Cl^- . De esta manera la carga negativa de la luz produce la entrada de Na^+ del espacio intersticial, que junto con el cloro va a formar parte de la saliva primaria. La entrada de agua se producirá por simple osmosis.

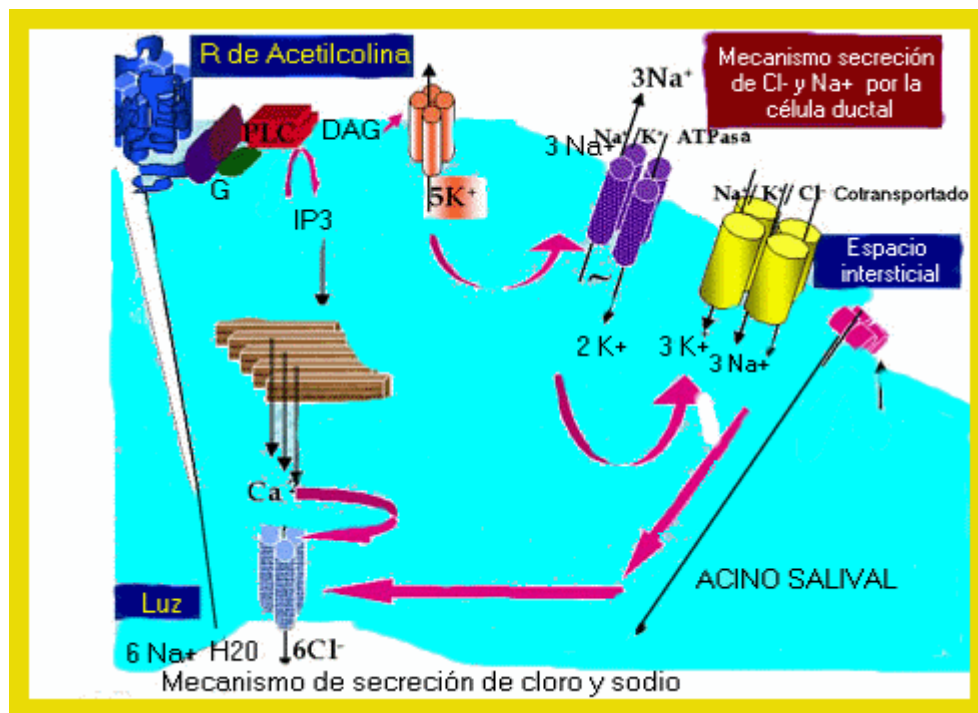


Figura 7
Mecanismo de secreción salival

La saliva primaria a medida que pasa por los conductos excretores se va a transformar en saliva secundaria gracias a la activación de mecanismos de absorción y secreción calcio dependientes.

La presencia de una bomba Na^+ / K^+ en la membrana baso-lateral va a ser de vital importancia. El sodio penetra en la célula gracias a la acción de un canal de sodio ó de una bomba Na^+/H^+ localizada en el lado luminal. El incremento de K^+ intracelular permite que se produzca un intercambio de H^+ por Na^+ . El potasio puede abandonar la célula a través de un canal de potasio (Figura 8).

Si se produce un aumento de flujo, no se producirá la reabsorción ni la secreción, de tal manera, que la concentración de iones se aproximará a la saliva primaria, es decir será alta en sodio, cloro, bicarbonato y pobre en K^+ .

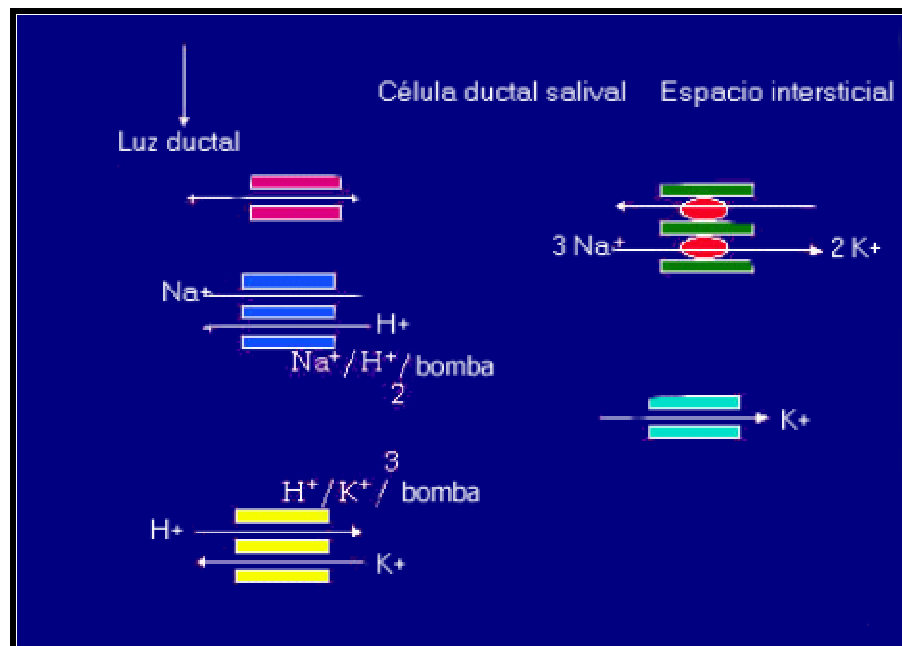


Figura 8
Secreción de células acinares

Las glándulas salivales accesorias presentan fundamentalmente tres mecanismos de secreción iónica diferentes (31, 33). En los tres mecanismos, hay una secreción activa de aniones por parte de los acinos glandulares,

produciendo una acumulación de sales a nivel intraluminal, que genera la secreción de agua al mismo nivel.

En el primer mecanismo, el cloro es introducido dentro de la célula acinar por un co-transportador, $\text{Na}^+ / \text{K}^+ / 2\text{Cl}^-$, que existe a nivel latero-basal y eliminado a nivel luminal por un canal de cloro localizado a nivel apical. El segundo mecanismo es similar, excepto que la entrada de Cl^- va a ser mediada por transportadores paralelos Na^+ / H^+ y $\text{Cl}^- / \text{HCO}_3^-$. El tercer mecanismo se debe al intercambio trans-epitelial de HCO_3^- con Cl^- . En este caso el CO_2 va a difundir a través de la membrana en su porción latero-basal y se transforma en HCO_3^- y H^+ , gracias a la acción de la enzima anhidrasa carbónica intracelular. Así de esta manera se produce la secreción de HCO_3^- a la luz, por acción de un canal apical y el protón H^+ , será eliminado lateralmente por la acción de un canal de intercambio Na^+ / H^+ .

Todos los mecanismos presentan además a nivel baso-lateral un canal de K^+ que permite la pérdida de K^+ , para compensar de esta manera la pérdida de aniones a nivel apical (34).

De los tres mecanismos, el **primero** es el predominante en las glándulas salivales labiales (33).

2. SECRECIÓN DE LOS ACINOS GLANDULARES:

Las células secretoras de las glándulas salivales son de tipo mucoso y seroso, predominando las primeras en las glándulas salivales menores. Según la proporción existente de células en los acinos se producen diferentes tipos de secreción que abarcan desde la mucosa pura hasta la exclusivamente serosa, con diferentes mecanismos de liberación que serán brevemente expuestos.

- **Secreción serosa:**

Las células serosas se caracterizan por presentar en su región basal abundante retículo endoplasmático rugoso con las cisternas apiladas paralelamente, lo que confiere basofilia al citoplasma. El complejo de Golgi, de localización supranuclear, es abundante y se encarga de la formación de pequeños gránulos inmaduros que serán el origen de los futuros gránulos secretorios del ápex celular.

La liberación de los gránulos se produce por un mecanismo de exocitosis dependiente del ión calcio. La membrana de los gránulos secretorios se fusiona con la membrana plasmática de localización apical, consiguiéndose la liberación del contenido granular hacia el exterior, sin producirse la pérdida de contenido citoplasmático celular, como sucede en las células mucosas. Una vez que se ha producido la exocitosis la membrana plasmática de las células recupera su morfología inicial.

▪ **Secreción mucosa:**

Las células mucosas presentan diferentes estadios dependiendo del momento del ciclo secretor en el que se encuentren y del grado de maduración que tengan (25).

En los estadios iniciales del ciclo, las células mucosas se caracterizan por estar altamente organizadas, con el retículo endoplasmático rugoso de localización infranuclear muy desarrollado. El núcleo será redondeado y de localización central y el aparato de Golgi prominente tiene localización supranuclear.

A medida que avanza el ciclo secretor el retículo endoplasmático reduce su tamaño mientras que se produce un aumento de actividad del aparato de Golgi, con gran dilatación de las cisternas y numerosas vacuolas en su proximidad ya que la mayor parte de las sustancias elaboradas en el retículo endoplasmático rugoso deben ser procesadas antes de su liberación. En un estadio posterior el aparato de Golgi presenta en su interior la mayor parte del material secretorio elaborado y rodeándolo habrá numerosas vesículas periféricas.

En el estadio final de la secreción el citoplasma apical presenta numerosos gránulos mucosos almacenados de forma transitoria y el núcleo celular presentará una disposición basal. Cuando la célula glandular es estimulada para liberar sus productos, los gránulos secretorios se desplazan hasta contactar con la membrana plasmática apical. En este momento se produce la descarga de los gránulos acumulados por ruptura de la membrana

apical. Los gránulos liberados presentan una cubierta, que después de un intervalo de tiempo va a ser lisada fusionándose su contenido con el moco. Tras la liberación de los gránulos secretorios las células mucosas van a reconstituir su superficie apical y el ciclo se repetirá.

▪ **COMPOSICIÓN DE LA SALIVA:**

La saliva está formada por la mezcla de fluidos producidos en las glándulas salivales mayores y menores, detritus celulares y fluido gingival.

La composición química de la saliva secretada en las diferentes glándulas no es uniforme. Las glándulas salivales menores producen una saliva rica en mucinas (su cantidad representa los dos tercios de las mucinas de la saliva total) y en inmunoglobulinas tipo IgA (la mitad de la secreción global de ésta) (35). Además, esta saliva presenta una menor proporción de fosfatos y ausencia de bicarbonato en relación a la saliva producida en las glándulas salivales mayores (36).

Los diferentes componentes de la saliva son:

- Componentes inorgánicos
- Componentes orgánicos no proteicos
- Componentes proteicos y glicoproteínas

1. Componentes inorgánicos

El agua es el principal componente inorgánico de la saliva seguido de los iones. La composición iónica de la saliva es diferente a la del plasma, aunque deriva de ésta. La demostración de iones inorgánicos en la saliva presenta grandes dificultades debido fundamentalmente al cambio de los iones (por fenómenos de difusión y disociación) durante el proceso de fijación.

- **NITRATOS Y NITRITOS:**

La concentración de nitratos en la saliva refleja su gradiente en el organismo. Son transportados a la saliva gracias a la acción de un transportador de yodo y en la boca dichos nitratos son reducidos y transformados en nitritos por acción de las bacterias.

En la saliva fresca, la concentración de nitratos decrece inmediatamente al mismo tiempo que se produce un aumento de nitritos (37).

- **SODIO, POTASIO Y CLORO**

La saliva primaria (secreción directa de células acinares) es isotónica o ligeramente hipertónica con respecto al plasma sanguíneo. Ésta presenta unos niveles bajos de sodio (Na^+) y potasio (K^+) y altos de cloro (Cl^-). Pero las concentraciones de los mismos se modifican a medida que dicha saliva pasa a través de los conductos salivales dando lugar a la saliva secundaria. Esta última se caracteriza por tener bajas concentraciones de Na^+ y Cl^- y alta

concentración de K^+ en relación al plasma sanguíneo, aunque existen variaciones dependiendo del flujo salival existente. Sí se produce un aumento del flujo salival, la reabsorción de Na^+ es menos efectiva, por lo que se produce un aumento de las concentraciones de Na^+ y Cl^- y disminución de las de K^+ (11).

El contenido de K^+ en la saliva de las glándulas salivales menores va a ser similar al que aparece en la secreción de glándulas mayores, aunque este es menor cuando las glándulas no están estimuladas (38).

La concentración de Na^+ y Cl^- en las glándulas salivales menores estimuladas va a ser mayor que la que aparece en la glándula parótida (39).

- **CALCIO**

El calcio forma parte de la saliva primaria debido a la liberación del mismo por los acinos glandulares, gracias a la acción de un transporte activo asociado a la liberación de proteínas por mecanismos de exocitosis (40).

A pesar de que la concentración de calcio se incrementa con el flujo, esta se estabiliza cuando existe un flujo elevado de saliva. La concentración de saliva refleja la concentración de calcio a nivel sanguíneo (41), el cuál se ve influido por la acción de la hormona paratiroidea.

La mitad del calcio aparece en su forma iónica y el resto va a estar unido a proteínas, fosfatos, citratos y lactato. La concentración del mismo es similar en las glándulas submaxilar y sublingual (42).

- FOSFATO:

La concentración de fosfatos en la saliva es mucho mayor que en la sangre. La mayor parte del mismo se encuentra en forma de fosfato inorgánico y una pequeña proporción aparece en forma de pirofosfato (43).

Las glándulas salivales mayores tienen mayor cantidad de fosfatos en su saliva que las glándulas salivales menores (44).

- BICARBONATO:

El bicarbonato es producido en las células de las glándulas salivales como resultado de la acción de la anhidrasa carbónica sobre el CO_2 producido en los procesos metabólicos de las células. La concentración de bicarbonato aumenta linealmente con el flujo.

La producción de bicarbonato en las glándulas salivales menores es prácticamente nula, en contraste a lo que acontece en las glándulas salivales mayores (44). Debido a esta baja concentración de bicarbonato y fosfatos, la capacidad de tamponamiento de la saliva de las glándulas salivales menores de tipo mucoso es muy pequeña y su escasa capacidad buffer recae sobre las proteínas presentes en dicha saliva (45).

2. Componentes orgánicos no proteicos

- **CARBOHIDRATOS**

La concentración de carbohidratos en la saliva producida por las glándulas salivales mayores es más baja que en la saliva mezclada. Este hecho se debe a la secreción por parte de las glándulas salivales accesorias de carbohidratos (46, 47).

- **OTROS:** urea, colesterol, citrato, amoníaco, creatinina.etc.

3. Componentes proteicos y glicoproteínas

- **MUCINAS:**

Las mucinas son glicoproteínas ligadas en su mayor parte a oligosacáridos del tipo serina, treonina y N-acetilgalactosamina (48). Éstas presentan más del 40 % de carbohidratos en su composición. Se distinguen dos grandes grupos de mucinas: MG1 que se caracterizan por su gran peso molecular, en torno a 1000KDa y MG2, de menor peso molecular (entre 200 y 250 KDa) (49).

Las mucinas son el principal constituyente orgánico del moco, formando una fina capa de material viscoso y elástico que cubre la superficie de todas las mucosas (50). La mucina producida por las glándulas salivales

menores representa aproximadamente el 70% de la presente en la saliva total (35).

Las mucinas juegan un papel importante en la protección no autoinmune de la cavidad oral gracias a los siguientes mecanismos:

- Mantienen el balance hídrico de la mucosa oral, evitando de esta manera que se produzca la desecación (51), contribuyendo así a la protección de la mucosa oral.
- Por su viscosidad y naturaleza adhesiva actúan como lubricantes, gracias a la presencia del terminal de ácido siálico (52), permitiendo la protección de la mucosa oral gracias a la formación de una barrera contra los estímulos nocivos para la mucosa, como pueden ser toxinas microbianas y traumatismo menores. También facilitan el transporte mucociliar de sustancias (53).
- Los carbohidratos de las mucinas juegan un papel importante en la protección no autoinmune de la flora microbiana oral merced al aclaramiento de sustancias específicas tóxicas elaboradas por bacterias, como la toxina colérica (54) o toxina de la Shigella (55).

- α - AMILASA

También llamada ptialina, es el enzima más abundante de la saliva mixta, siendo producida fundamentalmente por la glándula parótida, aunque las glándulas submaxilares y serosas de von Ebner también contribuyen en su secreción.

La amilasa participa en la degradación de los restos alimentarios que pueden quedar retenidos alrededor de los dientes.

- PEROXIDASA, LISOZIMA Y LACTOFERRINA

La peroxidasa salival es un enzima que lleva asociado el ión tiocianato y el peróxido de hidrógeno. Es una molécula con un elevado peso molecular (280 Kda) y que contiene un 12.7% de carbohidratos en su composición (56). Su misión es catalizar la oxidación del tiocianato en hipocianato y ácido hipocianico, que son tóxicos para muchos microorganismos.

La lisozima es una enzima que fragmenta los polisacáridos de las paredes celulares bacterianas. Este enzima se encuentra en gran variedad de secreciones, dentro de las que se incluyen la saliva, lágrimas y secreción nasal. Su sustrato fundamental va a ser un polímero alternante de residuos de N-acetilglucosamina (NAG) y de N-acetilmurámico (NAM) unidos por enlaces glicosídicos β (57).

La lactoferrina es una glicoproteína con hierro, sintetizada por las células epiteliales glandulares y neutrófilos que aparece en la mayor parte de las secreciones que recubren las mucosas humanas (58). Se adhiere a los iones férricos, con lo cual disminuye la disponibilidad de los mismos para los microorganismos que lo necesitan para sus procesos metabólicos. Pertenece al grupo de las transferrinas, que son un conjunto de moléculas que contienen dos dominios a los cuales se unen dos iones en su forma férrica.

Aunque se ha observado la presencia de estas enzimas en las glándulas salivales de tipo mucoso por métodos histoquímicos (59), estudios de hibridación han demostrado que son únicamente producidas por las células serosas (12), como ocurre en las glándulas de von Ebner.

- **CALICREINAS:**

Pertenecen a un grupo de proteínas séricas que presentan actividad específica proteolítica. Son glicoproteínas que contienen una simple cadena polipeptídica con un peso molecular entre 27 y 40 Kda. Las calicreinas de origen glandular son diferentes en estructura, actividad enzimática y función que las calicreinas sanguíneas.

Su acción se ha asociado con la vasodilatación local de las glándulas salivales y con mecanismos exocritos de naturaleza inespecífica (60).

Las glándulas salivales menores van a contribuir de forma importante en los niveles de calicreina de la saliva total (61).

- **INMUNOGLOBULINA IgA DE TIPO SECRETORIO**

Es la inmunoglobulina que predomina en las secreciones de las mucosas, incluida la saliva. Es producida por las células plasmáticas dentro de las glándulas salivales mayores y menores. Por tinciones inmuno-histoquímicas se han localizado células plasmáticas en el tejido conectivo alrededor de los conductos intercalados o conductos intralobulares de las glándulas salivales, al

mismo tiempo que se han demostrado el componente secretor de este tipo de inmunoglobulina dentro de las células epiteliales de los conductos intralobulares (62).

La concentración de la IgA que encontramos en la saliva producida por las glándulas salivales menores es 4 veces más alta que en la saliva elaborada por las glándulas parótidas (63).

La IgA secretoria en las glándulas salivales menores se caracteriza por tener gran capacidad para la aglutinación de sustancias, al mismo tiempo que interacciona con la capa de mucinas que recubren la cavidad oral. Estos dos hechos permiten que dicha inmunoglobulina participe en la defensa de las mucosas frente los múltiples agentes patógenos (64).

Hay dos subclases de inmunoglobulina tipo IgA: la tipo I y la tipo II, las cuales se diferencian únicamente en la secuencia de aminoácidos de la región denominada “zona bisagra” (48).

- **INHIBIDORES DE LA ACTIVIDAD HEMAGLUTINANTE VIRAL Y SUSTANCIAS DE GRUPOS SANGUÍNEOS**

En la saliva también encontramos sustancias con especificidad por los grupos sanguíneos y también por los inhibidores de la actividad hemaglutinante viral. Estas sustancias están concentradas en la saliva en fase gel (65). La concentración de las mismas es más alta en la saliva de las glándulas salivales menores que en la saliva mixta (66) y juegan un papel importante en la formación de la película salival adquirida que se encarga de proteger la mucosa oral de las agresiones externas (67).

- FIBRONECTINA

Es una glicoproteína de gran peso molecular que cubre las células superficiales entre la membrana basal, el tejido conectivo y sistema circulatorio. Está presente también en gran variedad de los fluidos corporales. Por técnicas inmuno-histoquímicas se ha demostrado su presencia en las células de los conductos de las glándulas salivales menores (68). La fibronectina es producida en pequeñas concentraciones por las glándulas salivales mucosas, y participa en la aglutinación de microorganismos potencialmente patógenos (11).

- LIPASA

Secretada fundamentalmente por las glándulas linguales de von Ebner. Su acción comienza a su paso por el estómago donde se inicia la digestión de las grasas (11).

▪ CONTROL DE LA SECRECIÓN

La actividad de las glándulas salivales es controlada de forma exclusiva por el sistema nervioso autónomo (1). Las glándulas salivales reciben fibras nerviosas aferentes, tanto simpáticas como parasimpáticas y emiten fibras nerviosas eferentes que son conductoras de dolor.

En el interior de las glándulas los axones de cada tipo se entrecruzan dando lugar a la formación de haces nerviosos que se distribuyen acompañando a los vasos sanguíneos, hasta formar plexos terminales en los acinos y conductos (11). En la base de los acinos aparecen las terminaciones nerviosas intraepiteliales, que son botones axiónicos cargados de vesículas con neurotransmisores y estarán en relación con las células mioepiteliales y células serosas, que es la denominada inervación hipolemálica (11). No existe separación entre la célula inervada y el axón (69).

Las terminaciones simpáticas son adrenérgicas y liberan como neurotransmisor adrenalina, que interacciona con los receptores α y β adrenérgicos de la membrana plasmática de dichas células. Las terminaciones parasimpáticas son colinérgicas y van a liberar acetilcolina que se unirá a los receptores muscarínicos.

La unión del neurotransmisor al receptor estimula la producción de AMP y GMP cíclico como segundos mensajeros, así la señal nerviosa se transmite al interior de la célula. Esta acción origina en las células parenquimatosas una de las siguientes respuestas: movilización del agua, secreción del agua, síntesis y mantenimiento del tamaño funcional normal. La estimulación de las células mioepiteliales produce la contracción de las mismas facilitando la secreción salival.

Existe una estrecha relación entre la cantidad de saliva producida y el estímulo. Hay interacción compleja entre los nervios simpáticos y parasimpáticos, los cuales pueden actuar de forma sinérgica cuando los niveles de estimulación son bajos. Ambos sistemas van a producir vasodilatación y activación de la secreción salival, aunque la estimulación parasimpática va a producir una secreción acuosa y abundante y el sistema simpático en cambio produce una saliva espesa, escasa, con predominio de mucoproteínas. En las glándulas parótidas la estimulación β -adrenérgica produce una descarga masiva y selectiva de proteínas de los gránulos de secreción, mientras que la liberación de agua y electrolitos va a estar mediada por los receptores α adrenérgicos y colinérgicos.

La mayor parte de los axones de las glándulas salivales menores son de tipo colinérgico (11). La ausencia de inervación adrenérgica estará relacionada con la diferente forma de liberación de saliva de las glándulas salivales menores con respecto a las mayores, ya que las glándulas salivales menores presentan secreción de forma espontánea, en ausencia de estímulos

nerviosos y que permiten de esta manera la protección de la mucosa oral sobre todo por la noche (30).

OBJETIVO DEL ESTUDIO

▪ **ANTECEDENTE DEL TEMA**

Desde que en el año 1895 Wilhelm Roentgen descubriera los rayos X y la familia Curie descubriera el Radio en 1898, el uso de las radiaciones ionizantes en Medicina se fue instaurando de forma progresiva. La primera aplicación de las mismas en neoplasias malignas data del año 1899 (70).

El conocimiento de los cambios biológicos que producen las radiaciones se fue desarrollando desde los primeros años del siglo XX. En 1904 Bergonié y Tribondeau observaron que las radiaciones ionizantes producían diferente efecto en las células según la capacidad reproductiva de las mismas (cuanto mayor fuese su fase replicativa de las mismas más alteraciones sufrían) y según el grado de diferenciación (a menor diferenciación celular mayor efecto de las radiaciones). Años más tarde Regaud observó que después de una irradiación única en testículo de rata se producía una esterilización y necrosis subyacente (71).

El efecto biológico fundamental que produce la radiación sobre la población celular es la muerte celular diferida, o lo que es lo mismo, la pérdida de la capacidad reproductora. El daño que producen las radiaciones puede ser

por efecto directo o bien por acción indirecta a través de la formación de radicales libres intermediarios, que se forman de la lisis del agua celular.

Las radiaciones van a producir una alteración en el DNA de las células con el consiguiente retraso de la replicación y paso a la muerte celular. Dentro de los efectos que producen las radiaciones, existen unos *efectos estocásticos*; son aquellos cuya probabilidad de que ocurran se incrementa con la dosis recibida y con el tiempo de exposición y no necesitan una dosis umbral para manifestarse. Y por otro lado, están los *efectos no estocásticos* que son aquellos que se producen a partir de una determinada dosis, de tal manera que si se aplican dosis pequeñas, no aparecerían casi efectos.

La rapidez de absorción de la radiación va a influir de forma importante en la determinación de dichos efectos. En general, si se fracciona la aplicación de las radiaciones se producirá menor daño en los tejidos sanos que en los tejidos tumorales. Esto se debe a los efectos, que se conocen como las cuatro R de la radioterapia: reoxigenación, redistribución, reparación intracelular y repoblación.

A medida que se aplica radiación fraccionada sobre tejido tumoral, disminuirá el porcentaje de células mal oxigenadas, al mismo tiempo que desaparecerán las células más activas. De igual manera, las células dañadas intentaran reparar los daños intracelulares que se producen y a partir de un determinado momento se producirá una repoblación de las zonas radiadas.

La radioterapia (RT) aplicada en el tratamiento de los tumores malignos de cabeza y cuello, se utiliza como terapia antineoplásica debido a la acción destructiva y lesiva sobre las células malignas debido a la selectividad de dichas radiaciones sobre las células altamente mitóticas, poco diferenciadas o inmaduras y que presentan gran capacidad de replicación (72). En los procesos neoplásicos que afectan cabeza y cuello es un arma de especial interés como único tratamiento o tratamiento neoadyuvante gracias a su acción sobre el área del tumor primitivo y áreas de drenaje ganglionar (73).

Las modalidades de tratamiento han sufrido modificaciones a lo largo de la historia. En los inicios eran los Rayos X de baja frecuencia los empleados en el tratamiento de tumores superficiales con la consiguiente aparición de importantes efectos secundarios. A finales de la década de los años 50, se empezaron a utilizar las Bombas de Cobalto que representaron un gran avance en el tratamiento de tumores por su capacidad de liberar mayor energía a nivel profundo, produciendo menor daño a nivel cutáneo. Con el desarrollo de los aceleradores lineales de partículas a partir de los años ochenta se consiguió que la concentración de radiación se centrara en un determinado punto con un menor tiempo de exposición y dosificación de la radiación en los tejidos adyacentes al tumor primario.

Dentro de los efectos secundarios que aparecen con dicho tratamiento, la boca seca o xerostomía (por afectación de las glándulas salivales productoras de la saliva) será uno de los efectos más frecuentes (74, 75, 76). Ya en el año 1911 *Bergonie y Spender* (77) describieron 10 pacientes que presentaron

tumefacción de glándulas salivales acompañada de hiposalivación y odinofagia después de haber recibido tratamiento radioterápico. Esta disminución de la secreción salival producía de forma indirecta alteraciones del gusto, apetito y alteraciones dentarias importantes (78, 79) que ocasionaban un gran malestar en los pacientes receptores de este tipo de tratamiento.

Las glándulas salivales se afectan en los tratamientos con radiaciones ionizantes, ya que se encuentran incluidas en los campos de irradiación de los tumores localizados en cavidad oral, faringe, hipofaringe, laringe y glándulas salivales.

Los mecanismos causantes del daño en el parénquima glandular no son bien conocidos. Las células serosas de las glándulas son más sensibles a las radiaciones que las células mucosas.

El efecto de la radioterapia sobre las diferentes líneas celulares va a presentar diferentes efectos dependiendo del momento de aparición. Hay pocos estudios que muestren los efectos agudos en glándulas salivales humanas. *Kashima et al* (80) en 1965 estudiaron los cambios en diferentes glándulas salivales (parótida, submaxilar y glándulas salivales menores) a las 24 horas después de recibir una dosis simple de 1000-2500 Rads (R). En dicho estudio observaron que se afectaban fundamentalmente los acinos serosos, existía un infiltrado inflamatorio en el tejido intersticial formado por neutrófilos y eosinófilos en el tejido intersticial al mismo tiempo que los

conductos glandulares se dilataban. Los acinos mucosos en cambio presentaban pocos cambios estructurales.

El resultado final del daño es la atrofia de las glándulas. Además de la pérdida de acinos serosos, se va a producir una atrofia de las glándulas salivales por fenómenos inflamatorios. Una vez finalizado el tratamiento radioterápico, las glándulas serosas aparecerán atróficas, con pérdida de acinos serosos, fibrosis y cambios vasculares. En las glándulas mucosas existe menor pérdida de acinos mucosos y menor alteración del sistema ductal ya que parece que las glándulas mucosas presentan una mejor tolerancia a los efectos de la radiación (81). Al mismo tiempo las glándulas mucosas tienen capacidad de regenerarse unos meses después de finalizar la radioterapia (82).

▪ **OBJETIVO DEL ESTUDIO**

El objetivo de este proyecto es el análisis de los cambios producidos por la acción de las radiaciones ionizantes sobre las glándulas salivales accesorias humanas, tomando como referencia las glándulas labiales (incluidas en el campo de irradiación de gran número de tumores de cabeza y cuello). Se realizará una evaluación de los cambios histológicos de dichas glándulas antes del tratamiento radioterápico y a los 90 días después de haber finalizado el mismo. Se estudiarán las muestras recogidas antes y después de las radiaciones para evaluar los cambios histológicos que se producen en las glándulas salivales labiales, las cuales son el prototipo de glándulas mucosas.

MATERIAL Y MÉTODO

▪ DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA

Durante el período comprendido entre Diciembre de 1999 y Septiembre de 2001 se ha realizado un estudio prospectivo de 17 pacientes atendidos en los Servicios de Otorrinolaringología y Estomatología del Hospital General Universitario de Valencia.

Los pacientes objeto del estudio eran un grupo de personas de edades comprendidas entre 41 y 77 años (15 varones y 2 mujeres) y que cumplían los siguientes criterios de inclusión:

1. Estar diagnosticados de neoplasia en uno de los siguientes lugares: **cavidad oral** (labio superior, labio inferior, mucosa bucal, encía superior, encía inferior, suelo de boca, paladar duro y lengua oral), **orofaringe** (región amigdalina, paladar blando, base de lengua y pared faríngea), **cavidad nasal**, **senos paranasales** y **glándulas salivales**.

2. Ser subsidiario de tratamiento radioterápico, estando el labio inferior (lugar elegido para la biopsia de glándulas salivales) en el campo de irradiación de la radioterapia.

▪ MATERIAL

Toda la información obtenida durante el estudio fue recopilada en un formulario, elaborado para la recogida de los resultados durante la evaluación de los pacientes (Anexo 1). Todos los sujetos del estudio fueron sometidos de forma protocolizada a distintas exploraciones, para las cuales fue necesario el material abajo reseñado.

1. Exploración clínica:

Para la exploración clínica de todos los pacientes se emplearon los siguientes instrumentos:

- Otoscopio.
- Rinoscopio.
- Depresor lingual.
- Espejillo laríngeo y de cavum.
- Fibroscopio.

2. Cuestionario de salivación:

Los pacientes contestaron una lista de 6 preguntas (Anexo I) en la que tenían que seleccionar la respuesta que más se ajustase a la realidad del momento.

3. Sialometría cuantitativa:

Para la realización de la sialometría se precisaron los siguientes instrumentos: pipeta milimetrada, embudo de cristal y tubo de biopsia para microscopia electrónica (recogida de saliva) (Figura 9).



Figura 9

Se observa los diferentes instrumentos empleados en la sialometría: embudo (1), pipeta milimetrada (2) y tubo de biopsia para microscopia electrónica (3).

4. Biopsia de glándulas salivales:

Los instrumentos usados para la biopsia de glándulas salivales fueron: paño quirúrgico (1), guantes estériles (2), Dexon® con aguja cilíndrica de 3.0 (3), mango de bisturí para hoja intercambiable con hoja de bisturí estéril del N° 10 (4), pinza anatómica y pinza quirúrgica (5), pinza hemostática (6), portaguas (7), tijeras de Mayo (8), jeringuilla para anestesia dental locorregional (9) y cartucho de anestesia de Mepivacaína al 2% (10)(Figura 10).

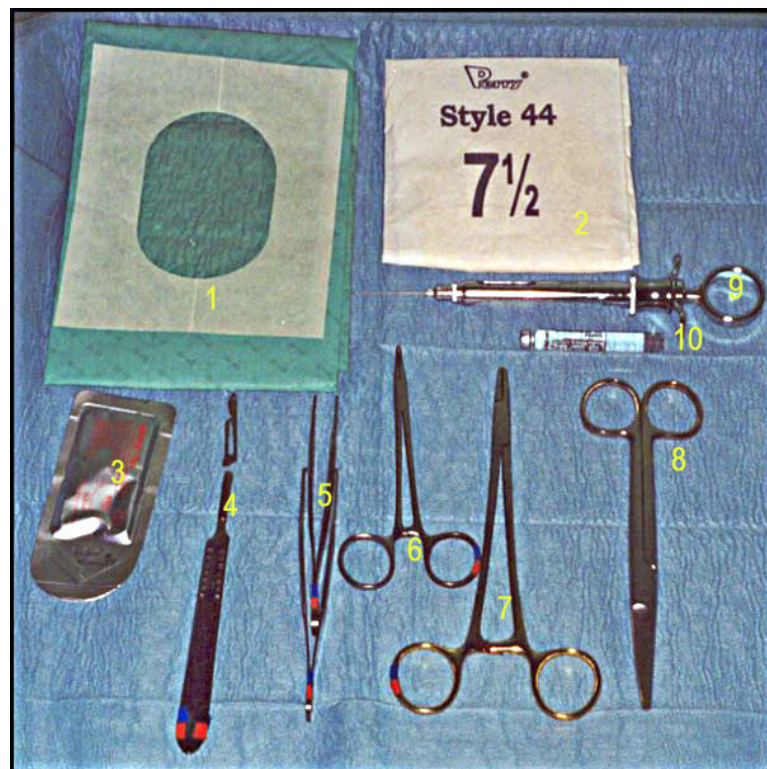


Figura 10

Material empleado en la toma de biopsia de las glándulas salivales

5. Almacenamiento de las glándulas:

Las glándulas salivales fueron fijadas en formaldehído tamponado al 10 % y posteriormente se incluyeron en parafina, hasta la realización de las tinciones correspondientes.

6. Tinciones:

- Histología:
 - Hematoxilina de Harris (Merk®).
 - Eosina (Merk®).

- Histoquímica:
 - Azul alcian PH 2,5.

- Inmunohistoquímica:
 - Anticitoqueratina AE1/AE3, con IgG1 monoclonal de ratón (Sigma M3515®).

7. Material auxiliar empleado (Figura 11):

- Procesador de tejidos Carrusel STP 120 ®.
- Microtomo de rotación Anglia Scientific 0325 ®.



Figura 11

Se visualizan el Procesador de Tejidos Carrusel STP 120® y el microtomo de rotación Anglia Scientific 0325®.

8. Valoración de las preparaciones:

- Microscopio óptico (Nikon SE)
- Cámara digital (Olympus Camedia 3030)

▪ MÉTODO DE RECOGIDA DE DATOS

Los pacientes objeto de estudio fueron evaluados en dos ocasiones; la primera en el momento del diagnóstico de su patología, y la segunda tres meses después de haber finalizado el tratamiento radioterápico. En cambio a los pacientes control sólo se les evaluó en la primera visita. Todos los sujetos incluidos en este estudio dieron su consentimiento informado por escrito para la participación en el mismo.

En la primera visita se realizó:

- Anamnesis y exploración clínica completa.
- Cuestionario de salivación (83).
- Sialometría cuantitativa en reposo (84).
- Biopsia de glándulas salivales labiales (82).

A los pacientes objeto de este trabajo se les efectuó además una segunda visita, en la que se efectuó:

- Recogida de datos de radioterapia.
- Cuestionario de salivación.
- Sialometría cuantitativa en reposo.
- Biopsia de glándulas salivales labiales.

Los resultados obtenidos en cada paciente se muestran en el Anexo II.

➤ **PRIMERA VISITA**

1. *ANAMNESIS Y EXPLORACIÓN CLÍNICA:*

Todos los pacientes seleccionados fueron interrogados y explorados en gabinete especializado. Se realizó una anamnesis completa por aparatos y exploración del área otorrinolaringológica y estomatológica, según el protocolo expuesto en el anexo I.

2. *CUESTIONARIO DE SALIVACIÓN*

Los pacientes cumplimentaron el formulario de salivación descrito en el anexo I.

3. *SIALOMETRIA CUANTITATIVA:*

Con esta prueba se cuantificó el volumen de saliva que se produce en las glándulas salivales. La medición de la producción de saliva se puede realizar en reposo o después de aplicar estimulantes de la secreción salival como el limón.

En nuestro estudio hemos realizado la medición del flujo salival en reposo ya que éste representa el flujo basal, y corresponde en su gran mayoría a la secreción de las glándulas salivales menores (responsable de la protección de la cavidad oral). Existen diferentes técnicas para medir el flujo salival en reposo, como son los métodos de drenaje, de succión, de escobilla y

de “*spitting*”: *escupido*, siendo este último el empleado por nosotros (85). Para la realización de dicho método se almacena la saliva producida en la boca durante 2.5 minutos, teniendo para ello los labios cerrados y sin realizar maniobras que puedan alterar la secreción salival. Posteriormente se deposita la saliva en un tubo de medición para cuantificar el volumen producido. Esta maniobra se realiza en dos ocasiones, sumándose la cantidad obtenida en ambas y obteniendo así el flujo salival de cinco minutos. De la división de este resultado entre cinco se obtendrá el flujo salival por minuto, que será el resultado final (86).

Esta prueba se realizó a todos los pacientes en el mismo período del día (entre las 9:00 a.m. y 11:00 a.m.) con el fin de que el volumen salival no se viese interferido por los ritmos circadianos. A todos se les indicó que no tomaran ningún alimento ni fumaran en las dos horas previas. Asimismo se les recomendaba que estuviesen tranquilos y relajados durante la realización de dicha prueba.

4. *BIOPSIA DE GLÁNDULAS SALIVALES:*

Se realizó con anestesia general durante la realización de la cirugía y con anestesia local en la visita postradioterapia. El procedimiento empleado fue el mismo en las dos ocasiones (87).

Para la toma de biopsia se realizó una incisión en la cara interna del labio inferior a 1 o 2 centímetros de la línea media (Figura 12). En la primera biopsia seleccionamos el lado contrario al lugar de asiento de la lesión tumoral mientras que la segunda toma se efectuó en el mismo lado de ésta. Tras la primera incisión procedimos a la disección por planos hasta visualizar y posteriormente individualizar las glándulas labiales. A todos los pacientes se les recogieron 4 glándulas en cada uno de los procedimientos. Tras la toma de las muestras se concluyó el acto quirúrgico mediante la sutura de la herida con material reabsorbible.

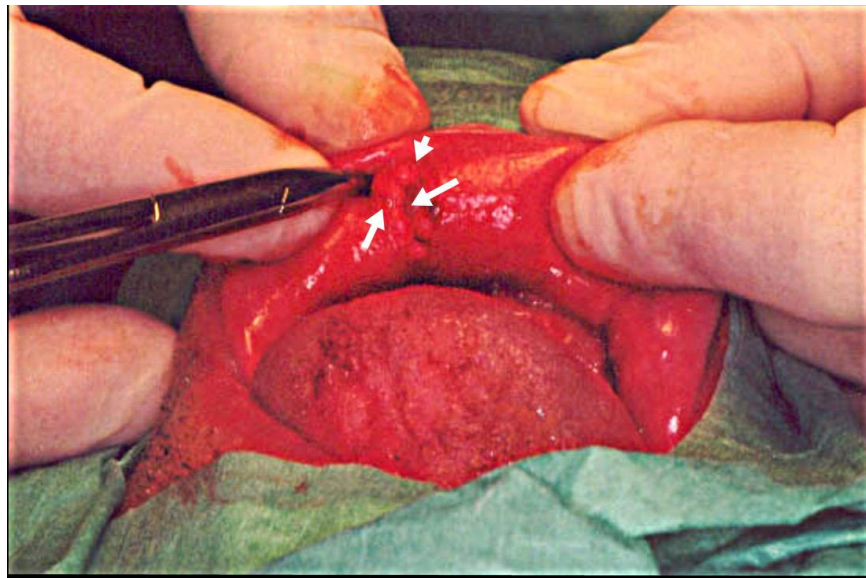


Figura 12

Se observa lugar de incisión y glándulas salivales

➤ SEGUNDA VISITA

1. RECOGIDA DE DATOS DE RADIOTERAPIA:

En la segunda visita de los pacientes se recogieron los valores de la dosis suministrada y el tiempo de exposición a las radiaciones durante el tratamiento recibido.

▪ DOSIS DE RADIOTERAPIA:

La dosis media de irradiación sobre el área tumoral fue de 62.56 Grays (Gy) (3.33 SD) con un rango entre 55.80 y 66.60 Gy; y sobre las áreas ganglionares fue de 56.41 (4.97 SD) con un rango entre 50 y 66.40 Gy.

▪ TIEMPO DE IRRADIACIÓN

La duración del tratamiento radioterápico osciló entre los 28 y 37 días, con una media de $33.05 \pm 2,46$ (SD).

2. CUESTIONARIO DE SALIVACIÓN:

Se realizó este cuestionario siguiendo la metodología presentada en el anexo I.

3. SIALOMETRIA CUANTITATIVA:

Se cuantificó el flujo salival en reposo siguiendo el protocolo expuesto en la primera visita.

4. BIOPSIA DE GLÁNDULAS SALIVALES:

Se tomó la segunda biopsia de glándulas labiales siguiendo la técnica ya descrita. La única diferencia estribaba en que previamente a la incisión se infiltraba por planos la zona elegida con un anestésico local (Mepivacaína 2%).

Las glándulas seleccionadas procedían del mismo lado de la lesión primitiva, lugar éste de mayor exposición a las radiaciones ionizantes.

▪ PROCESAMIENTO DE GLÁNDULAS SALIVALES

Las glándulas fueron fijadas en formaldehído tamponado al 10% e incluidas en parafina. Los bloques se guardaron a temperatura ambiente hasta completar la recogida de todas las muestras.

En el laboratorio se cortaron los bloques de parafina utilizando para ello un micrótopo de rotación Anglia Scientific 0325® a 5 micras (μ). De cada muestra se obtuvieron tres cortes: uno para histología general (hematoxilina-eosina), otro para la tinción histoquímica de hidratos de carbono (azul alcían) y la última para la tinción inmunohistoquímica (citoqueratina AE1-AE3®). El proceso de tinción de los cortes se realizó empleando el Procesador de tejidos Carrusel STP 120® (Figura 11).

A continuación se detallan las distintas técnicas de tinción empleadas.

1. TINCIÓN DE HEMATOXILINA-EOSINA:

Para realizar esta tinción las preparaciones se tuvieron que desparafinar inicialmente con Xileno Panreac® durante 20 minutos. Una vez conseguido esto se deshidrataban durante 3 minutos con Alcohol Absoluto Panreac®, aplicándose después hematoxilina durante 8-10 minutos. Con posterioridad las

muestras se introducían en alcohol clorhídrico durante 15 segundos, seguido de hidróxido de amonio durante 5 segundos. A continuación se aplicó eosina durante 5 minutos. Para finalizar dicha técnica se realizaron varios pases en alcohol absoluto seguidos de xileno y posterior montaje de las muestras en medio de Entellan (Merk®) (88).

2. TINCIÓN DE AZUL ALCIÁN:

Las preparaciones inicialmente se desparafinaron con xileno durante 20 minutos, para después proceder a su deshidratación con alcohol absoluto durante 3 minutos (en la misma forma que con la tinción de hematoxilina – eosina). Seguidamente se aplicó solución de azul alcián a pH 2.5 durante 30 minutos, lavándose luego con agua destilada. Por último se realizaron varios pases en alcohol absoluto y xileno y montaje en medio de Entellan (89).

3. TINCIÓN INMUNOHISTOQUÍMICA:

Para la tinción inmunohistoquímica con anticitoqueratina AE1-AE3® (B6) se ha seguido el método de la Avidina-Biotina (90), tal y cómo se describe a continuación.

Las preparaciones se desparafinaron con xilol (5 pases, el primero de ellos de 20 minutos de duración). Se hidrataron las mismas pasando por una batería de alcoholes de gradación decreciente (90^º, 80^º y 70^º).

Para la inhibición la actividad de la peroxidasa endógena se lavó con metanol puro (97ml) y agua oxigenada (3%) durante 30 minutos. Seguidamente

se lavó con agua destilada y se añadió proteasa (1mg/ml) durante 5 minutos, lavando con agua destilada una vez transcurrido dicho tiempo. Se cerclaron las preparaciones con sigmacote. Para la inhibición del colágeno se incubó durante 20 minutos con *bloking serum* (8 ml de suero fisiológico y 2 ml de suero de caballo al 20%). Posteriormente se decanta la solución, y una vez colocados los portas en una cámara húmeda se incuban los cortes durante 1 hora con el primer anticuerpo: anticitoqueratina AE1-AE3® (IgG1 de ratón monoclonal), diluido en suero de caballo al 10 % en una proporción de 1:50.

Se lavaron posteriormente 3 veces con PBS (tampón fosfato salino pH 7.2) y se enfrentó al segundo anticuerpo: un anti IgG de ratón marcado con biotina, realizándose la incubación durante 10 minutos. Tras esto se volvió a lavar 3 veces con PBS y se añadió solución de streptoavidina, incubándose durante 10 minutos.

El proceso se continúa con un nuevo lavado y, tan sólo escurriendo los portas, se añadió la solución cromógena (diaminobenzidina), hasta la aparición de color. Se practica un nuevo lavado con agua corriente durante unos minutos y posteriormente se contratiñen las muestras con hematoxilina durante 30 segundos. Finalmente se lavó con agua corriente y deshidrató pasando por una batería de alcoholes de gradación creciente (alcohol 70º, 80º, 90º y xiloles) y se montaron en medio de Entellan.

▪ VALORACIÓN HISTOLÓGICA DE LAS MUESTRAS

En todas las preparaciones de glándulas se ha realizado la evaluación de los tres componentes principales de las glándulas que sufren alteraciones morfológicas después de su exposición a radiaciones ionizantes. Dichos componentes son el parénquima glandular, los conductos y el tejido conjuntivo. Al mismo tiempo se ha valorado la presencia o no de infiltrado inflamatorio. Todos estos parámetros se han valorado en los pacientes - estudio antes y después de la radioterapia y en los pacientes control en la visita realizada.

- **Parénquima glandular.** Los acinos glandulares son muy numerosos en las glándulas de los sujetos normales. Están formados fundamentalmente por células secretoras de tipo mucoso, las cuales presentan diferente forma dependiendo del momento del ciclo secretor en el que se encuentren. La respuesta de los acinos a la agresión de las radiaciones puede ser la distorsión celular o la destrucción de los mismos.

El estado del parénquima glandular se evalúa con una escala, entre 0 y 3, según las alteraciones que existan a dicho nivel:

- 0: No existe daño glandular.
- 1: Leve [+]: la disminución de los acinos entre el 10% y el 25%.
- 2: Moderada [++]: disminución de los acinos entre el 25 % y 65%

- 3: Desaparición total o casi total de acinos [+++]: disminución de los acinos en más del 65 % de los mismos.

- Los **conductos** en estas glándulas en estado normal están poco desarrollados. El epitelio que recubre los conductos está formado por células cuboideas dispuestas en una sola capa, y que en ocasiones presentan algún gránulo secretor en su interior. Estos conductos responden al daño con una hiperplasia del epitelio que recubre los conductos glandulares con el consiguiente aumento de tamaño de los conductos. Se ha cuantificado dicha dilatación en porcentaje:
 - 0: Conducto normal
 - 1: Leve [+]: dilatación de los conductos entre el 10% y el 25% del diámetro de los mismos.
 - 2: moderada [++]: dilatación de los conductos entre el 25% y 50 %.
 - 3: Gran dilatación [+++]: dilatación de más del 50 % del diámetro de los conductos.

- El **tejido conjuntivo** está formado por diferentes grupos de células como fibroblastos, macrófagos, mastocitos, células adiposas y plasmocitos, inmersas en un matriz extracelular rico en fibras de colágeno y sustancia fundamental. El tejido fibroso y fibroadiposo sustituye al tejido conectivo y parénquima glandular como resultado del daño ocasionado por las radiaciones. Se ha cuantificado dicha sustitución en 4 grados o estadios dependiendo del porcentaje de tejido conectivo y parénquima sustituido:
 - 0. Tejido conectivo normal.
 - 1. Leve sustitución (entre el 10 y 25%).

- 2. Moderada sustitución (entre el 25 y 65%).
 - 3. Severa sustitución (> del 65%).
- **Infiltrado inflamatorio.** Para evaluar éste hemos elaborado una clasificación modificando la ya existente de Chisholm y Mason (91) (empleados en la enfermedad de Sjögren). Distinguimos 4 grados que a continuación se enumeran:
- Grado 0: No hay infiltrado inflamatorio.
 - Grado 1: existe una mínima presencia de infiltrado inflamatorio (< de 10 linfocitos por campo).
 - Grado 2: presencia de infiltrado inflamatorio de forma moderada (entre 10 y 50 linfocitos por campo).
 - Grado 3: presencia de infiltrado inflamatorio de forma importante (más de 50 linfocitos por campo).

De la suma del resultado obtenido en la evaluación del componente glandular (acinos, conductos y tejido conectivo) se obtiene un valor que determina el grado de atrofia glandular. Los grados de atrofia establecidos fueron:

- No atrofia: 0
- Atrofia leve: 1-4
- Atrofia moderada: 5-7
- Atrofia severa: 8-9

▪ ANÁLISIS ESTADÍSTICO DEL MATERIAL

Los datos recogidos de cada paciente fueron codificados en diferentes variables, con el fin de permitir su recopilación en la base de datos del programa informático SPSS versión 11.0 para su posterior análisis estadístico. En el Anexo III se presentan la codificación de las diferentes variables.

Dentro del análisis estadístico se ha realizado inicialmente una obtención de los estadísticos descriptivos de las diferentes variables estudiadas y para finalizar se ha hecho el análisis inferencial de las mismas.

1. ESTADISTICA DESCRIPTIVA

En una primera parte del análisis se realizará un estudio descriptivo de las diferentes variables. Las variables cuantitativas se describirán utilizando la media \pm desviación estándar (SD), valor mínimo y valor máximo; mientras que las variables cualitativas se describirán por medio de porcentajes y valores absolutos.

2. ANÁLISIS INFERENCIAL:

Se emplearán test que permitan la utilización de datos apareados.

En el análisis estadístico de las variables cuantitativas, como son la sialometría inicial y final, se aplicará la prueba de t-Student para datos pareados. Ya que este test exige que las distribuciones de las variables sean normales, se realizará previamente la prueba de comprobación de normalidad de Shapiro-Wilk. Si las distribuciones fueran no normales, se usará la prueba de Wilcoxon para datos pareados.

Para la descripción de las variables cualitativas se utilizarán las categorías ya definidas, pero para el análisis inferencial se necesitan variables dicotómicas. Las variables cualitativas que no lo sean se transformarán. Este criterio se ha establecido así debido a que el tamaño muestral es pequeño ($n = 17$) y se tendrá que aplicar la Prueba de McNemar que sólo acepta variables dicotómicas.

Las variables cualitativas de nuestro estudio que precisaron una recodificación fueron las siguientes:

1. *Sensación de sequedad bucal global*: Inicialmente esta variable cualitativa podía adoptar tres valores: 0 (no sensación de sequedad bucal), 1 (ligera sensación de sequedad) y 2 (extrema sensación de sequedad). Después de la recodificación de dicha variable, ésta adopta dos valores: 0 (no

sensación de boca seca) y 1 (engloba la ligera y extrema sensación de sequedad).

2. *Parénquima glandular*: Esta variable cualitativa adoptaba inicialmente cuatro valores: 0 (no disminución de acinos), 1 (leve disminución de acinos), 2 (moderada disminución de acinos) y 3 (desaparición total o casi total de los acinos). Para la realización del análisis inferencial se transformó dicha variable en dicotómica adoptando entonces los siguientes valores: 0 (disminución leve: incluye la no disminución y leve disminución de acinos original) y 1 (disminución moderada- severa: engloba la disminución moderada y severa originales).

3. *Conductos*: Esta variable cualitativa adoptaba en el análisis descriptivo los valores: 0 (no dilatación de conductos), 1 (leve dilatación de conductos), 2 (moderada dilatación de conductos) y 3 (gran dilatación de conductos). Después de la recodificación dicha variable adopta los valores: 0 (dilatación leve: engloba la no dilatación de los conductos y la dilatación leve) y 1 (dilatación moderada- severa: incluye la dilatación moderada y gran dilatación).

4. *Tejido conjuntivo periglandular*: Esta variable adoptaba en el análisis descriptivo los valores: 0 (ausencia de tejido fibroadiposo), 1 (presencia mínima de tejido fibroadiposo), 2 (moderada presencia de tejido fibroadiposo) y 3 (sustitución total o casi total por tejido fibroadiposo). Al recodificar, dicha variable tuvo los valores: 0 (fibrosis leve: engloba la ausencia y leve presencia de tejido fibroadiposo) y 1 (fibrosis moderada- severa: incluye la moderada

presencia de tejido fibroadiposo y la sustitución casi total por tejido fibroadiposo).

5. *Infiltrado inflamatorio*: Esta variable tenía en el análisis descriptivo cuatro grados: 0 (ausencia de infiltrado inflamatorio), 1 (presencia de < de 10 linfocitos por campo), 2 (presencia entre 10 y 50 linfocitos por campo) y 3 (presencia de más de 50 linfocitos por campo). Después de la recodificación esta variable adoptó los valores: 0 (No presencia: incluye la ausencia y presencia leve de tejido inflamatorio) y 1 (presencia de infiltrado inflamatorio: incluye la moderada y severa presencia del mismo).

6. *Grado de atrofia*: Presentaba inicialmente los valores: 0 (ausencia de atrofia), 1 (atrofia leve), 2 (atrofia moderada) y 3 (atrofia severa). Después de la transformación en variable dicotómica adoptó los valores: 0 (no atrofia: incluye la no atrofia y leve atrofia) y 1 (atrofia moderada: contiene la atrofia moderada y severa inicial).

RESULTADOS

ESTUDIO ESTADISTICO DESCRIPTIVO

1. DATOS CLINICOS:

▪ **EDAD**

Se ha realizado el estudio a 17 pacientes, con edades comprendidas entre 41 años y 77 años (media de $60 \pm 10,86$ (SD)).

▪ **TABACO**

En relación al consumo de tabaco hemos encontrado que 6 pacientes no fumaban de forma regular. Los 11 pacientes restantes fumaban: 2 de ellos menos de un paquete al día, 7 más de un paquete y 2 fumaban puros. En la tabla 5 se presenta el recuento y porcentaje de individuos de cada grupo.

		Recuento	% col.
Fumador	No	6	35,3%
	Menos de un paquete día	2	11,8%
	Más de un paquete	7	41,2%
	Puros	2	11,8%
Total de grupo		17	100,0%

Tabla 5
Distribución de hábito tabáquico en los pacientes del estudio

▪ **ALCOHOL**

Siete de los pacientes de este grupo no eran consumidores de alcohol. Los 10 restantes bebían alcohol: 3 de ellos de forma moderada (17,6%) y los 7 restantes (un 41,2%) eran bebedores patológicos. Véase la distribución en la tabla 6.

		Recuento	% col.
Alcohol	No bebedor	7	41,2%
	Bebedor moderado	3	17,6%
	Bebedor patológico	7	41,2%
Total de grupo		17	100,0%

Tabla 6
Consumo de alcohol en el grupo estudio

▪ **MEDICACIONES HABITUALES**

Once de los pacientes (64,7%) no consumían medicaciones que produjesen disminución de la secreción salival. Los 6 pacientes restantes (35,3%) estaban

consumiendo alguna medicación que pudiera producir como efecto secundario una disminución de la secreción salival (antihipertensivos, inhaladores pulmonares).

▪ **DIAGNÓSTICO CLÍNICO**

Todos los pacientes incluidos en este estudio estaban diagnosticados de neoplasia en el área ORL. La localización de las lesiones fue: orofarínge, suelo de boca, paladar, encía, base de lengua y parótida. En la tabla 7 se presenta la proporción de pacientes en cada grupo.

		Recuento	% col.
Diagnóstico clínico	Neoplasia orofarínge	7	41,2%
	Neoplasia suelo de boca	3	17,6%
	Neoplasia de paladar	2	11,8%
	Neoplasia de encía	2	11,8%
	Neoplasia base de lengua	2	11,8%
	Neoplasia de parótida	1	5,9%
Total de grupo		17	100,0%

Tabla 7

Localización de las neoplasias en los pacientes del estudio

2. CUANTIFICACIÓN DE SALIVA PREVIA A LA RADIOTERAPIA

▪ **CUESTIONARIO DE SALIVACIÓN**

En las cuestiones incluidas en este cuestionario realizadas al grupo objetivo del estudio antes del inicio de tratamiento con radioterapia sobre la

salivación, dos pacientes referían tener sensación de boca seca desde hacía tres meses aunque no tenían que beber líquidos para facilitar la deglución de los alimentos, no tenían la boca seca al comer ni tenían dificultades en la deglución; la cantidad de saliva que tenían les parecía la adecuada. En la evaluación final del grado de sequedad bucal únicamente tres pacientes tenían una ligera sensación de boca seca.

CUESTIONARIO DE SALIVACIÓN		N	%
1. Tiene sensación de boca seca desde hace 3 meses	No Si	15 2	88,24 11,76
2. Tiene que beber líquidos para tragar alimentos	No	17	100
3. Nota la boca seca al comer	No	17	100
4. Tiene dificultades para tragar alimentos	No	17	100
5. Percibe poca cantidad de saliva	No	17	100
6. Sensación diaria de sequedad bucal	No sensación Ligera sensación	14 3	82,4 17,6

Tabla 8
Cuestionario de salivación antes de la Radioterapia

▪ **SIALOMETRIA PREVIA A LA RADIOTERAPIA**

La producción de saliva en los pacientes antes de recibir el tratamiento radioterápico fue de $0.2106 \text{ ml/ min} \pm 0.8975 \text{ ml/ min}$ (SD). El rango osciló entre 0.10 ml/min de mínimo y 0.40 ml/min de máximo.

3. DATOS HISTOLÓGICOS PREVIOS A LA RADIOTERAPIA

Al valorar las glándulas de los sujetos antes de recibir las radiaciones, hemos encontrado que 4 pacientes tenían un grado de atrofia leve y los 13 pacientes restantes no tenían atrofia (glándulas normales). En la tabla 9 se muestra el porcentaje y recuento de cada grupo.

		Recuento	% col.
Grado de atrofia previo	Glándula normal	13	76,5%
	Atrofia leve	4	23,5%
Total de grupo		17	100,0%

Tabla 9

Grado de atrofia en los pacientes antes de la Radioterapia

▪ **PARENQUIMA GLANDULAR**

Considerando la clasificación en los 4 grados de los acinos glandulares, hemos encontrado que antes de la radioterapia 15 de los pacientes tenían los acinos normales (grado 0) y los 2 pacientes restantes presentaban una leve disminución de los acinos glandulares (grado 1). En la tabla 10 se presenta recuento y porcentaje de cada grupo y en las figuras 15 y 16 se muestran dos formas de manifestación del daño sobre los acinos glandulares.

		Recuento	Porcentaje
Disminucion acinos	No	15	88,2
	Leve	2	11,8
	Total	17	100,0

Tabla 10
Estado parénquima glandular previo al tratamiento RT

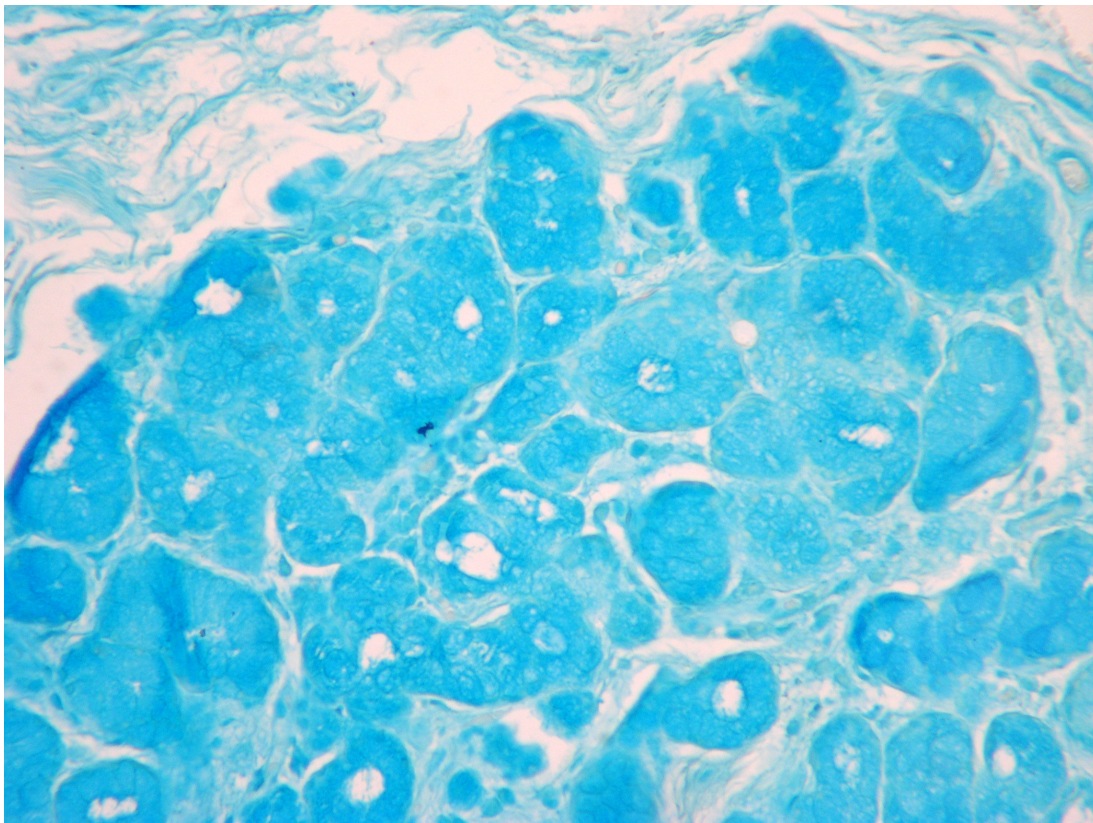


Figura 15

Se visualiza en esta preparación teñida con azul alcian (x200), la importante captación que presentan las glándulas mucosas debida a la riqueza de mucina de las mismas.

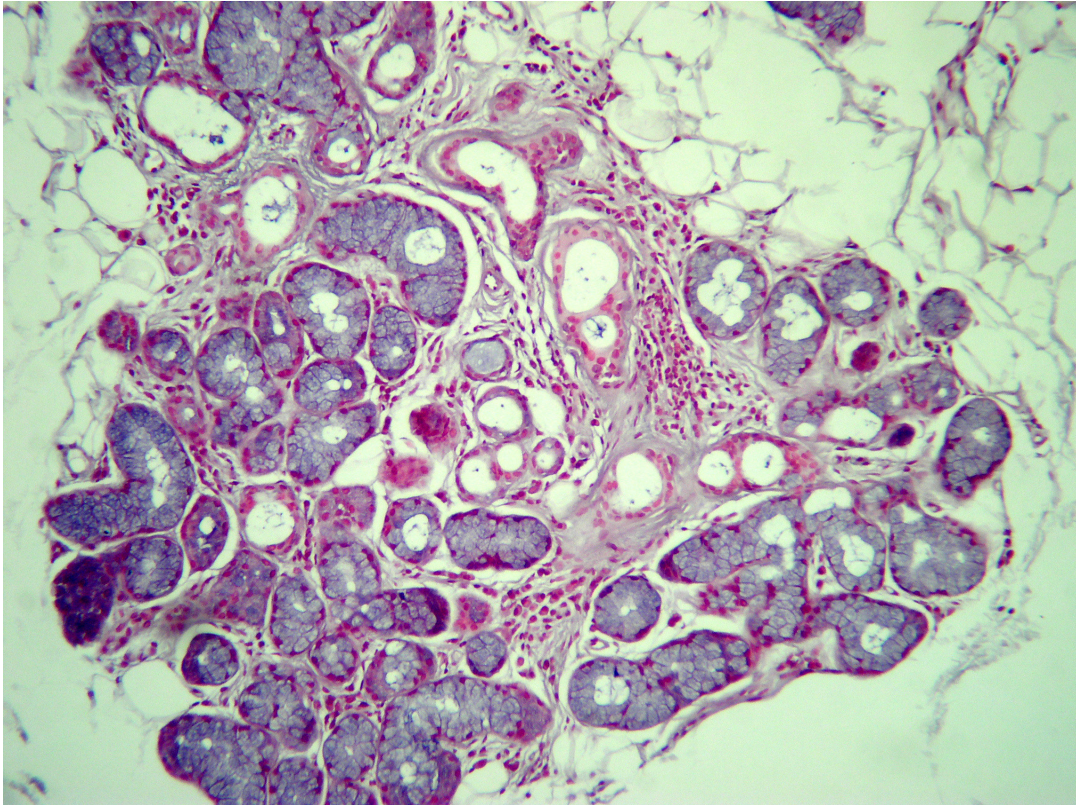


Figura 16

Corte histológico en el que se visualiza una discreta disminución de acinos mucosos y los que existen están aumentados de tamaño y presentan acumulo de mucina citoplasmática y en la luz. (HE, x200).

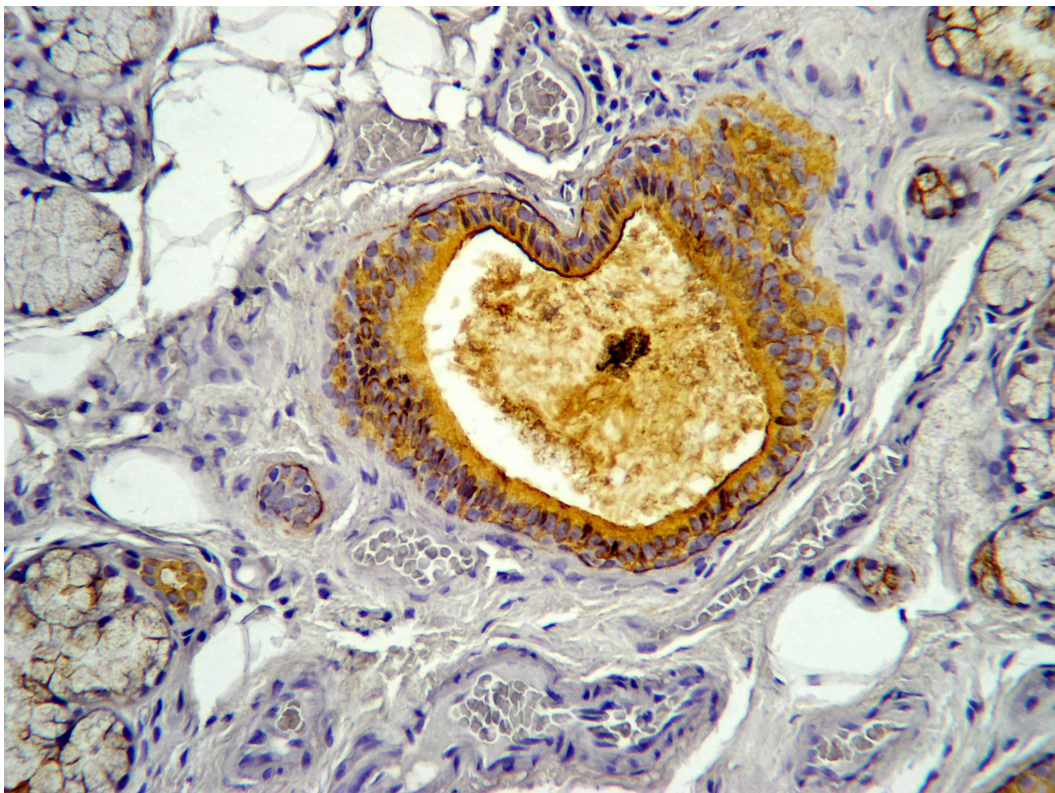
▪ **CONDUCTOS**

En la valoración de los conductos glandulares utilizando la clasificación creada, hemos observado que 14 pacientes presentaban los conductos normales y sólo tres presentaban una leve dilatación de los mismos (Tabla 11). Se ve en la figura 17 el aspecto de uno de los conductos glandulares con una dilatación leve.

		Recuento	Porcentaje
Dilatación de conductos	No	14	82,4
	Leve	3	17,6
	Total	17	100,0

Tabla 11

Estado de los conductos previo a la RT en los sujetos del estudio

**Figura 17.**

Conducto glandular en el que se observa importante captación con citoqueratinas, al mismo tiempo que presenta dilatación leve del conducto y cúmulo intraluminal de mucina y sustitución tejido graso periglandular leve (tinción AE1/ AE3, x400)

▪ **TEJIDO CONJUNTIVO PERIGLANDULAR**

Empleando la clasificación por estadios para evaluación de la sustitución del parénquima glandular por tejido fibroadiposo, encontramos que 13 pacientes presentan un tejido conjuntivo normal y los 4 pacientes restantes presentan una

presencia leve de tejido fibroadiposo (Tabla 12), se puede observar dicha sustitución en la figura 18.

		Recuento	Porcentaje
Sustitución por tejido- fibroadiposo	No	13	76,5
	Leve	4	23,5
	Total	17	100,0

Tabla 12

Estado del tejido conectivo en los pacientes del estudio antes de la RT

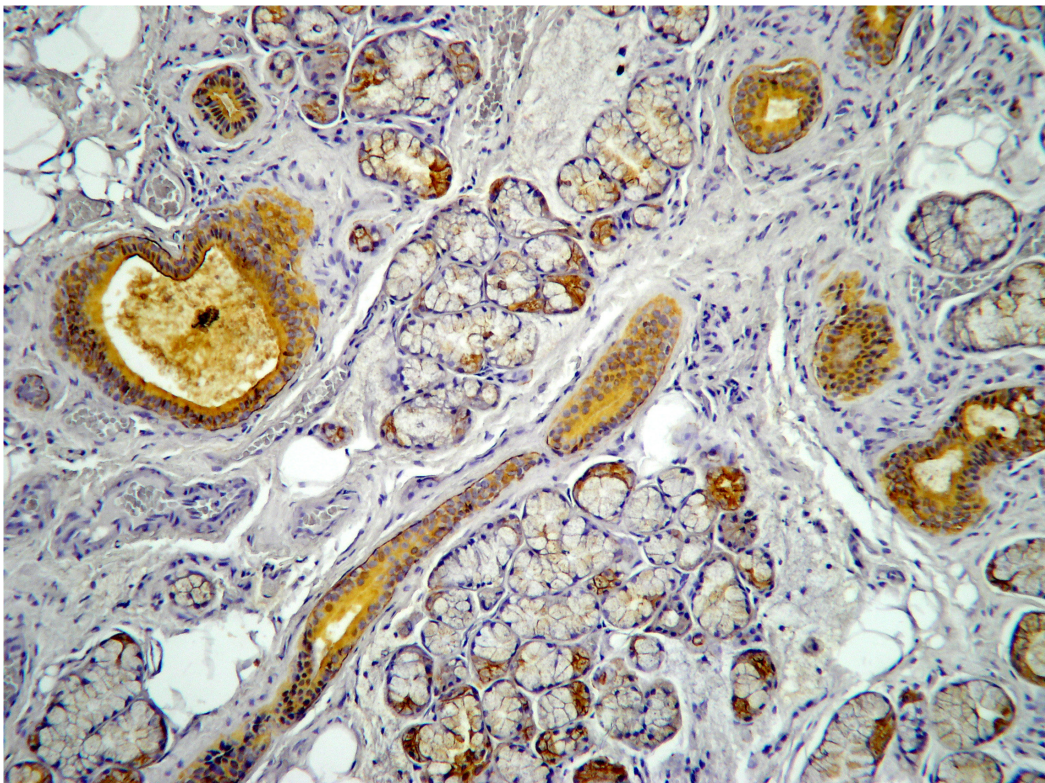


Figura 18

En este corte histológico se puede evidenciar claramente el área tubular y los acinos glandulares, éstos últimos sin un marcaje tan selectivo como los conductos (tinción AE1/ AE3, x200).

- **INFILTRADO INFLAMATORIO**

Al valorar el infiltrado inflamatorio siguiendo la clasificación elaborada para dicho fin, hemos observado que no existía infiltrado inflamatorio en las glándulas (grado 0) en ninguno de los pacientes de este grupo antes de recibir el tratamiento radioterápico.

4. **CUANTIFICACIÓN DE SALIVA POSTRADIOTERAPIA**

- **CUESTIONARIO DE SALIVACIÓN POSTRADIOTERAPIA**

Al evaluar las preguntas incluidas en este cuestionario después del tratamiento radioterápico, encontramos que 15 de los 17 pacientes referían sequedad bucal desde hacía tres meses y tenían que beber líquidos para poder tragar los alimentos. Catorce de los 17 pacientes notaban poca cantidad de saliva y tenían dificultades para tragar los alimentos y la sequedad de la boca al comer era señalada por 13 de los 17 pacientes. Para concluir este cuestionario, al responder sobre la sensación global de sequedad bucal, 7 pacientes tenía una ligera sensación de bocal seca y los 10 pacientes restantes referían una severa sensación de boca seca (Tabla 13).

CUESTIONARIO DE SALIVACIÓN		N	%
1. Tiene sensación de boca seca desde hace 3 meses	No	2	11,8
	Si	15	88,2
2. Tiene que beber líquidos para tragar alimentos	No	2	11,8
	Si	14	88,2
3. Nota la boca seca al comer	No	4	23,5
	Si	13	76,5
4. Tiene dificultades para tragar alimentos	No	3	17,6
	Si	14	82,4
5. Percibe poca cantidad de saliva	No	3	17,6
	Si	14	82,4
6. Sensación diaria de sequedad bucal	Ligera sensación	7	41,2
	Severa sensación	10	58,8

Tabla 13
Cuestionario de salivación en los pacientes del estudio después de la RT

▪ **SIALOMETRIA POSTRADIOTERAPIA**

La producción de saliva en los pacientes objeto del estudio después de recibir el tratamiento radioterápico fue de 0.0465 ml/ min \pm 0.024 ml/ min (SD). Oscilando la producción entre 0 ml/m de mínimo y 0.09 ml/m de máximo.

5. HALLAZGOS HISTOLOGICOS POST- RADIOTERAPIA

Macroscópicamente hemos observado que las glándulas salivales que han sido irradiadas presentan un aumento de tamaño significativo con respecto a las iniciales. En la figura 19 podemos observar las glándulas de algunos pacientes antes y después de la RT donde es significativo el aumento del volumen glandular después de la irradiación.

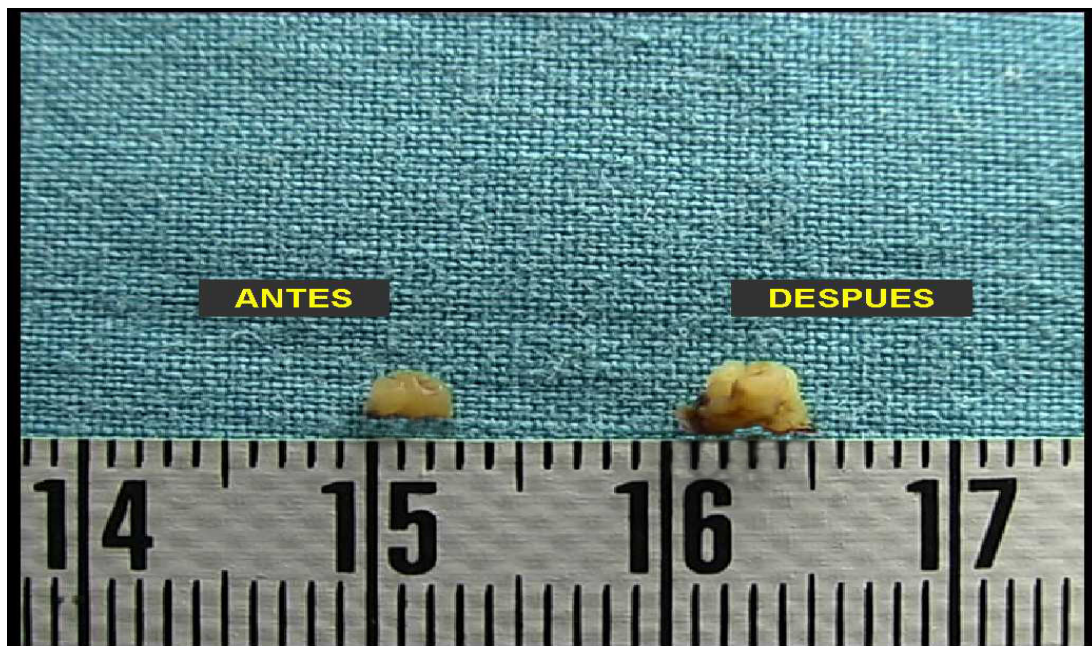


Figura 19

Se visualiza una glándula de un paciente antes y después de la Radioterapia. Es significativo el incremento de tamaño que presenta.

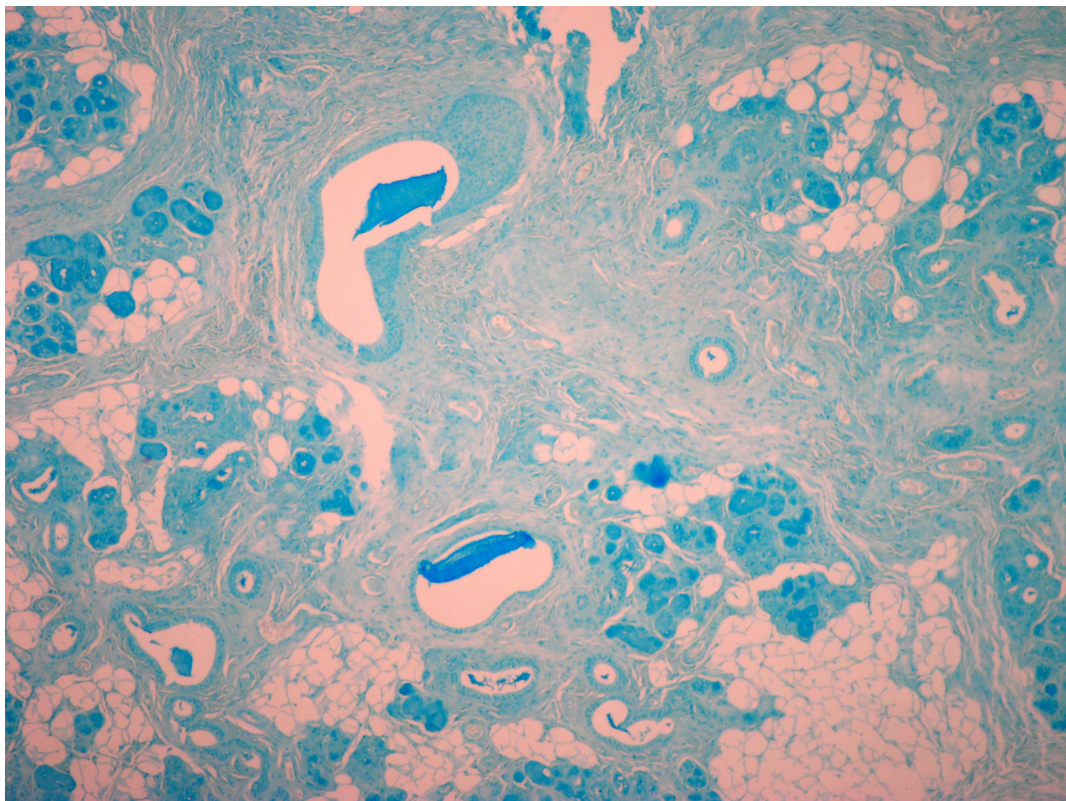
En la valoración de las glándulas de los pacientes del estudio después del tratamiento radioterápico empleando para ello la clasificación de atrofia elaborada para dicho fin, encontramos que 7 pacientes (41,2%) presentaban un grado de atrofia leve, 7 pacientes (41,2%) un grado de atrofia moderada y los 3 pacientes restantes (17,6%) presentaban un grado de atrofia severa. En la figura 20 se observa el grado de atrofia glandular en glándula salival postradioterapia.

Es importante reseñar, que el daño que se producía en las glándulas era una afectación circunscrita.

		Recuento	% col.
Grado de atrofia	Atrofia leve	7	41,2%
	Atrofia moderada	7	41,2%
	Atrofia severa	3	17,6%
Total de grupo		17	100,0%

Tabla 14

Grado de atrofia después de la RT en los pacientes del estudio

**Figura 20**

Se observa en esta preparación una disminución de las áreas glandulares con unos conductos muy dilatados con algún área de metaplasia escamosa y áreas de tejido adiposo prominentes (tinción azul alcian, 100x)

▪ **PARÉNQUIMA GLANDULAR**

Considerando la clasificación del daño sobre el parénquima glandular en 4 grados en los pacientes del estudio después de la radioterapia, encontramos que 8 pacientes (47,1%) tenían una leve disminución de los acinos (grado 1), 6

pacientes presentaban una moderada disminución de los acinos (grado 2) y una disminución severa de los mismos (grado 3) se observaba en 3 pacientes (17,6%) (Tabla 15). En la figura 20 se observa la importante disminución de acinos mucosos, en comparación con la figura 13.

		Recuento	Porcentaje
Disminución de acinos	Leve	8	47,1
	Moderado	8	35,3
	Severa	3	17,6
	Total	17	100,0

Tabla 15

Estado del parénquima glandular en los sujetos del estudio después de la RT

▪ **CONDUCTOS**

En la valoración de los conductos glandulares utilizando la clasificación creada, hemos encontrado que 1 paciente (5,9%) tenía los conductos normales, 8 pacientes (47,1%) presentaban una leve dilatación de los mismos, 6 pacientes (35,3) tenían una dilatación moderada de los conductos y sólo 2 (11,8%) presentaban una gran dilatación de los conductos (Tabla 16).

Asimismo en 2 casos (pacientes 5 y 10) se observa la aparición de una metaplasia escamosa en los conductos.

		Recuento	Porcentaje
Dilatación de conductos	No	1	5,9
	Leve	8	47,1
	Moderada	6	35,3
	Gran dilatación	2	11,8
	Total	17	100,0

Tabla 16

Estado de los conductos después de la RT en los sujetos del estudio

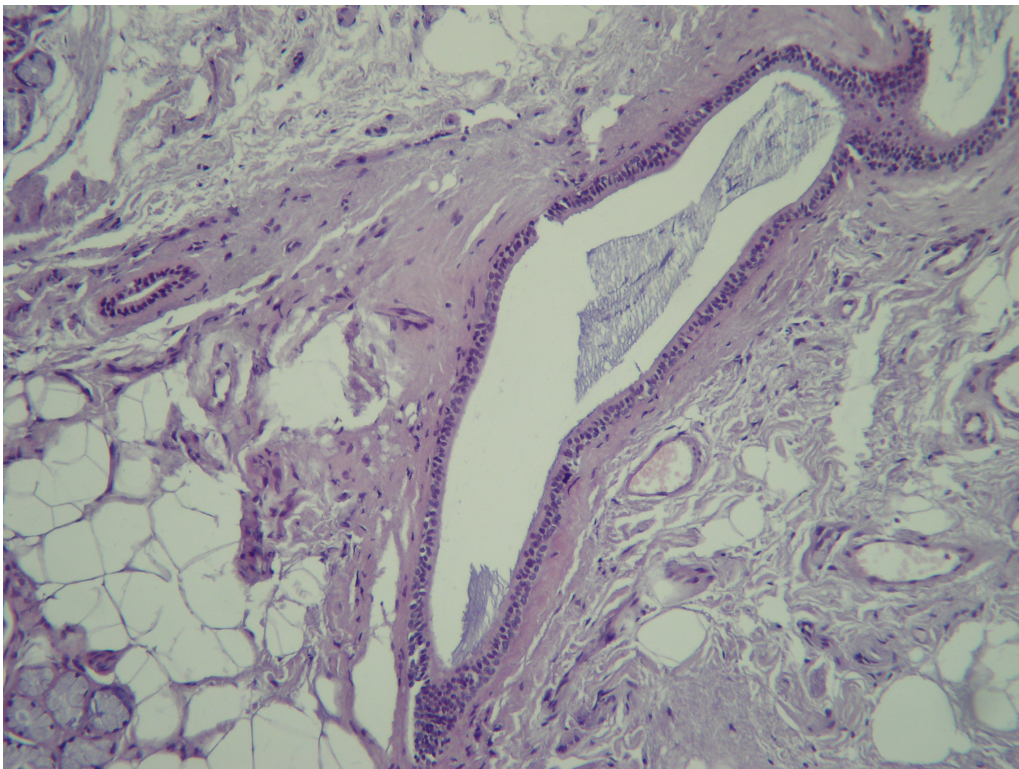


Figura 21

Corte a nivel de conducto glandular en el que se observa dilatación marcada del conducto y cúmulo intraluminal de mucina. (H-E, 400x).

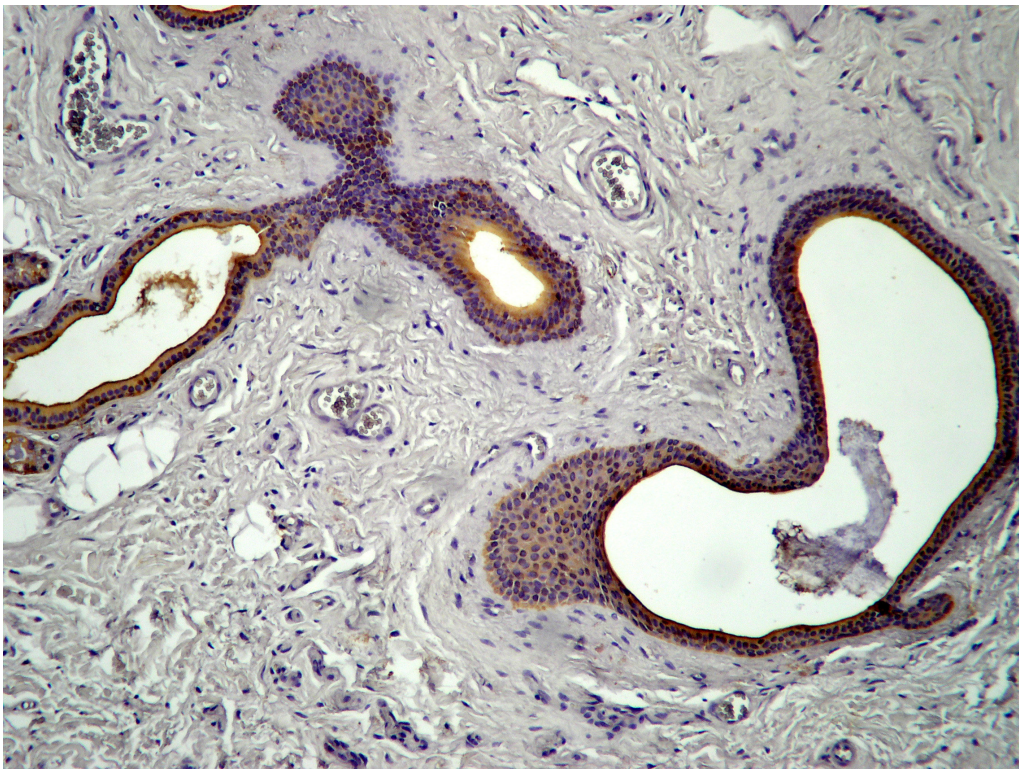


Figura 22

Se observa importante dilatación de conducto glandular con zona de metaplasia escamosa (Tinción con AE1/ AE3, 200x)

▪ **TEJIDO CONECTIVO**

Empleando la clasificación elaborada para valorar la sustitución del tejido conectivo y parénquima por tejido fibroadiposo en estadios, encontramos que 5 pacientes (29,4%) presentan una leve sustitución, 10 pacientes (58,8%) presentan una moderada sustitución y finalmente 2 pacientes (11,8%) presentan una severa sustitución del tejido fibroadiposo (Tabla 17).

		Recuento	Porcentaje
Sustitución por tejido fibro-adiposo	Leve	5	29,4
	Moderada	9	52,9
	Severa	3	17,6
	Total	17	100,0

Tabla 17

Grado de sustitución del tejido fibroadiposo en los sujetos del estudio después de tratamiento radioterápico

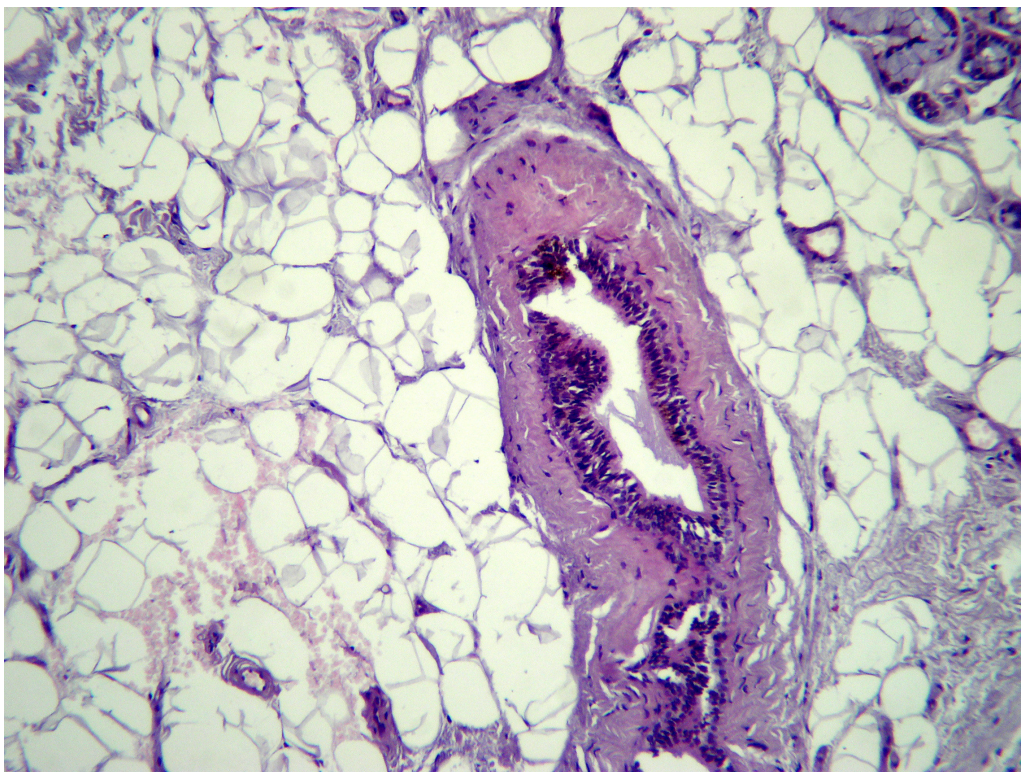


Figura 23

Se aprecia la involución clara del tejido conectivo con evidente transformación en zonas adiposas. Conducto con metaplasma escamosa (H-E, 200x).

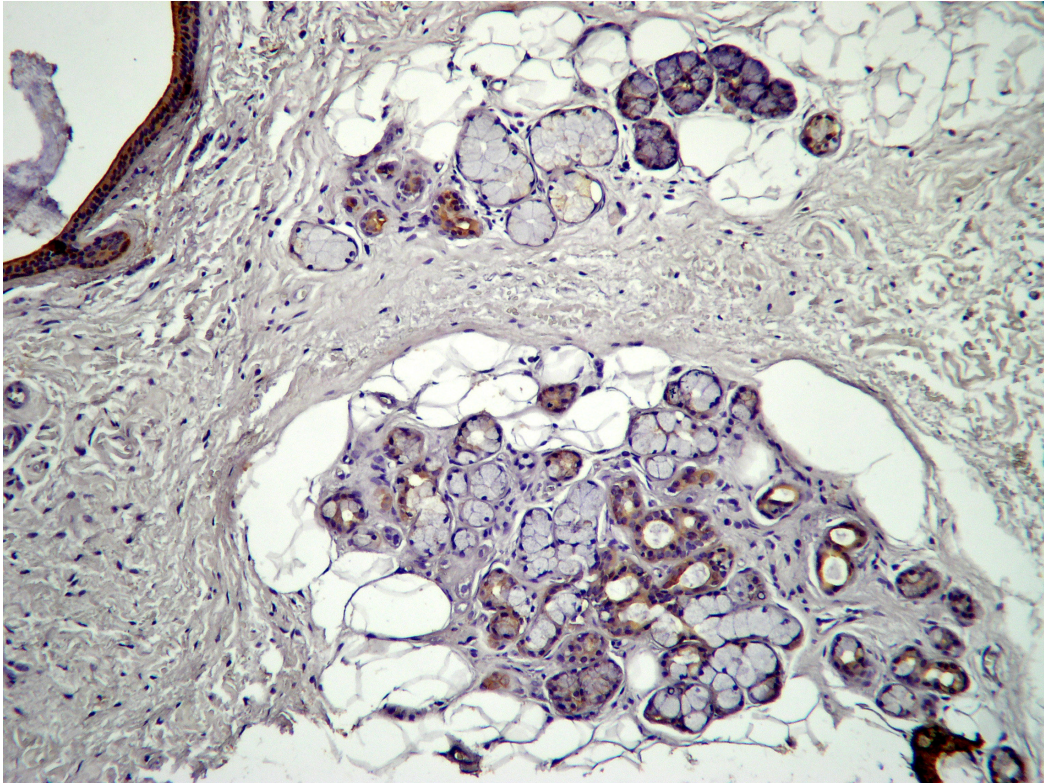


Figura 24

Corte glandular en el que se observa acumulación de acinos mucoso rodeados por tejido adiposo y marcada fibrosis (tinción AE1/ AE3, 100x)

▪ **INFILTRADO INFLAMATORIO**

Al valorar el infiltrado inflamatorio siguiendo la clasificación elaborada para dicho fin, hemos observado que 2 pacientes tenían un grado 1 de infiltrado, 10 pacientes estaban en un grado 2 y 5 pacientes estaban en un grado 3. En las figuras 25 y 26 se muestran diferentes grados y formas de infiltrado inflamatorio.

		Recuento	Porcentaje
Infiltrado inflamatorio	Grado 1	2	11,8
	Grado 2	10	58,8
	Grado 3	5	29,4
	Total	17	100,0

Tabla 18.-
Infiltrado inflamatorio en pacientes del estudio después de la RT

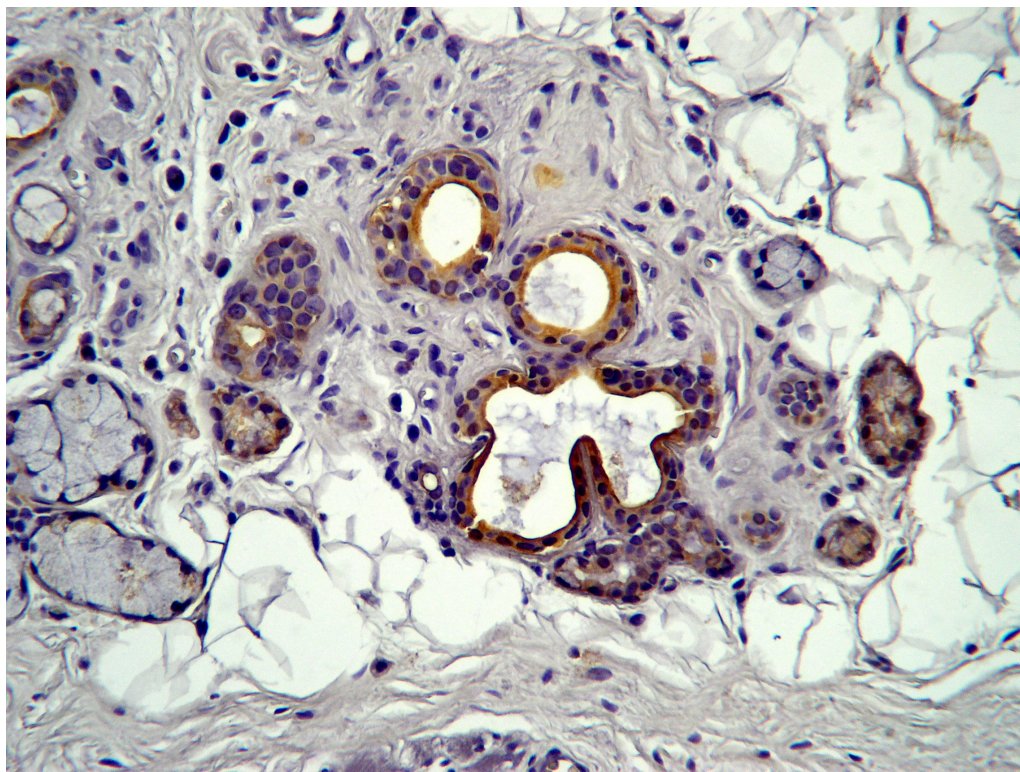


Figura 25

Se muestra infiltrado inflamatorio leve- moderado (*Tinción con AE1/ AE3, 200x*).

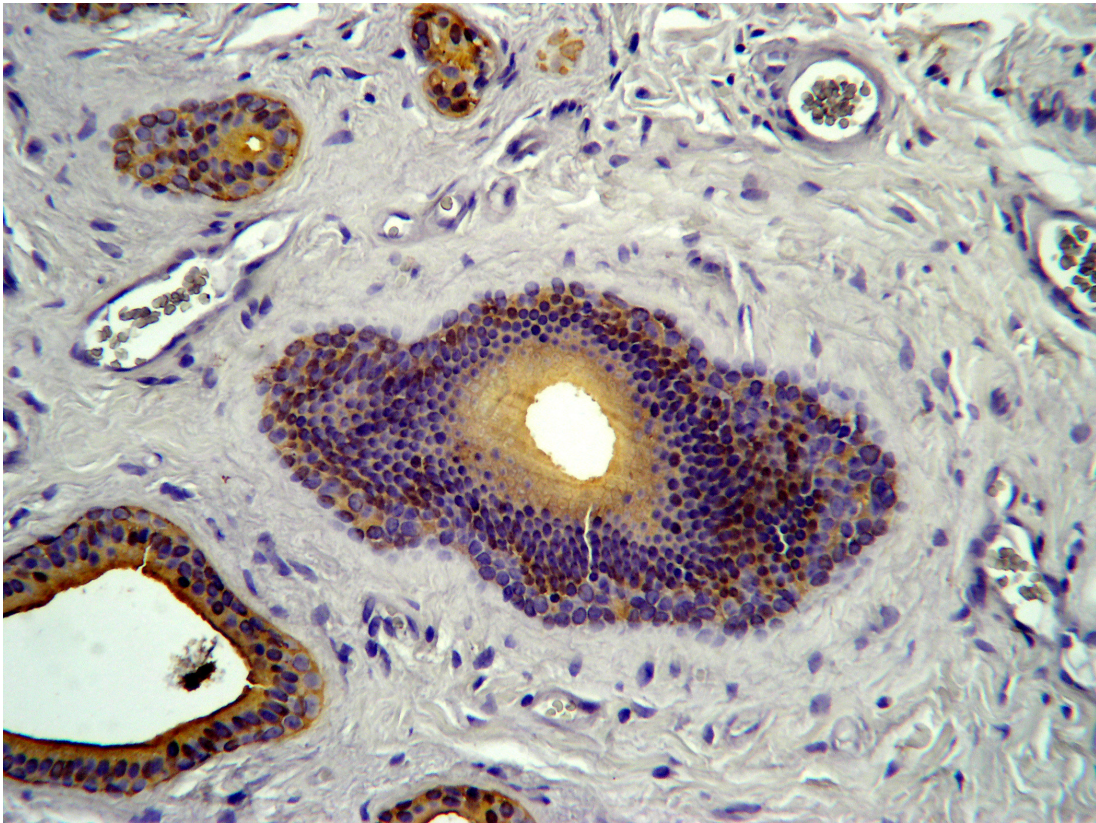


Figura 26
Infiltrado inflamatorio grado 3 (Tinción con AE1/AE3, 200x)

ESTUDIO INFERENCIAL

1. ANÁLISIS COMPARATIVO DE LA SECRECIÓN SALIVAL PREVIA A LA RADIOTERAPIA Y POSTRADIOTERAPIA.

La producción de saliva de los pacientes del estudio antes de la RT fue de 0.211 (DE: 0.90) y después de la misma 0.047 (DE: 0.02).

Aplicando el test de Student para datos pareados en la comparación de medias relacionadas, encontramos una diferencia entre ambas mediciones de 0.164 (DE: 0,08), siendo ésta significativa ($p < 0,001$ y $t: - 8.943$).

➤ INFLUENCIA DEL TABACO EN LA SECRECIÓN SALIVAL

La producción de saliva antes del tratamiento radioterápico entre los pacientes fumadores era de 0.167 (DE: 0.76) y entre los no consumidores de tabaco era de 0.234 (DE: 0.90). La diferencia obtenida observada entre ambas mediciones (empleando un test de comparación de medias) no fue significativa ($p: 0.141$ y $t: -1.555$).

La secreción salival después de la RT en los pacientes fumadores fue de 0.043 (0.037) y entre los no fumadores fue 0.048 (0.147), no existiendo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p: 0.704$ y $t: - 0,388$). Figura 14.

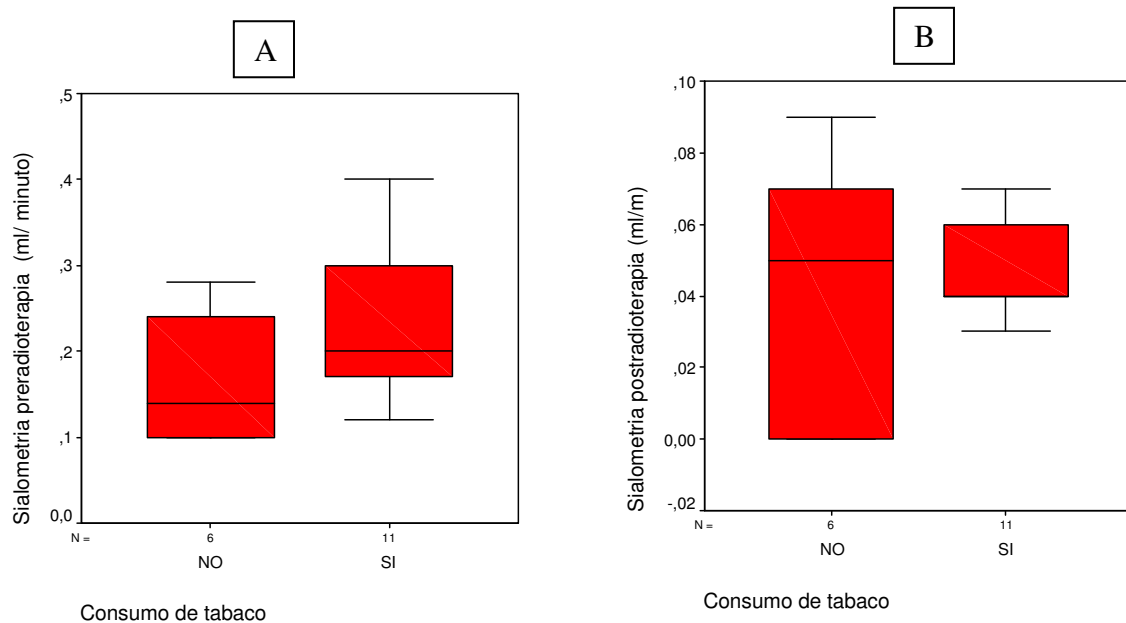


Figura 14.-

Gráfico de cajas que muestra la secreción salival (ml /m) antes (A) y después (B) de la RT dependiendo del hábito tabaquero que presentasen los mismos

➤ INFLUENCIA DEL ALCOHOL EN LA SECRECIÓN SALIVAL

La producción de saliva antes del tratamiento radioterápico entre los pacientes que consumían alcohol era de 0.248 (DE: 0.09) y entre los no consumidores de alcohol era de 0.157 (DE: 0.58). La diferencia obtenida observada entre ambas mediciones (Figura 15) era significativa ($p < 0.05$ y $t: -2.318$).

En cambio después de la RT los pacientes consumidores de alcohol tuvieron una secreción salival de 0.046 (0.028) y los no consumidores de alcohol 0.047 (0.216), no existiendo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p: 0.917$ y $t: -0,105$).

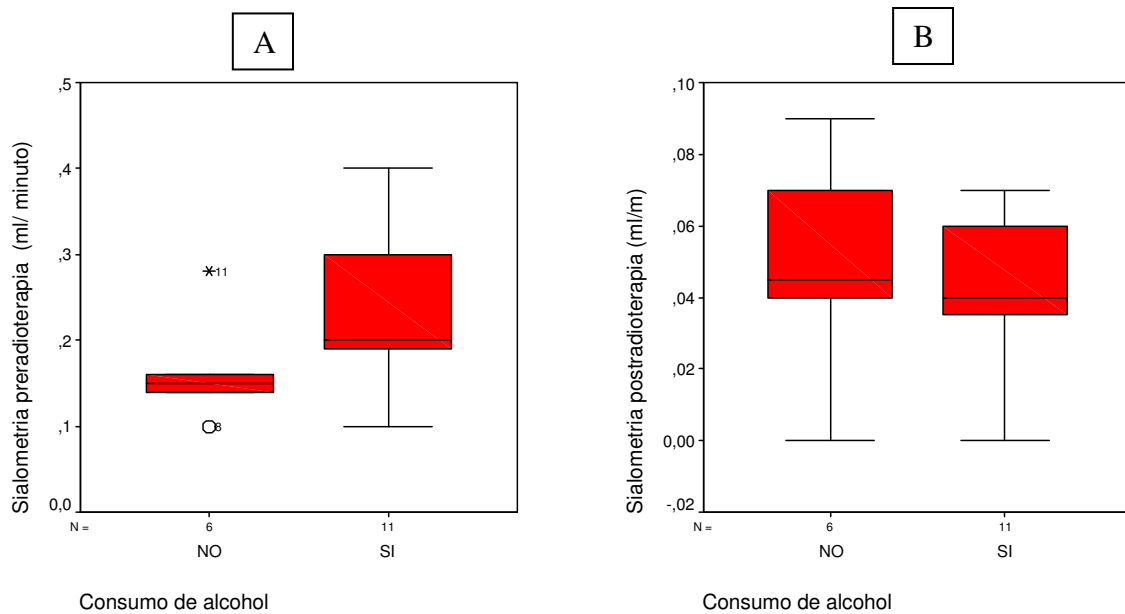


Figura 15.-

Gráfico de cajas que muestra la secreción salival (ml/m) antes (A) y después de la Radioterapia (B) dependiendo del hábito alcohólico

2. ANÁLISIS COMPARATIVO DEL CUESTIONARIO DE SECRECIÓN SALIVAL PREVIO A LA RADIOTERAPIA Y POSTRADIOTERAPIA

- TIENE SENSACIÓN SEQUEDAD BUCAL DESDE HACE MÁS DE TRES MESES

Al aplicar la prueba de McNemar en el síntoma subjetivo “*sensación de sequedad bucal desde hace más de tres meses: xerostomía*” hemos encontrado que antes de la RT fueron dos pacientes los que habían afirmado presentar dicho síntoma. En cambio al finalizar la RT fueron 15 los pacientes que señalaban tener xerostomía. Observamos por lo tanto que el número de pacientes que empeoraron de dicho síntoma (13) es estadísticamente diferente del número de pacientes que no modificaron su síntoma (2) con una $p = 0.001$.

¿ Sensación boca seca desde hace 3 meses, inicial	¿Sensación de boca seca desde hace tres meses, final?	
	No	Si
No	1	14
Si	1	1

Tabla 19

Resultados del contraste de la variable “sensación boca seca” antes y después de la RT

- TIENE QUE BEBER LIQUIDOS PARA AYUDAR A TRAGAR ALIMENTOS

Ninguno de los pacientes del estudio tenía que beber líquidos para facilitar la deglución de los alimentos antes de la RT. En cambio al finalizar dicho tratamiento fueron 15 los pacientes que referían tener dificultades para hacerlo. Aplicando la prueba de McNemar (Tabla 20) encontramos que fueron 15 pacientes los que modificaron en dicho síntoma frente a los dos pacientes en los que no varió dicho síntoma, siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.001$).

¿Tiene que beber líquidos para tragar alimentos secos, INICIAL?	¿Tiene que beber líquidos para tragar alimentos secos, FINAL?	
	No	Si
No	2	15
Si	0	0

Tabla 20

Se presentan los resultados obtenidos en la evaluación de la necesidad de beber líquidos en los dos períodos de tiempo seleccionados (pre y post RT)

➤ NOTA LA BOCA SECA AL COMER

Ningún paciente relataba tener la boca seca al comer antes de la radioterapia. Al finalizar el tratamiento 13 pacientes si referían dicho síntoma, existiendo diferencias estadísticamente significativas en dicho síntoma entre ambos períodos ($p < 0,001$). Véase distribución en la tabla 21.

¿Nota la boca seca al comer, INICIAL?	¿Nota la boca seca al comer, FINAL?	
	No	Si
No	4	13
Si	0	0

Tabla 21

Resultados del contraste de la variable antes y después de La RT con la prueba de McNemar ($z = -3.606$)

➤ TIENE DIFICULTADES PARA TRAGAR ALIMENTOS

Ningún paciente refería tener dificultades para tragar los alimentos en el momento de la primera visita, en cambio en la segunda fueron 14 los pacientes que señalaron tener dificultades para hacerlo (Tabla 22), existiendo por lo tanto diferencia estadísticamente significativas de este síntoma entre las dos visitas ($p < 0.001$).

¿Tiene dificultades para tragar alimentos, INICIAL?	¿Tiene dificultades para tragar alimentos, FINAL?	
	No	Si
No	3	14
Si	0	0

Tabla 22

Resultados del contraste de la variable “*dificultades para tragar alimentos*” antes y después de la RT con la Prueba de McNemar ($z = -3,742$)

➤ PERCIBE QUE LA CANTIDAD DE SALIVA ES MUY ESCASA

Ningún paciente contesto afirmativamente a esta pregunta antes de recibir el tratamiento radioterápico. Al final del tratamiento fueron 14 los que respondieron tener dicho síntoma. Tres pacientes contestaron afirmativamente esta pregunta en la primera visita. Por lo tanto el empeoramiento de este síntoma en 14 pacientes fue estadísticamente diferente del número de pacientes en los que no hubo modificación del síntoma con una $p < 0.001$ (Tabla 23).

¿Percibe tener poca saliva, INICIAL?	¿Percibe tener poca saliva, FINAL ?	
	No	Si
No	3	14
Si	0	0

Tabla 23

Resultados del contraste de la variable “*percibe tener poca saliva*” antes y después de la RT con la Prueba de McNemar ($z = -3,742$)

➤ SENSACIÓN DE SEQUEDAD BUCAL GLOBAL (XEROSTOMÍA)

Para realizar el análisis se ha utilizado la variable recodificada creada para dicho fin ya que la variable original no es dicotómica.

Al aplicar la prueba de McNemar (Tabla 24) en el estudio de dicha variable hemos encontrado que antes de la RT fueron 3 pacientes los que habían afirmado presentar dicho síntoma. En cambio al finalizar la RT todos los pacientes señalaban tener xerostomía. Observamos por lo tanto que el número de pacientes que empeoraron de dicho síntoma (14) es estadísticamente diferente del número de pacientes que no modificaron su síntoma (3) con una $p = 0.001$.

Xerostomia INICIAL	Xerostomia FINAL	
	No	Si
No	0	14
Si	0	3

Tabla 24
Resultados del contraste de la variable "xerostomía"
antes y después de la RT

3. ANÁLISIS COMPARATIVO DE LOS PARÁMETROS MORFOLÓGICOS DE LAS GLÁNDULAS ANTES Y DESPUÉS DEL TRATAMIENTO RADIOTERAPICO.

Para realizarlo utilizamos las variables recodificadas creadas para dicho fin y emplearemos la prueba de McNemar para hacer el contraste estadístico.

- **PARÉNQUIMA GLANDULAR**

En el análisis de las glándulas antes de recibir tratamiento radioterápico, los 17 pacientes presentaban una disminución leve de los acinos. En la medición final, 8 individuos tenían una disminución leve de los acinos y los 9 restantes una disminución de forma moderada-severa (Tabla 25). Esta diferencia es significativa, $p = 0,004$.

Disminución de acinos INICIAL	Disminución de acinos FINAL	
	Leve	Moderada-severa
Leve	8	9
Moderada- severa	0	0

Tabla 25

Resultados valoración de acinos glandulares antes y después de la RT con la prueba de McNemar

- **CONDUCTOS**

En el análisis de las glándulas antes de recibir tratamiento radioterápico, los 17 pacientes presentaban una dilatación leve de los conductos. En la medición final, 9 individuos tenían una dilatación leve de los conductos y los 8 restantes tenían una dilatación moderada de los conductos (Tabla 26). Esta diferencia de resultados en los dos momentos es significativa con una $p= 0.002$.

Dilatación de conductos INICIAL	Dilatación de conductos FINAL	
	Leve	Moderada-severa
Leve	9	8
Moderada- severa	0	0

Tabla 26

Resultados valoración de conductos glandulares antes y después de la RT con la prueba de McNemar

- **TEJIDO CONECTIVO**

En el análisis de las glándulas antes de recibir tratamiento radioterápico, los 17 pacientes presentaban una atrofia leve. En la medición final 7 sujetos presentaban una atrofia leve y los 10 restantes una atrofia moderada-severa. Esta diferencia es significativa, $p = 0,002$ (Tabla 27).

Fibrosis INICIAL	Fibrosis FINAL	
	Leve	Moderada-severa
Leve	5	12
Moderada-severa	0	0

Tabla 27

Resultados valoración de fibrosis glandular antes y después de la RT con la prueba de McNemar

- **INFILTRADO INFLAMATORIO**

En las glándulas antes de recibir tratamiento radioterápico, los pacientes presentaban una ausencia de infiltrado, mientras que después de la

radioterapia aparecía en 15 pacientes (Tabla 28), siendo la diferencia estadísticamente significativa con una $p < 0,001$.

Presencia infiltrado inflamatorio INICIAL	Presencia de infiltrado inflamatorio FINAL	
	Leve	Moderada-severa
Leve	9	8
Moderada- severa	0	0

Tabla 28
Resultados valoración de infiltrado inflamatorio antes y después de la RT con la prueba de McNemar

▪ **GRADO DE ATROFIA**

En el análisis de las glándulas antes de recibir tratamiento radioterápico, los 17 pacientes no presentaban atrofia glandular. En la medición final, 7 sujetos se mantuvieron en dicho grado y los 10 pacientes restantes pasaron a tener atrofia glandular después de la radioterapia. Observamos por lo tanto que el número de pacientes en los que apareció atrofia glandular después de la radioterapia (10) es estadísticamente diferente del número de pacientes en los que no se modificó dicha variable, con una $p = 0.002$ (Tabla 29).

Atrofia INICIAL	Atrofia FINAL	
	No	Si
No	7	10
Si	0	0

Tabla 29
Evaluación de la atrofia glandular antes y después de la RT con la prueba de McNemar

DISCUSIÓN

▪ TIPO DE ESTUDIO REALIZADO

Las glándulas salivales, incluidas en el campo de irradiación en gran parte de los tumores de cabeza y cuello, sufren una serie de cambios tras la radioterapia que se manifiestan en la aparición de diferentes signos y síntomas tales como: la xerostomía, los problemas en la deglución de alimentos, las alteraciones del gusto y las alteraciones del habla. Estas molestias se asocian a la existencia de alteraciones histológicas en las glándulas.

Para realizar una correcta evaluación de los daños que las radiaciones producen sobre las glándulas salivales podemos realizar dos tipos de estudios. Por un lado, los que valoran la cantidad de saliva que producen las glándulas, con medición de la cantidad de saliva y determinación de los diferentes componentes que constituyen la misma; y por otro, los estudios que permiten evaluar los cambios morfológicos que se producen en las glándulas, usando para ello diferentes técnicas de tinción histológica, histoquímica y microscopia electrónica.

La mayor parte de los trabajos revisados sobre alteraciones de la secreción salival después de recibir tratamiento radioterápico se han realizado en humanos (92, 93, 94, 95, 96,97). Los métodos de recogida de saliva eran

similares a los que nosotros hemos utilizado. Son fácilmente tolerados por los pacientes y permiten cuantificar la cantidad de saliva elaborada por las glándulas, accediendo así a la comparación de dicha secreción en dos momentos puntuales diferentes (antes y después de la radioterapia). La principal consideración a tener en cuenta en este tipo de estudios es que dichas pruebas se deben realizar siempre en las mismas condiciones de recogida: en el mismo momento del día, evitando las diferentes situaciones que pueden producir una alteración de la secreción salival, tales como: comer o beber, o haber fumado en la hora previa a la realización de dicha medición.

Los primeros trabajos que estudiaban los cambios histológicos producidos después de la exposición a radiaciones ionizantes en las glándulas salivales se remontan a varias décadas. La mayor parte de ellos, no obstante, se centran en las glándulas parótidas, las cuales presentan predominio seroso en su celularidad (98), a diferencia de lo que ocurre en la secreción proveniente de las glándulas salivales menores.

En la bibliografía revisada hemos encontrado que la mayor parte de los estudios se realizan con animales de experimentación. Las especies más utilizadas han sido ratas, ratones, conejos y monos (99, 100, 101, 102). Únicamente hemos encontrado un trabajo, de *Niedermeir et al* (81), que estudia el efecto de las radiaciones en el hombre. Una posible justificación para la elección de animales en la mayor parte de estudios revisados reside en que en éstos se pueden aplicar diferentes esquemas de irradiación, dosificaciones diferentes y realizar la toma de muestras en diferentes momentos, evaluando así los cambios histológicos que se producen en las glándulas salivales. Esta

arbitrariedad no resulta éticamente justificable al tratar con personas. Además la obtención de las biopsias requiere el consentimiento expreso de los pacientes. Un número considerable de propuestas fueron rechazadas al ser una técnica invasiva que no introduce modificaciones en el curso y pronóstico de la enfermedad.

A pesar de que con los animales se han intentado aplicar los mismos esquemas de irradiación, de dosificación y los mismos campos que se utilizan en humanos, creemos, al igual que *Fajardo y Berthrong* (103), que no se pueden comparar los resultados de animales con los de humanos ya que existen notables diferencias en cuanto a morfología, fisiología y bioquímica entre las glándulas de los animales estudiados y la de los hombres. Por ejemplo, se ha visto que en las ratas y los ratones las radiaciones producen diferentes efectos dependiendo del sexo de los animales, debido a un “efecto protector endocrino” en dichas glándulas (104, 105). Dicho efecto no ha sido observado en humanos.

De todas las técnicas de estudio empleadas, las tinciones de histología general e histoquímica han sido las más usadas en los trabajos revisados, mientras que los estudios de microscopia electrónica, iniciados por *Pratt y Sodicoff* (106) en 1972, se han realizado en pocas ocasiones, posiblemente debido al elevado coste que presentan.

Todas las consideraciones anteriores sobre los estudios que existían hasta la fecha nos permitirán a continuación razonar el diseño de nuestro estudio.

Las glándulas salivales labiales son glándulas de tipo mucoso. Se encargan junto al resto de glándulas menores o accesorias de la producción de

la saliva de reposo (5- 10 % de saliva total). Ésta, es la responsable de la protección de la cavidad oral al proporcionar una lubricación de la mucosa de revestimiento formando una barrera contra los estímulos nocivos además de proporcionar actividad antibacteriana gracias a su contenido en lisozima e inmunoglobulinas. Los pacientes que han recibido tratamiento radioterápico en la región de cabeza y cuello refieren una disminución de la secreción salival.

La muestra seleccionada para el actual estudio está formada por pacientes diagnosticados de una neoplasia de cabeza y cuello y que eran susceptibles de recibir tratamiento radioterápico en el transcurso de su enfermedad, encontrándose el labio inferior dentro del campo de irradiación. Así nos aseguramos de que las glándulas objeto de estudio se vieran afectadas por las radiaciones.

El estudio se realizó en dos fases: la primera en el momento del diagnóstico de la neoplasia y la segunda a los tres meses de finalizar el tratamiento radioterápico. En ambas fases se realizaban a todos los pacientes las mismas pruebas: un cuestionario de salivación, una sialometría en reposo y la biopsia de glándulas salivales labiales. Además, en la primera visita se recogían los datos más relevantes de la historia clínica realizada. Todos los datos recogidos se codificaron y guardaron en una base de datos con el fin de permitir contrastar las distintas variables en los dos momentos expuestos previamente. Al comparar este diseño con el que en su día realizaron *Niedermeir et al (81)* en 13 pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello, vemos que éstos realizaban una única biopsia de las glándulas al finalizar el tratamiento radioterápico, y para la evaluación de los cambios

morfológicos acaecidos en las mismas tomaban como control glándulas de sujetos normales y no del mismo paciente. Creemos que con nuestro método, al conocer la precisa morfología de las glándulas normales en el mismo paciente, los resultados postradioterápicos son mejor valorables.

▪ CRONOLOGÍA DEL ESTUDIO

El estudio se dividió en dos fases. La primera parte del estudio se realizaba cuando en los servicios de Otorrinolaringología y Estomatología de nuestro hospital se diagnosticaba a un paciente de una neoplasia de cabeza y cuello y que cumplía los requisitos señalados en el apartado anterior.

La segunda parte del estudio se ha realizado a los 90 días después de haber finalizado el tratamiento radioterápico. Este tiempo es considerada por algunos autores como *Conger et al* (108) y *Sodicoff et al* (109) suficiente para evaluar las alteraciones que producen las radiaciones sobre las glándulas salivales. Por el contrario, existen otros investigadores como *Bartel- Friedrich et al* (110) que realizan la evaluación del tejido glandular a los 6 o 12 meses después de haber finalizado la radioterapia. Creemos al igual que los primeros investigadores que 90 días es tiempo suficiente para evaluar el daño establecido en las glándulas ya que las células que constituyen las glándulas (secretorias y del recubrimiento ductal) ya han cubierto su ciclo mitótico.

▪ SIALOMETRIA Y TEST DE SALIVACIÓN

La secreción de saliva media mixta en reposo es de 0.2- 0.4 ml/minuto (111). En nuestro estudio, los pacientes del grupo control y los del grupo experimental antes del tratamiento radioterápico tenían una secreción salival dentro de estos límites de normalidad (control: 0.26 ml/min \pm 0.08, experimental: 0.21 ml/min \pm 0.90).

En los pacientes del estudio se observó una clara disminución de la producción de saliva después de recibir tratamiento radioterápico, con respecto a la primera muestra, siendo las diferencias entre las dos determinaciones significativas. Nuestros resultados están en la línea de otros estudios realizados por autores, como *Eneroth et al* (92), *Shannon et al* (112) y *Wescott et al* (113). Los mecanismos de lesión sobre el parénquima secretor glandular no se conocen del todo, aunque es conocido por todos que las radiaciones inducen daños en el ADN de las células que ocasionan retrasos en la mitosis y replicación celular (114, 115). La membrana de las células secretoras, ya sean serosas o mucosas, son el primer blanco de las radiaciones ionizantes. Además, estas producen un aumento de la permeabilidad capilar, edema intersticial e infiltración inflamatoria mientras actúan. Tras esto se instaura una

progresiva fibrosis intersticial, degeneración de los acinos con atrofia glandular y degeneración y fibrosis de los pequeños vasos venosos (116).

La forma de manifestación del descenso en la secreción dentro del grupo experimental variaba dependiendo de la susceptibilidad de cada individuo. Entre los síntomas que referían los pacientes y que traducen la disminución de la secreción salival se encontraban la sensación de boca seca, la dificultad para la deglución o la necesidad de beber agua para poder tragar los alimentos. Para la evaluación de éstos, hemos elaborado un cuestionario con 6 preguntas basado en la *Visual Analogic Scale (VAS)* (117), en el que únicamente se cambia la catalogación: en vez de medir cada síntoma en una escala de 0 a 10 lo hacemos valorando su presencia o ausencia (*ítems 1 a 5*); para la valoración global de sequedad (*ítem 6*) se ofrecen tres posibles respuestas en atención a su intensidad: ausencia, ligera y severa sensación de boca seca.

En los pacientes del grupo experimental únicamente 3 pacientes referían una leve sensación de boca seca antes de la radioterapia. En cambio, al completar el tratamiento fueron 10 los pacientes que tenían una leve sensación de boca seca y siete pacientes los que relataban una severa sensación de boca seca. Este cambio en la sensación de sequedad bucal experimentada después de recibir tratamiento radioterápico la podemos explicar por la disminución de la secreción salival secundaria a dicho tratamiento. Los tres pacientes en que existía una leve sensación de boca seca al inicio del

tratamiento eran pacientes que ya tenían previamente una alteración glandular y una leve disminución de la secreción salival.

La disminución de la secreción salival es la causante de aparición de la xerostomía. Esta es la complicación más frecuente de los pacientes que reciben tratamiento radioterápico sobre la cavidad oral y orofaringe (118). Los pacientes de nuestro estudio recibieron una dosis de irradiación que osciló entre 55.80 Gy y 66.60 Gy (62.5 Gy de media \pm 3.33SD). Con estas dosis de radiación recibida todos los pacientes del estudio presentaron una disminución de la secreción salival con la consiguiente sintomatología acompañante. No existe uniformidad entre autores para saber cuál es la dosis a partir de la cual aparece la xerostomía. Para *Rubin y Cassaret* (119) la disminución de la secreción salival se establece con dosis de radiación de 70 Gy; para *Mira et al* (96) y *Mossman et al* (120) la sintomatología aparece con dosis entre los 60-65 Gy y finalmente para *Eneroth et al* (121) la xerostomía se establece con dosis de 40 Gy. Nosotros por el diseño estudio realizado no sabemos realmente cuando ni cuál fue la dosis a partir de la cual se produjo la disminución de la secreción salival. *Kashima et al* (80) señalan en su trabajo que los pacientes tienen síntomas de sequedad bucal entre las dos a seis horas posteriores a recibir radiaciones. *Rubin y Cassaret* (119) comentan que a partir de la tercera semana de tratamiento la xerostomía es continua y está totalmente establecida. Una vez finalizado la radioterapia la secreción salival raramente vuelve a los valores iniciales (122), incluso después de haber pasado más de 5 años de haber finalizado el tratamiento (123).

▪ FACTORES QUE MODIFICAN LA SIALOMETRIA

Entre los diferentes factores que pueden influir en la modificación de la secreción salival hemos estudiado: la edad del paciente, el consumo de tabaco y alcohol.

La edad de los pacientes incluidos en nuestro estudio oscilaba entre los 44 y 77 años. Existía de esta manera un rango de edad amplio entre algunos de los pacientes incluidos en el estudio. Creemos que esta diferencia de edad tan amplia puede explicar el que algunos pacientes tuvieran un menor flujo de saliva y subjetivamente refirieran presentar sensación de boca seca antes de recibir el tratamiento radioterápico. En el estudio realizado por *Bretz et al* (124) en el año 2000 sobre la secreción de las glándulas salivales menores en los ancianos, se demostró que existe una elevada prevalencia de xerostomía en los ancianos, hecho que se debe en gran medida a la disminución de secreción de las glándulas salivales menores.

En relación a la influencia que puede producir el tabaco en la secreción salival, hay autores como *Panghorn y Sharon* (125) que describen un aumento de la secreción salival en los pacientes fumadores, mientras que otros como

Winsor (126) y *Korting et al* (127) relatan el efecto contrario. Los resultados obtenidos en nuestros pacientes en las dos fases están más en la línea de los presentados por *Heintze et al* (128) y *Parvinen et al* (129), en el que no encontraban diferencias significativas de la secreción salival entre fumadores y no fumadores.

La secreción salival en los pacientes estudiados antes del tratamiento radioterápico que consumían alcohol era superior a la de los pacientes no consumidores (0.248 ± 0.09 ml/min frente 0.157 ± 0.58 ml/ min), en cambio después de la RT no existían diferencias significativas entre los dos grupos (0.046 ± 0.028 ml/ min frente 0.047 ± 0.216 ml/ min). No hemos encontrado ningún trabajo que estudie los efectos del alcohol sobre la secreción de glándulas salivales; en cambio si hemos hallado algún estudio que evalúa los cambios histológicos que éste produce sobre las glándulas (130, 131). *Smith y Sguep* (130) en el análisis que realizaron de glándulas salivales menores de 100 sujetos (80 alcohólicos y 20 controles) encontraron que las glándulas de los sujetos alcohólicos se afectaban ligeramente aunque sin grandes diferencias en relación al grupo control. Dicha afectación era mayor cuando existía un daño hepático establecido. *Ferraris et al* (131) en el estudio realizado sobre las glándulas de 6 pacientes que habían fallecido de cirrosis encontraron que en éstas se habían producido daños estructurales (acinos y conductos glandulares) similares a los acaecidos en la sialosis hepática.

▪ CAMBIOS HISTOLÓGICOS

La primera idea a destacar es que las glándulas salivales accesorias de tipo mucoso sufren alteraciones después de recibir un tratamiento con radiaciones ionizantes, ya que se van a incluir en el campo de irradiación de muchos de los tumores de cabeza y cuello.

El primer dato a reseñar después de la valoración de nuestras muestras es que la afectación que se produce en estas glándulas no es una afectación homogénea; es decir hay zonas en las cuales puede existir una destrucción total del tejido glandular y sustitución del mismo por tejido fibroadiposo y otras zonas en las que únicamente aparece una alteración mínima del tejido glandular. Esta distribución irregular del daño glandular ya había sido descrita por otros autores como *Fajardo y Berthrong* (103) y *Harwood et al* (132). Una explicación a dicho hallazgo puede ser que los campos de irradiación carecen de precisión milimétrica, y es posible que aquellos cambien en cada sesión y las glándulas, al ser de pequeño tamaño, no siempre reciban la misma dosis, existiendo finalmente zonas que reciben mayor dosis de radiación que otras.

Para realizar la valoración morfológica de las glándulas hemos empleado diferentes tipos de tinciones: hematoxilina-eosina (histología general), azul alcian (histoquímica) y tinción con citoqueratina AE1-AE3 (inmuno-histoquímica).

Con la tinción de hematoxilina –eosina ha realizado una evaluación global de la muestra. Se estudiaban a continuación los diferentes compartimentos: parénquima glandular, sistema de conductos y finalmente el tejido conectivo. Las células secretorias (mucosas principalmente) de estas glándulas se caracterizan por presentar una pobre captación del citoplasma con esta tinción en contraste con lo que sucede en los acinos serosos de otras glándulas (parótida). El componente del tejido conectivo glandular será igual que el tejido conectivo de cualquier otra parte del organismo.

Con la tinción de azul-alcian visualizamos las glándulas mucosas ya que las células que forman la mayor parte de los acinos presentan en su citoplasma un elevado contenido en muco-polisacáridos, los cuales se marcan específicamente con dicha tinción (133).

Para finalizar el estudio hemos utilizado una tinción de inmuno-histoquímica con la citoqueratina AE1/AE3. Ésta está formada por la mezcla de anticuerpos monoclonales anticitoqueratina, la AE1 marca las CK 10, 14, 15, 16 y 19 mientras que la AE3 marca las CK 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 y 8; todas ellas marcadores de las células epiteliales por lo que esta tinción es útil como efectivo screening epitelial para la búsqueda de diferenciación epitelial. Con

esta técnica evaluamos el citoesqueleto de las glándulas. Las citoqueratinas forman parte de los brazos intracelulares de las células epiteliales y en humanos se distinguen 20 subtipos diferentes (134, 135). En los trabajos revisados para la realización de nuestro estudio no hemos hallado ningún estudio que emplee esta tipo de tinción para evaluar las alteraciones histológicas que aparecen en las glándulas salivales después de haber recibido tratamiento ionizante en humanos, mientras que sí los hemos encontrado en animales de experimentación. En el estudio que *Bartel-Friedrich et al* (107) realizaron en 59 ratas, observaron que existía un aumento en la expresión de las citoqueratinas en las glándulas submaxilares de éstas después de ser irradiadas a una dosis total de 60 Gy. En nuestro estudio se ha practicado tinción de CK antes y después de la radioterapia para evaluar los diferentes componentes epiteliales que forman las glándulas en los dos momentos evolutivos. Así de esta manera pudimos observar que en las glándulas irradiadas existía un aumento de captación de las mismas en relación con las glándulas iniciales; explicando este suceso por la creación de nuevos filamentos intermedios secundarios a la lesión crónica que existe en dichas glándulas lo cual hace que se marquen las CK; un fenómeno similar al que aparece en los conductos renales después de sufrir diferentes agresiones (137).

El tejido glandular está dividido en tres compartimentos diferentes: los acinos glandulares (el parénquima), los conductos y el tejido conectivo periglandular. Y cada uno de ellos se ha estudiado en los pacientes antes y después de la radioterapia. Si únicamente tuviéramos una única biopsia, la

segunda, hubiéramos podido caer en el error de afirmar que algunos pacientes (como en el paciente 15) no presentaban ninguna alteración morfológica en sus glándulas cuando realmente esto sí sucedía en un grado mínimo. Esto nos permite ratificar la idea de que es necesario tener una biopsia previa de glándulas, para valorar el efecto que cualquier tipo de tratamiento o agresión (como las radiaciones) producen sobre las mismas y así evaluar realmente las alteraciones morfológicas que se produzcan en las glándulas de los diferentes individuos.

Los acinos de las glándulas salivales labiales están formados por células secretorias de tipo mucoso. Las radiaciones actúan sobre los acinos y éstos responden al daño de dos maneras, o bien aumentando en el tamaño o bien desapareciendo por destrucción de las mismas. En nuestros pacientes hemos observado que se han producido estos dos fenómenos. El por qué difieren en la respuesta se puede explicar por la diferente susceptibilidad de las células dependiendo del momento del ciclo celular en el que estén. Cuando las células secretorias han liberado sus gránulos de secreción, éstas están más desprotegidas y son más susceptibles a las radiaciones produciéndose en ellas la destrucción total con la consiguiente desaparición. En cambio cuando aún las células presentan los gránulos de secreción en su citoplasma al recibir las radiaciones, se produce en ellas un bloqueo de la liberación de los mismos y la posterior acumulación en su interior, presentando de esta forma un mayor tamaño.

Los conductos glandulares presentan diferentes tipos de afectación después de una agresión externa como son las radiaciones. El epitelio cuboideo que recubre los mismos puede ser normal o bien existir una degeneración celular. El tamaño y la morfología de los conductos varía después de las radiaciones por dos posibles causas: o bien por el aumento de tejido fibroadiposo que rodea los conductos (al aumentar este tejido va a traccionar de los conductos haciéndolos más grandes pero con un epitelio de recubrimiento mucho menor) ó por la acumulación intraluminal de los productos de secreción glandular.

Existe además un aumento proporcional de conductos en relación a los acinos glandulares, por la disminución de estos últimos. Una alteración morfológica que puede aparecer en estos conductos es la metaplasia escamosa en el epitelio de recubrimiento de los conductos.

El tejido conectivo es la parte de las glándulas que se va a ver más afectada por acción de las radiaciones. Existe una sustitución del tejido conectivo por tejido fibroso y adiposo, resultado del aumento de permeabilidad capilar, edema e infiltrado inflamatorio que se produce en estas estructuras. En algunos pacientes, grandes consumidores de alcohol, se observó que después de la radioterapia se producía una importante sustitución del tejido conectivo por tejido adiposo, de forma similar a lo que sucede en la esteatosis hepática por cirrosis (130). Estos pacientes tienen un mayor daño hepático que el resto de pacientes y en ellos las radiaciones han favorecido que se desarrolle de forma más marcada una sustitución por el tejido adiposo como respuesta a la agresión producida.

En relación al infiltrado inflamatorio, hemos observado que en la primera muestra glandular de los pacientes estudio no se observaba infiltrado inflamatorio mientras que en la segunda era llamativa la presencia de éste en mayor o menor medida (grado 1: 2 sujetos, grados 2: 10 sujetos y finalmente en el grado 3: 5 sujetos). Este infiltrado inflamatorio en las glándulas irradiadas nos hace pensar que puede ser responsable de gran parte de los cambios que suceden después de sufrir dicha agresión, de forma similar a como sucede en la enfermedad de Sjögren.

El resultado global del daño será la instauración de atrofia en las glándulas salivales labiales, en mayor o menor medida, dependiendo de la afectación de los diferentes componentes previamente definidos. Existen una serie de factores dependientes de los pacientes como son la edad, la localización de la neoplasia (topografía de la radioterapia) y el estado glandular previo que influirán para el desarrollo de una mayor o menor lesión. Como se describió en los resultados (figura 13) era llamativo el aumento de volumen de las glándulas irradiadas con respecto a las previas que se explica por la comprobada sustitución del tejido glandular por tejido fibro- adiposo y la dilatación de conductos.

CONCLUSIONES

1. Las glándulas salivales labiales, glándulas de tipo mucoso, sufren cambios histológicos después del tratamiento radioterápico en los tumores de cabeza y cuello. Es indispensable para la evaluación de los cambios que las radiaciones ionizantes producen en dichas glándulas tener una muestra glandular previa a dicho tratamiento.
2. El grado de atrofia es resultado de la suma de lesiones en los acinos glandulares, los conductos excretores y en el tejido fibro- conectivo periglandular.
3. La afectación de dichas glándulas no es homogénea. Existen lóbulos que permanecen indemnes, mientras otros pueden verse muy afectados.
4. El consumo de alcohol y tabaco no influye con carácter sumatorio en el daño que las radiaciones producen sobre dichas glándulas.
5. Los sujetos que reciben tratamiento radioterápico presentan una disminución de la secreción salival.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dale AC. Salivary glands. In Oral Histology, development, structure and function (Ed. Ten Cate AR). Editorial Medica Panamericana 1994.
2. Fontal M, Campos JJ, Nuñez M, Ferrando MC. Generalidades: Embriología, anatomía, histología y fisiología de las glándulas salivales. En: Llopis Arquer F, Campos Dana JJ: Patología de glándulas salivales. Ponencia III Congreso de la SVORL, editorial Omega, Valencia 1995; 3- 11.
3. Johns ME. The salivary glands: Anatomy and Embriology. Otolaryngologic Clinics of North America 1977, 2: 261-271.
4. Riva A, Testa Riva F. Niels Stensen (Niccoló Stenone) and his first scientific offspring: The salivary glands. Eur .J. Morphol.1986; 34: 137-141.
5. Rossbach MJ.Über die Scheimbildung und die Behandlung der Schleimhauerkrankungen in den Lujtwegen.1882. Vogel, Leipzig.
6. Fawcett DW. Tratado de Histología Bloom- Fawcett. 1991. 11ª Edición. Editorial Interamericana Mcgraw-Hill.
7. Hiatt JL, Sauk JJ. Embriology and anatomy of the salivary glands. In: Ellis GL, Auclair PL, Gnepp DR, eds. Surgical pathology of the salivary glands. Philadelphia: WB Saunders, 1991: 2-9
8. Abramovich. Histogénesis de las glándulas salivales. Embriología de la región centrofacial.1997. 3ª edición.
9. Moore KL, Persaud TVN. Embriología clínica. 1999, 6ªEdic. Edit. McGraw-Hill Interamericana.
10. Adi MM, Chisholm DM, Waterhouse JP. Histochemical study of lecitin binding in the human fetal minor salivary glands. J Oral Pathol Med 1995; 24: 130-5.

11. Gomez de Ferraris ME, Campos Muñoz. Histología y embriología bucodental. Editorial Médica Panamericana, 1999; pp125-156.
12. Ellis LG, Audair P. Atlas of tumor pathology. Tumors of the salivary glands. Armed Forces Institute of Pathology. Washington. 3ª Edición.19
13. Hand AR, Pathmanathan D, Fields RB. Morphological features of the minor salivary glands. Archs Oral Biol. 1999; 44: S3-10
14. Provenza DV. Oral Histology. 1964. Lippincott, Philadelphia
15. Riva A, Loffredo F, Puxeddu R, Testa Riva F. A scanning and transmisión electrón microscope study of the human minor salivary glands. Archs oral Biol 1999: 44: S27-31.
16. Palmer RM, Eveson JW. Ultraestructural quantitation of myoepithelial cells in normal human major and minor salivary glands. J. Biol. Buccale, 1986; 14: 281-286.
17. Brand Isselhard. Anatomía de las estructuras orofaciales.6ª Edición. Editorial Mosby 1999; 119-125, 206-210.
18. Tandler B, Riva A. Salivary glands. In: Mjör,I.A., Fejerskov O.(Eds), Human Oral Histology and embryology, Munksgaard, Copenhagen; 1986; 243- 248.
19. Daniels TE. Labial salivary gland biopsy in Sjogren´s syndrome. Arthritis Rheumatism, 1984; 27: 147-156.
20. Tandler B, Denning CR, Mandel ID, Kutscher AH. Ultraestructure of human labial salivary glands III. Myoepitelium and ducts. J. Morphol. 1970; 130: 227-245.

21. Palmer RM, Eveson JW. Ultrastructural quantitation of myoepithelial cells in normal human major and minor salivary glands. *J. Biol. Buccale*, 1986; 14: 281-286.
22. Nair PNR, Schroeder HE. Duct- associated lymphoid tissue (DALT) of minor salivary glands and mucosal immunity. *Immunology* 1986; 57: 171-180.
23. Hamosh M, Burns WA. Lipolytic activity of human lingual glands (Ebner). *Laboratory Investigation* 1977; 37: 603-608.
24. Testa Riva F, Cossu M, Lantini MS, Riva A. Fine structure of human deep posterior lingual glands. *J. Anat.* 1985; 142: 103-115.
25. Tandler BB, Denning C, Mandel ID, Kutscher. Ultrastructure of human labial salivary glands. I. Acinar secretory cells. *J.Morph.* 1969; 127: 383-408.
26. Black J. The structure of the salivary glands of the human soft palate. *J. Morph.* 1977; 153: 107-118.
27. Dawes C, Wood CM. The contribution of oral minor mucous gland secretions to the volume of whole saliva in man. *Archs oral Biol.* 1973, 18: 337-342.
28. Niedermeier W. Roles, diagnostic et traitement de l'hyposécrétion des glandes salivaires mineures. *Les cahiers de prothèse* 1992, 78 : 9-19.
29. Speirs RL. Secretion of saliva by human lip mucous glands and parotid glands in response to gustatory stimuli and chewing. *Archs oral Biol.* 1984; 29: 945-948.
30. Niedermeier WHW, Krämer R. Salivary secretion and denture retention. *J. Prosthet. Dent* 1992; 67: 211-216.

31. Nauntofte B. Regulation of electrolyte and fluid secretion salivary glands. *Am.J. Physiol.* 263; 1992; 823-G837.
32. Paulais M, Valdez I, Fox P, Evans R, Turner J. Ion transport system in human labial acinar cells. *Am J Physiol* 1996; 270: 213 - 219.
33. Turner JR, Paulais M, Valdez I, Evans R, Fox P. Ion transport and signalling in human labial glands. *Arch Oral Biol* 1999; 15-19.
34. Petersen OH, Maruyana Y. Calcium-activated potassium channels and their role in secretion. *Nature* 1984; 307:693-696.
35. Milne RW, Dawes C. The relative contributions of different salivary glands to the blood group activity of whole saliva un humans. *Vox Sang*; 1973; 25: 298-307.
36. Eliasson L, Birkhed D, Heyden G and Sströmberg. Studies on human minor salivary gland secretion using the periotron method. *Archs oral Biol.* 1996; 41: 1179-1182.
37. Tannenbaum SR, Sinskey AJ, Weisman M and Bishop W. Nitrate in human salivary. Its possible relationship to nitrosamine formation. *J. Natl. Cancer Inst* 1974; 53: 79-84.
38. Dawes C and Wood M. The composition of human lip mucous gland secretion. *Archs oral Biol.* 1973; 18: 343-350.
39. Dawes C. Circanian rhythms in human salivary flow rate and composition. *J. Physiol*; 1972; 220: 529-545.
40. Wallach D, Schramm M. Calcium and the exportable protein in rat parotid gland. Parallel subcellular distribution and concomitant secretion. *Eur. J. Biochem*, 1971; 21: 433-437.

41. Freeman RM, Welt LG. Parotid fluid calcium and phosphate levels in patients with hypercalcemia. *Proc. Soc. Expert. Biol. Med.*; 1965; 120: 627-630.
42. Chauncey H, Feller RP, Henriques BL. Comparative electrolyte composition of parotid, submandibular and sublingual secretions. *J. dent. Res.*; 1966; 45:1230.
43. Dawes C. The effect of flow rate and duration of stimulation on the concentrations of protein and the main electrolytes in human submandibular saliva. *Archs oral Biol.* 1974; 19: 887-895.
44. Mandel ID, Eisenstein A, Ruiz R, Thompson RH, Ellison SA. Calcium and phosphorus in human parotid and submaxillary saliva. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*; 1964; 115: 959-962.
45. Dawes C. The effect of flow rate and duration of stimulation of the concentrations of protein and main electrolytes in human parotid saliva. *Archs oral Biol*; 1969; 14: 277-294.
46. Berggård I, Werner I. The carbohydrate constituents of human saliva. *Acta odont.scand*; 1958; 16: 43-50.
47. Hensten- Pettersen A, Kornstad L. The contribution of the minor mucous glands to the concentrations of blood group specific substances carbohydrates and proteins in human mixed saliva. *Archs oral Biol.*; 1976; 21: 485-489.
48. Cohen R and Levine M. Salivary glycoproteins. *Human saliva: Clinical Chemistry and Microbiology. Volumen I.* CRC Press, Inc. 1989: 103-121.

49. Loomis R, Prakobphol A, Levina M, Reddy MS and Jones PC. Biochemical and biophysical comparison of two mucins from human submandibular-sublingual saliva. *Archs Biochem. Biophys.* 1987; 258: 452-464.
50. Tabak LA, Levine MMM, Mandel DI and Ellison SA. Role of salivary mucins in the protection of the oral cavity. *Oral Pathology* 1982; 11: 1-17.
51. Negus V. Mucus. *Proc. Roy. Soc. Med.* 1967; 60: 75-77.
52. Swann DA, Slayter HS and Silver FH. The molecular structure of the articular cartilage lubricating glycoprotein. *Ann. Meeting Soc. For Complex Carbohydrates* .1980. Abs.no.20
53. Winet H. Ciliary propulsion of objects in tubes: wall drag on swimming *Tetrahymena*(ciliata) in the presence of mucin and other long chain polymers. *J. Exp. Biol.* 1976; 64; 283-302.
54. Richards RL, Moss J, Alving CR, Fishman P and Brady RO. Cholera toxin (cholerae toxin): A bacterial lecithin. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 1979; 76: 1673-1676.
55. Keusch GT and Jacewicz M. Pathogenesis of *Shigella* diarrhea VII. Evidence for a cell membrane toxin receptor involving β 1-4 linked N-acetylglucosamine oligomers. *J. Exp. Med.* 1977; 146: 535-546.
56. Mansson-Rahemtulla B. Human salivary peroxidase. Characterization of some of the system components and their activity, in Umea University Odontological Dissertations, Departments of Pedodontics and Cardiology, University of Umea, Sweeden, 1987.
57. Stryer L. 1988 *Biochemistry*, 3rd edit Freeman & Company , New York, USA.

58. Querinjean P, Masson PL, Heremans JF. Molecular weight, single chain structure and amino acid composition of human lactoferrin. *Eur J. Biochem* 1971; 20: 420-425.
59. Vigneswaran N, Haneke E, Hornstein OP, Niedermeier W. Localitation of epithelial markers and defence proteins in minor and major salivary glands.. *Acta Histochemica, Supp* 1989b; S 235-239.
60. Carlier A, Nicollier- Bonte M, Hayem A and Havez R. Étude des principaux composants de la salive humaine. *Clin. Chim. Acta.* 1973; 47: 249-260.
61. Hilton SM. The physiological role of glandular kallikreins. In: Bradykinin, kallidin and kallikrein, p-389-399. Ed. Erdos, E.G. *Handbook of experimental pharmacology. XXV.* Springer Verlag. Berlin-Heidelberg- New York.
62. Korsrud FR, Brandtzaeg P. Characterization of epithelial elements in human major salivary glands by functional markebgrrs: localitation of amylase, lactoferrin, lysozyme, secretory component and secretory imunoglobulins by paired imunofluorescence staining. *J. Histochem. Cytochem*, 1982; 30: 657-666.
63. Crawford J, Taubman M, Smith D. Minor salivary glands as a Major source of secretory imunoglobulin A in the human oral cavity. *Science* 1975; 190: 1206-1208.
64. Sivarajasingam V, Drummond JR. Measurements of human minor salivary gland secretions from different oral sites. *Archs oral Biol.* 1995; 40: 723-729.
65. Caldwell RC and Shackelford JM. A chemical imunological and electron microscopic study of centrifuged human submaxillary saliva. *Archs oral Biol.* 1967; 12: 333-340.

66. Hensten- Pettersen A. Biological activities in human labial and palatine secretions. *Archs oral Biol.* 1975; 20: 107-110.
67. Orstavik D and Kraus FW. The acquired pellicle: Immunofluorescent demonstration of specific proteins. *J. Oral Path.* 1973; 2: 68-72.
68. Hynes RO. Fibronectins. *Sci. Am.* 1986; 254: 42-51.
69. Tandler B, Ross L. Observations of nerve terminals in human labial salivary glands. *J.Cell Biol* 1969; 42: 339-341.
70. Coutard H. Principles of x-ray therapy of malignant disease. *Lancet* 1934; 2: 1.
71. Eschwege F, Lusinchi A, Wibault P. Radiothérapie en ORL. Editions Technique. *Encycl. Méd.Chir.(Paris- France), Oto-rhino-laryngologie*, 20901, 6- 1990, 10 p.
72. Pedraza Muriel V. Bases Biológicas de la Radioterapia. Manual de Radiología Clínica. Gil Gayarre. Edit Mosby.1995.
73. Million RR, Cassisi NJ. General principles for treatment of cancers of the head and neck: Selection of treatment for the primary site and for the neck. *Management of Head and Neck Cancer*. Edited by RR Millions, NJ Cassisi. Philadelphia, JB Lippincott, 1984, pp 43-62.
74. Wescott WB, Mira JG, Starcke EN, Shanno IL, Thornby JI. Alterations in Whole Saliva Flow Rate induced by fractionated radiotherapy. *Am J Roentgenol* 1978; 130: 145 -149.
75. Shannon IL, Starcke EN, Wescott WB. Effect of radiotherapy on human salivary flow. *J.Dent Res* 1977; 56: 693.

76. Mira JG, Wescott WB, Starcke EN, Shannon IL. Some factors influencing salivary function when treating with radiotherapy. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 1981; 7: 535-541.
77. Bergonié J, Spéder E. Sur quelques formes de reactions précoces après des irradiations Röntgen. *Arch Electric Med* 1911; 19: 241-251.
78. Blozis GG, Robinson JE. Oral tissues changes caused by radiation therapy and their management. *Dent. Clin. North Am* 1968; 12: 643-656.
79. Carl W, Schaaf NG, Chen TY. Oral care of the patients irradiated for cancer of the head and neck. *Cancer* 1972; 30: 448-453.
80. Kashima HK, Kirkham WR, Andrews JR. Postirradiation sialadenitis. A study of clinical features, histopathologic changes and serum enzyme variations following irradiation of human salivary glands. *Am J Roent* 1965; 94: 271-291.
81. Niedermeier W; Matthaeus C; Meyer C; Staar S; Müller RP; Schulze HJ. Radiation-induced hyposalivation and its treatment with oral pilocarpine. *Oral-Surg-Oral-Med-Oral-Pathol-Oral-Radiol- Endod.*1998 ;86: 541-9.
82. Rauch S. Physiologie und Pathologie der Regulationen der Speicheldrüsentätigkeit. *Deutsche Zahnärztliche Zeitschrift* 1961; 16: 153-160.
83. National Consensus of Health Consensus development panel: Consensus statement: oral complications of cancer therapies. *NCI Monogr* 1990; 9:3.
84. Österberg T, Landahl S, Hedergard B: Salivary flow, saliva, pH and buffering capacity in 70- year-old men and women, *J Oral Rehab* 1984; 11:157-170.

85. White KD. Salivation: a review and experimental investigation of major techniques. *Physiology* 1977; 14: 203-212.
86. Kerr AC. The physiological regulation of salivary secretions in man. A study of the response of human salivary glands to reflex stimulation. *International Series of Monographs on Oral Biology* 1961, vol I.
87. Ladrón de Guevara R. La biopsia de glándulas salivales menores. *Rev. Dent Chile* 1990; 82: 105-107.
88. Aguilar D, Bustos M, Caracuel MD. Coloraciones histopatológicas rutinarias de mayor interés. In: García del Moral R, editor. *Laboratorio de Anatomía Patológica*. Madrid: Interamericana McGraw Hill; 1993. Chapter 9.
89. Caballero T, Medina MT, Caballero MD. Histoquímica de hidratos de carbonos y glúcidos. Técnica para determinación de mucopolisacáridos. In: García del Moral R, editor. *Laboratorio de Anatomía Patológica*. Madrid: Interamericana McGraw Hill; 1993. Chapter 13.
90. Gómez Morales M, Rodríguez MP, Sáez F. Técnicas inmunohistoquímicas (II). In: García del Moral R, editor. *Laboratorio de Anatomía Patológica*. Madrid: Interamericana McGraw Hill; 1993. Chapter 20.
91. Chisholm DM, Mason DK. Labial salivary gland biopsy in Sjögren's syndrome. *J. Clin Pathol* 1968; 21: 656-660.
92. Eneroth CM, Henrikson CO, Jakobsson P. Effect of fractionated radiotherapy on salivary gland function. *Cancer* 1972; 30: 1147-1153.
93. Dreizen S, Brown LR, Handler S, Levy BM. Radiation- induced xerostomia in cancer patients. *Cancer* 1976; 38: 273-278.
94. Leveque FG, Montgomery M, Potter D, Zimmer MB, Rieke JW, Steiger BW, Gallagher SC, Muscoplat CC. A multicenter, randomized, double- blind,

- placebo-controlled, dose-titration study of oral pilocarpine for treatment of radiation- induced xerostomia in head and neck cancer patients. *Journal of clinical Oncology* 1993; 11:1124-1131.
95. Makkonen TA, Nordman E. Estimation of long- term salivary gland damage induced by radiotherapy. *Acta Oncologica* 1987; 26: 307-12.
96. Mira JG, Wescott WB, Starcke EN, Shannon IL. Some factors influencing salivary function when treating with radiotherapy. *Int. J Radiat Oncol Biol Phys* 1981; 7: 535-41.
97. Funegard U, Franzen L, Ericson T, Henriksson R. Parotid saliva composition during and after irradiation of head and neck cancer. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1994; 30B: 230-3.
98. Franzen L, Funegard U, Ericson T, Henriksson R. Parotid gland function during and following radiotherapy of malignancies in the head and neck. *Eur J Cancer* 1992, 28: 457-62.
99. Vissink A, Kalicharan D, Gravenmade EJ, Jongebloed WL, Ligeon EE, Nieuwenhuis P, Konings AWT. Acute irradiation effects on morphology and function of rat submandibular glands. *J Oral Pathol Med* 1991; 20: 449-56.
100. Nagler RM. Short and long term functional vs morphometrical salivary effects of irradiation in a rodent model. *Anticancer Research* 1998; 18: 315-320.
101. Ahlner BH, Hagelqvist E, Lind MG. Influence on rabbit submandibular gland injury by stimulation or inhibition of gland function during irradiation. Histology and morphometry after 15 Gray. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1994; 103:125- 134.
102. Stephens LC, King GK, Petters LJ, Kian K, Schultheiss TE, Jardine JH. Acute and late injury in rhesus monkey parotid glands. Evidence of interphase cell death. *AJP* 1986; 124: 469-478.

103. Fajardo LF, Berthrong M. radiation injury in surgical pathology. Part III. Am J Surg Pathol 1981; 5: 279-296.
104. Abok K, Brunk U, Jung B, Ericsson J. Morphologic and histochemical studies on the differing radiosensitivity of ductular and acinar cells of the rat submandibular gland. Virchows Arch 1984; 45: 443-460.
105. Santangelo MV, Toto PD. Radiation effects on mouse submandibular gland. J. Dent Res 1965; 44: 1291-1298.
106. Pratt NE, Sodicoff M. Ultrastructural injury following X- radiation of the rat parotid gland acinar cells. Arch Oral Biol 1972; 17: 1177-1186.
107. Bartel-Friedrich SB, Friedrich RE, Moll R, Lautenschläger C. Immunohistochemical detection of cytokeratins in the irradiated rat mandibular gland. Anticancer Research 1999, 19: 2405-2410.
108. Conger AD, Sodicoff M, Samuel A. Comparison of cAMP with other radioprotectors against chronic damage to the rat parotid gland. Radiat Res 1985; 10: 99-105.
109. Sodicoff M, Conger AD, Pratt NE, Trepper P. Radioprotection by WR-2721 against long-term chronic damage to the rat parotid gland. Radiat Res 1978; 76: 172-179.
110. Bartel- Friedrich S, Friedrich RE, Lautenschläger HJ. Dose-response relationships and the effect of age and latency period on the expression profile of laminin in irradiated rat mandibular glands. Anticancer Research 2000; 20: 5221-5228.
111. Ericsson Y, Hardwick L. Individual diagnosis, prognosis and counselling for caries prevention. Caries Res 1978; 12: 94-102.

112. Shannon IL, Trodahl JN, Starcke EN. Radisensitivity of the human parotid gland. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med* 1978; 157: 50-53.
113. Wescott WB, Mira JG, Starcke EN, Shannon IL, Thornby JI. Alterations in whole saliva flow rate induced by fractionated radiotherapy. *Amer J Roentgenol* 1978; 130: 145- 149.
114. Munro TR. The site of the target region for radiation- induced mitotic delay in cultured mammalian cells. *Radiat Res* 1970; 44: 748-57.
115. Mitchell JB, Bedford JS. Chromosome condensation and radiation-induced g2 arrest studied by the induction of premature chromosome condensation following cell fusion. *Int J Radiat Biol* 1978; 34: 349-57.
116. Rubin RL, Doku HC. Therapeutic radiology: the modalities and their effects on oral tissues. *J Am Dent Assoc* 1976; 92: 731-9.
117. Wijers OB, Levendag PC, Braaksma MM, Boonzaaijer M, Visch LL, Schmitz PI. Patients with head and neck cancer cured by radiation therapy: a survey of the dry mouth syndrome in long- term survivors. *Head Neck* 2002; 24: 737- 747.
118. Mossman KL, Scheer AC. Some complications of the radiotherapy of head and neck cancer. *Ear Nose Throat J* 1977; 56: 145-149.
119. Rubin P, Casarett G. A direction for clinical radiation pathology. *Front. Radiat. Ther. Oncol* 1972; 6:1.
120. Mossman K, Shatzman A, Chencharick J. Long term effects of radiotherapy on taste and salivary function in man. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982; 8: 991-7.

121. Eneroth CM, Henrikson CO, Jakobsson PA. Pre- irradiation qualities of a parotid gland prediction the grade of functional disturbance by radiotherapy. *Acta Otolaryngol* 1972, 74: 436-44.
122. Moss WT, Brand WN. Radiation oncology. St Louis, CV Mosby Co, 1973, 85-88.
123. Frank RM, Herd J. Acquired dental defects and salivary gland lesions after irradiation for carcinoma. *J. Am Dent Assoc* 1965; 70: 868- 883.
124. Bretz WA, Loesche WJ, Chen YM et al. Minor salivary gland secretion in the elderly. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 2000, 89: 696-701.
125. Pangborn RM, Sharon IM. Visual deprivation and parotid response to cigarette smoking. *Physiol Behav* 1971; 6: 559.
126. Windsor A. The effect of cigarette smoking on secretion. *J. Gen. Physiol* 1932; 6: 190.
127. Korting GW, Kleinschmidt W. Changes of salivary secretion in the skin diseases. *Dermatol. Wochenschr* 1953; 128: 772.
128. Heintze U. Secretion rate,buffer effect and number of lactobacilli and *Streptococcus mutans* of whole saliva of cigarette smoker and non-smokers. *Scand. J. Dent. Res* 1984; 92: 294.
129. Parvinen T. Stimulated salivary flow rate, pH and lactobacillus and yeast concentrations in non- smokers and smokers. *Scand. J. Dent. Res* 1984; 92: 315-318.
130. Smith P, Esguep A. Histopathological study of minor salivary glands in alcoholic. *Rev Med Chil* 1995; 123: 1387-1393.

131. Ferraris ME, Arriaga A, Arriaga A, Bussa C, Carranza M. Histological study of parotid, submaxillary and von Ebner glands in chronic alcoholics. *Acta odontol Latinoam* 1999; 12: 97:102.
132. Harwood TR, Staley CJ, Yokoo H. Histopathology of irradiated and obstructed submandibular salivary glands. *Arch Pathol* 1973; 96: 189-191.
133. Harrison JD. Minor salivary glands of man: enzyme and mucosubstance histochemical studies. *Histochemical Journal* 1974; 6: 633-647.
134. Franke WW, Schmid E, Osborn M, Weber K. Different intermediate-sized filaments distinguished by immunofluorescence microscopy. *Proc Nat Acad Sci* 1978, 75: 5034-5038.
135. Moll R, Franke WW; Schiller DL. The catalog of human cytokeratins: patterns of expression in normal epithelia, tumors and cultured cells. *Cell* 1982; 31: 11-24.
136. Gustafsson H, Aalto Yan, Franzen L, Thornell LE, Henriksson R. Effects of fractionated irradiation on the cytoskeleton and basal lamina in parotid gland. An immunohistochemical study. *Acta Oncologica* 1998; 37: 33-40.
137. Gröne HJ, Weber K, Gröne E, Helmchen U, Osborn M. Coexpression of keratin and vimentin in damaged and regenerating tubular epithelia of the kidney. *Am J Pathol* 1987; 129: 1- 8.

ANEXO I

Protocolo de glándulas salivales

PROTÓCOLO DE GLÁNDULAS SALIVALES ACCESORIAS

1. DATOS DE FILIACIÓN

Fecha:

- Apellidos y nombre:
- NHC:
- Domicilio: C.P.:
- Población: Provincia.:
- Teléfono: Fecha de nacimiento:
- DNI: SS:
- Edad: Sexo: Peso:
- Situación laboral:

2. ANAMNESIS:

➤ **Hábitos:**

- Tabaco: 0. No fumador 1. Medio paquete 2. Un paquete
- 3. Dos paquetes 4. Fumador de puros
- Alcohol: 0. No bebedor 1. Bebedor moderado 2. Bebedor patológico

➤ **Antecedentes:**

- Cardiacos (Angor, ICC, IAM, HTA)
- Respiratorios (neumonía, derrame)
- Digestivo:
- Problemas hepáticos:
- Aparato renal
- Alteraciones endocrinológicas
- Alteraciones vasculares
- Sd. Linfoproliferativos
- Otras cirugías
 - Transfusiones
 - Inmunodeficiencias (HIV)

➤ Medicaciones:

Nombre comercial	Nombre genérico	Dosis	Pauta	Tiempo

• Cuestionario de salivación:

1. ¿Tiene diariamente la sensación de boca seca desde hace 3 meses?
Si (1) No (2)
2. ¿Tiene que beber líquidos para ayudar a tragar alimentos?
Si (1) No (2)
3. ¿Nota la boca seca al comer?
Si (1) No (2)
4. ¿Tiene dificultades para tragar alimentos?
Si (1) No (2)
5. ¿Percibe que la cantidad de saliva en su boca es muy poca o ni siquiera la nota?
Si (1) No (2)
6. Sensación de sequedad bucal global:
O: no sensación de boca seca
1: ligera sensación de boca seca
2: severa sensación de boca seca

3. EXPLORACIÓN CLÍNICA:

- Otoscopia :
- Exploración fosas nasales y cavum:
- Exploración bucal:
- Exploración faríngea
- Exploración laríngea:
- Exploración cervical:

4. DIAGNÓSTICO:**5. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS:**

Fecha:

+ Sialometría cuantitativa:

* Flujo salival total en reposo: ml/ minuto

6. BIOPSIA DE GLÁNDULAS SALIVALES:

Fecha de toma:

Descripción de la muestra:

- Acinos glandulares
- Conductos glandulares
- Tejido conectivo periglandular
- Infiltrado inflamatorio

7. TÉCNICA QUIRURGICA APLICADA:

- SI (1) NO (2)

Fecha:

- DESCRIPCIÓN:

8. RADIOTERAPIA:

+ INICIO:

+ FINALIZACIÓN:

+ DOSIS APLICADA:

+ DOSIFICACIÓN:

9. VISITA A LOS 3 MESES:

• CUESTIONARIO DE SALIVACIÓN:

1. ¿Tiene diariamente sensación boca seca desde hace 3 meses?
Si (1) No (2)
2. ¿Tiene que beber líquidos para ayudar a tragar alimentos secos?
Si (1) No (2)

3. ¿Nota la boca seca al comer?
Si (1) No (2)
4. ¿Tiene dificultades para tragar alimentos?
Si (1) No (2)
5. ¿ Percibe que la cantidad de saliva en su boca es muy poca o ni siquiera la nota?
Si (1) No (2)
6. Sensación diaria de sequedad bucal:
0: no sensación de boca seca
1: ligera sensación de boca seca
2: severa sensación de boca seca

• SIALOMETRÍA CUANTITATIVA:

Flujo salival en reposo ml / minuto

• BIOPSIA DE GLÁNDULAS SALIVALES:

+ Fecha:

+ Descripción de hallazgos:

- Acinos glandulares
- Conductos glandulares
- Tejido conectivo periglandular
- Infiltrado inflamatorio

ANEXO II

Tabla general de pacientes

PACIENTE ESTUDIO 1

▪ **Datos:**

- Sexo: M - Edad: 52
- Tabaco: No - Alcohol: No
- Medicaciones: No

▪ **Diagnóstico clínico:**

- Localización tumor: Mucosa yugal.
- Lado afectado: Izquierdo
- Adenopatías cervicales: Negativas

▪ **Sialometría :**

	Inicial	Post- Radioterapia
Flujo salival	0,14 ml /m	0,04 ml/m

▪ **Cuestionario de salivación:**

	Previo Radioterapia	Post Radioterapia
Sensación boca seca desde hace tres meses	No	Si
Tiene que beber líquidos para tragar alimentos	No	No
Tiene la boca seca al comer	No	No
Tiene dificultades para tragar alimentos	No	No
Nota que la cantidad de saliva es tan poca que casi no la nota	No	No
Sensación diaria de sequedad bucal	No sensación	Ligera sensación

▪ **Dosis de radioterapia:**

- Unidad utilizada: Acelerador lineal Multiláminas.
- Ritmo de aplicación: 180 CGy/ sesión / 5 veces semana.
- Dosis sobre lecho tumoral: 61,4 Gy
- Dosis por región ganglionar: 50 Gy

▪ **Valoración glándulas :**

	PREVIO RADIOTERAPIA	POSTRADIOTERAPIA
Disminución de acinos	No	No
Dilatación de conductos	No	+
Proliferación tejido fibro- adiposo	No	+
Infiltrado inflamatorio	No	No
GRADO DE ATROFIA	NO	Leve

PACIENTE ESTUDIO 2

▪ Datos:

- Sexo: V
- Tabaco: No
- Medicaciones: No
- Edad: 73
- Alcohol: No

▪ Diagnóstico clínico:

- Localización tumor: Carcinoma de trigono retromolar y región yugal
- Lado afectado: Izquierdo
- Adenopatías cervicales: Negativas

▪ Sialometría :

	Inicial	Post- Radioterapia
Flujo salival	0,12 ml /m	0,03

▪ Cuestionario de salivación:

	Previo Radioterapia	Post Radioterapia
Sensación boca seca desde hace tres meses	No	Si
Tiene que beber líquidos para tragar alimentos	No	Si
Tiene la boca seca al comer	No	Si
Tiene dificultades para tragar alimentos	No	No
Nota que la cantidad de saliva es tan poca que casi no la nota	No	Si
Sensación diaria de sequedad bucal	No sensación	Severa sensación

▪ Dosis de radioterapia:

- Unidad utilizada: Acelerador lineal Multiláminas
- Ritmo de aplicación: 180 cGy / día / 5 días.
- Dosis sobre lecho tumoral: 64,8 Gy.
- Dosis por región ganglionar: 60 Gy.

▪ Valoración glándulas :

	PREVIO RADIOTERAPIA	POSTRADIOTERAPIA
Disminución de acinos	+	++
Dilatación de conductos	+	+++
Proliferación tejido fibro- adiposo	+	++
Infiltrado inflamatorio	No	No
GRADO DE ATROFIA	Leve	Moderado

PACIENTE ESTUDIO 3

▪ **Datos:**

- Sexo: V
- Tabaco: Exfumador
- Medicaciones: No
- Edad: 77
- Alcohol: bebedor moderado

▪ **Diagnóstico clínico:**

- Localización tumor: glándula parótida
- Lado afectado: izquierda
- Adenopatías cervicales: negativas

▪ **Sialometría :**

	Inicial	Post- Radioterapia
Flujo salival	0,14 ml/m	0,07

▪ **Cuestionario de salivación:**

	Previo Radioterapia	Post Radioterapia
Sensación boca seca desde hace tres meses	No	Si
Tiene que beber líquidos para tragar alimentos	No	Si
Tiene la boca seca al comer	No	Si
Tiene dificultades para tragar alimentos	No	Si
Nota que la cantidad de saliva es tan poca que casi no la nota	No	Si
Sensación diaria de sequedad bucal	Ligera	Severa

▪ **Dosis de radioterapia:**

- Unidad utilizada: Acelerador lineal multiláminas
- Ritmo de aplicación. 200 cGy 7 sesión, 5 veces a la semana.
- Dosis sobre lecho tumoral: 59 Gy.
- Dosis por región ganglionar: 54 Gy

▪ **Valoración glándulas :**

	PREVIO RADIOTERAPIA	POSTRADIOTERAPIA
Disminución de acinos	No	+
Dilatación de conductos	No	+
Proliferación tejido fibro- adiposo	No	++
Infiltrado inflamatorio	No	No
GRADO DE ATROFIA	NO	Leve

PACIENTE ESTUDIO 4

▪ **Datos:**

- Sexo: V
- Tabaco: 10 cigarros / día
- Medicaciones: Antihipertensivo.
- Edad: 70
- Alcohol. No

▪ **Diagnóstico clínico:**

- Localización tumor: Neoplasia velo- palatina
- Lado afectado:
- Adenopatías cervicales: NO adenopatías

▪ **Sialometría :**

	Inicial	Post- Radioterapia
Flujo salival	0,16 ml/m	0,05

▪ **Cuestionario de salivación:**

	Previo Radioterapia	Post Radioterapia
Sensación boca seca desde hace tres meses	No	Si
Tiene que beber líquidos para tragar alimentos	No	Si
Tiene la boca seca al comer	No	Si
Tiene dificultades para tragar alimentos	No	Si
Nota que la cantidad de saliva es tan poca que casi no la nota	No	Si
Sensación diaria de sequedad bucal	No	Severa

▪ **Dosis de radioterapia:**

- Unidad utilizada: Acelerador lineal multiláminas
- Ritmo de aplicación: 180 cGy / sesión, 5 días a la semana
- Dosis sobre lecho tumoral: 65 Gy
- Dosis por región ganglionar. 50 Gy
- Campos de irradiación: Bilateral

▪ **Valoración glándulas :**

	PREVIO RADIOTERAPIA	POSTRADIOTERAPIA
Disminución de acinos	No	+
Dilatación de conductos	No	++
Proliferación tejido fibro- adiposo	No	+
Infiltrado inflamatorio	No	+
GRADO DE ATROFIA	NO	Leve

PACIENTE ESTUDIO 5

▪ **Datos:**

- Sexo: V
- Tabaco: 40 cigarros / día
- Medicaciones: antihipertensivo
- Edad: 52
- Alcohol: bebedor patológico

▪ **Diagnóstico clínico:**

- Localización tumor: Neoplasia hemipaladar
- Lado afectado: Derecho
- Adenopatías cervicales: negativas

▪ **Sialometría :**

	Inicial	Post- Radioterapia
Flujo salival	0,18 ml/m	0,03

▪ **Cuestionario de salivación:**

	Previo Radioterapia	Post Radioterapia
Sensación boca seca desde hace tres meses	No	Si
Tiene que beber líquidos para tragar alimentos	No	Si
Tiene la boca seca al comer	No	Si
Tiene dificultades para tragar alimentos	No	No
Nota que la cantidad de saliva es tan poca que casi no la nota	No	Si
Sensación diaria de sequedad bucal	No	Severa

▪ **Dosis de radioterapia:**

- Unidad utilizada: acelerador lineal Multiláminas.
- Ritmo de aplicación: 200 cgy / sesión / 5 días a la semana
- Dosis sobre lecho tumoral: 66 Gy
- Dosis por región ganglionar 50 Gy

▪ **Valoración glándulas :**

	PREVIO RADIOTERAPIA	POSTRADIOTERAPIA
Disminución de acinos	No	++
Dilatación de conductos	+	++
Proliferación tejido fibro- adiposo	+	++
Infiltrado inflamatorio	No	No
GRADO DE ATROFIA	Leve	Moderada

PACIENTE ESTUDIO 6

▪ **Datos:**

- Sexo: V
- Edad: 53
- Tabaco: No
- Alcohol: bebedor moderado
- Medicaciones: No

▪ **Diagnóstico clínico:**

- Localización tumor: Carcinoma suelo boca
- Lado afectado: Derecho
- Adenopatías cervicales: Negativas

▪ **Sialometría :**

	Inicial	Post- Radioterapia
Flujo salival	0,16 ml/ m	0 ml/m

▪ **Cuestionario de salivación:**

	Previo Radioterapia	Post Radioterapia
Sensación boca seca desde hace tres meses	No	Si
Tiene que beber líquidos para tragar alimentos	No	Si
Tiene la boca seca al comer	No	Si
Tiene dificultades para tragar alimentos	No	Si
Nota que la cantidad de saliva es tan poca que casi no la nota	No	Si
Sensación diaria de sequedad bucal	Leve	Extrema

▪ **Dosis de radioterapia:**

- Unidad utilizada: Acelerador lineal Multiláminas.
- Ritmo de aplicación: 200 cGy/ día, 5 sesiones a la semana
- Dosis sobre lecho tumoral: 60 Gy
- Dosis por región ganglionar: 50 Gy

▪ **Valoración glándulas :**

	PREVIO RADIOTERAPIA	POSTRADIOTERAPIA
Disminución de acinos	No	+++
Dilatación de conductos	+	++
Proliferación tejido fibro- adiposo	No	+++
Infiltrado inflamatorio	No	++
GRADO DE ATROFIA	Leve	Severa

PACIENTE ESTUDIO 7

- **Datos:**

- Sexo: V
- Tabaco: No
- Medicaciones: No
- Edad: 68
- Alcohol: No

- **Diagnóstico clínico:**

- Localización tumor: Carcinoma hemilengua
- Lado afectado: Izquierdo
- Adenopatías cervicales: Positivas

- **Sialometría :**

	Inicial	Post- Radioterapia
Flujo salival	0,10 ml/ min	0

- **Cuestionario de salivación:**

	Previo Radioterapia	Post Radioterapia
Sensación boca seca desde hace tres meses	No	Si
Tiene que beber líquidos para tragar alimentos	No	No
Tiene la boca seca al comer	No	No
Tiene dificultades para tragar alimentos	No	No
Nota que la cantidad de saliva es tan poca que casi no la nota	No	Si
Sensación diaria de sequedad bucal	No	Moderada

- **Dosis de radioterapia:**

- Unidad utilizada: Acelerador lineal con fotones de 6 y 19 MeV y electrones de 6-21 meV.
- Ritmo de aplicación: 180 cGy /sesión, 5 sesiones a la semana
- Dosis sobre lecho tumoral: 56 Gy.
- Dosis por región ganglionar: 56 Gy

- **Valoración glándulas :**

	PREVIO RADIOTERAPIA	POSTRADIOTERAPIA
Disminución de acinos	+	+++
Dilatación de conductos	+	+++
Proliferación tejido fibro- adiposo	+	+++
Infiltrado inflamatorio	++	No
GRADO DE ATROFIA	Leve	Severo

PACIENTE ESTUDIO 8

- **Datos:**

- Sexo: Varón
- Edad: 53 años
- Tabaco: No
- Alcohol: No
- Medicaciones: No

- **Diagnóstico clínico:**

- Localización tumor: Carcinoma epidermoide encía y trigono retromolar
- Lado afectado: Derecha
- Adenopatías cervicales: No adenopatías

- **Sialometría :**

	Inicial	Post- Radioterapia
Flujo salival	0,16 ml/ m	0,04 ml/min

- **Cuestionario de salivación:**

	Previo Radioterapia	Post Radioterapia
Sensación boca seca desde hace tres meses	No	Si
Tiene que beber líquidos para tragar alimentos	No	No
Tiene la boca seca al comer	No	Si
Tiene dificultades para tragar alimentos	No	Si
Nota que la cantidad de saliva es tan poca que casi no la nota	No	Si
Sensación diaria de sequedad bucal	No	Severa

- **Dosis de radioterapia:**

- Unidad utilizada: Acelerador lineal con fotones de 6 MeV.
- Ritmo de aplicación: 200 cGy/sesión, 5 sesiones /semana
- Dosis sobre lecho tumoral. 66 Gy
- Dosis por región ganglionar: 59 Gy

- **Valoración glándulas :**

	PREVIO RADIOTERAPIA	POSTRADIOTERAPIA
Disminución de acinos	No	++
Dilatación de conductos	No	+
Proliferación tejido fibro- adiposo	No	++
Infiltrado inflamatorio	No	No
GRADO DE ATROFIA	NO	Moderado

PACIENTE ESTUDIO 9

▪ **Datos:**

- Sexo: Femenino
- Tabaco: No
- Medicaciones: No
- Edad: 77
- Alcohol: No

▪ **Diagnóstico clínico:**

- Localización tumor: Neoplasia encía inferior
- Lado afectado: Central
- Adenopatías cervicales: No adenopatías cervicales

▪ **Sialometría :**

	Inicial	Post- Radioterapia
Flujo salival	0,28 ml/ m	0,09 ml/m

▪ **Cuestionario de salivación:**

	Previo Radioterapia	Post Radioterapia
Sensación boca seca desde hace tres meses	No	Si
Tiene que beber líquidos para tragar alimentos	No	Si
Tiene la boca seca al comer	No	Si
Tiene dificultades para tragar alimentos	No	Si
Nota que la cantidad de saliva es tan poca que casi no la nota	No	Si
Sensación diaria de sequedad bucal	No	Severa

▪ **Dosis de radioterapia:**

- Unidad utilizada: Acelerador lineal con fotones de 6 MeV.
- Ritmo de aplicación: 200 cGy/día, 5 sesiones a la semana
- Dosis sobre lecho tumoral: 5580 Gy.
- Dosis por región ganglionar: 5580 Gy.

▪ **Valoración glándulas :**

	PREVIO RADIOTERAPIA	POSTRADIOTERAPIA
Disminución de acinos	+	++
Dilatación de conductos	No	+
Proliferación tejido fibro- adiposo	No	++
Infiltrado inflamatorio	+	++
GRADO DE ATROFIA	Leve	Moderado

PACIENTE ESTUDIO 10

▪ **Datos:**

- Sexo: Varón
- Edad: 59 años
- Tabaco: 20 cigarros/día
- Alcohol: Moderado
- Medicaciones: No

▪ **Diagnóstico clínico:**

- Localización tumor: Neoplasia trigono retromolar
- Lado afectado: Derecho
- Adenopatías cervicales: Negativas

▪ **Sialometría :**

	Inicial	Post- Radioterapia
Flujo salival	0,20	0,04

▪ **Cuestionario de salivación:**

	Previo Radioterapia	Post Radioterapia
Sensación boca seca desde hace tres meses	No	Si
Tiene que beber líquidos para tragar alimentos	No	Si
Tiene la boca seca al comer	No	No
Tiene dificultades para tragar alimentos	No	Si
Nota que la cantidad de saliva es tan poca que casi no la nota	No	Si
Sensación diaria de sequedad bucal	No	Severa

▪ **Dosis de radioterapia:**

- Unidad utilizada: Acelerador lineal con fotones de 6 MeV.
- Ritmo de aplicación: 180 cGy/ día, 5 sesiones a la semana.
- Dosis sobre lecho tumoral: 5960 Gy.
- Dosis por región ganglionar: 5040 Gy.

▪ **Valoración glándulas :**

	PREVIO RADIOTERAPIA	POSTRADIOTERAPIA
Disminución de acinos	No	++
Dilatación de conductos	No	++
Proliferación tejido fibro- adiposo	No	++
Infiltrado inflamatorio	No	+
GRADO DE ATROFIA	NO	Moderado

PACIENTE ESTUDIO 11

▪ **Datos:**

- Sexo: Varón
- Tabaco: 40 cigarros/día
- Medicaciones: No
- Edad: 47 años
- Alcohol: bebedor patológico

▪ **Diagnóstico clínico:**

- Localización tumor: Neoplasia de trigono retromolar y región amigdalina.
- Lado afectado: Derecho.
- Adenopatías cervicales: Negativo.

▪ **Sialometría :**

	Inicial	Post- Radioterapia
Flujo salival	0,20 ml/m	0,04

▪ **Cuestionario de salivación:**

	Previo Radioterapia	Post Radioterapia
Sensación boca seca desde hace tres meses	No	Si
Tiene que beber líquidos para tragar alimentos	No	No
Tiene la boca seca al comer	No	Si
Tiene dificultades para tragar alimentos	No	No
Nota que la cantidad de saliva es tan poca que casi no la nota	No	No
Sensación diaria de sequedad bucal	No	Si

▪ **Dosis de radioterapia:**

- Unidad utilizada: Acelerador lineal con fotones de 6 MeV y electrones de 9-21 MeV.
- Ritmo de aplicación: 200 cGy / día, 5 sesiones a la semana.
- Dosis sobre lecho tumoral: 6480 Gy.
- Dosis por región ganglionar: 5040 Gy.

▪ **Valoración glándulas :**

	PREVIO RADIOTERAPIA	POSTRADIOTERAPIA
Disminución de acinos	No	+
Dilatación de conductos	No	++
Proliferación tejido fibro- adiposo	No	++
Infiltrado inflamatorio	No	No
GRADO DE ATROFIA	NO	Moderado

PACIENTE ESTUDIO 12

- **Datos:**

- Sexo: Varón
- Edad: 70 años
- Tabaco: No
- Alcohol: bebedor moderado
- Medicaciones: No

- **Diagnóstico clínico:**

- Localización tumor: Carcinoma de pelvis anterior en suelo de boca.
- Lado afectado: Central.
- Adenopatías cervicales: Negativas.

- **Sialometría :**

	Inicial	Post- Radioterapia
Flujo salival	0,24 ml/m	0,06 ml/m

- **Cuestionario de salivación:**

	Previo Radioterapia	Post Radioterapia
Sensación boca seca desde hace tres meses	No	Si
Tiene que beber líquidos para tragar alimentos	No	Si
Tiene la boca seca al comer	No	No
Tiene dificultades para tragar alimentos	No	Si
Nota que la cantidad de saliva es tan poca que casi no la nota	No	No
Sensación diaria de sequedad bucal	No	Ligera

- **Dosis de radioterapia:**

- Unidad utilizada: Acelerador lineal multiláminas.
- Ritmo de aplicación: 200 cGy /día.
- Dosis sobre lecho tumoral: 6040 cGy.
- Dosis por región ganglionar: 5600 cGy.

- **Valoración glándulas :**

	PREVIO RADIOTERAPIA	POSTRADIOTERAPIA
Disminución de acinos	No	++
Dilatación de conductos	No	+
Proliferación tejido fibro- adiposo	+	+++
Infiltrado inflamatorio	No	+
GRADO DE ATROFIA	Leve	Moderado

PACIENTE ESTUDIO 13

▪ **Datos:**

- Sexo: V
- Tabaco:
- Medicaciones: No
- Edad: 54 años
- Alcohol: bebedor patológico

▪ **Diagnóstico clínico:**

- Localización tumor: Neoplasia trigono retromolar.
- Lado afectado: Izquierdo.
- Adenopatías cervicales: Negativos.

▪ **Sialometría :**

	Inicial	Post- Radioterapia
Flujo salival	0,36 ml/m	0,07 ml/min

▪ **Cuestionario de salivación:**

	Previo Radioterapia	Post Radioterapia
Sensación boca seca desde hace tres meses	No	No
Tiene que beber líquidos para tragar alimentos	No	Si
Tiene la boca seca al comer	No	No
Tiene dificultades para tragar alimentos	No	Si
Nota que la cantidad de saliva es tan poca que casi no la nota	No	Si
Sensación diaria de sequedad bucal	No	Severa

▪ **Dosis de radioterapia:**

- Unidad utilizada: Acelerador lineal multiláminas.
- Ritmo de aplicación: 180 cGy/día.
- Dosis sobre lecho tumoral: 6040 cGy.
- Dosis por región ganglionar: 5040 cGy.

▪ **Valoración glándulas :**

	PREVIO RADIOTERAPIA	POSTRADIOTERAPIA
Disminución de acinos	No	+
Dilatación de conductos	No	+
Proliferación tejido fibro- adiposo	No	+
Infiltrado inflamatorio	No	++
GRADO DE ATROFIA	NO	Leve

PACIENTE ESTUDIO 14

▪ **Datos:**

- Sexo: Varón
- Tabaco: 40 cigarros/día
- Medicaciones: No
- Edad: 54
- Alcohol. Bebedor patológico

▪ **Diagnóstico clínico:**

- Localización tumor: Neoplasia región amigdalina y trigono retromolar.
- Lado afectado: Izquierda.
- Adenopatías cervicales: Bilaterales.

▪ **Sialometría :**

	Inicial	Post- Radioterapia
Flujo salival	0,20 ml/ min	0,04 ml/min

▪ **Cuestionario de salivación:**

	Previo Radioterapia	Post Radioterapia
Sensación boca seca desde hace tres meses	No	Si
Tiene que beber líquidos para tragar alimentos	No	Si
Tiene la boca seca al comer	No	Si
Tiene dificultades para tragar alimentos	No	Si
Nota que la cantidad de saliva es tan poca que casi no la nota	No	Si
Sensación diaria de sequedad bucal	No	Extremo

▪ **Dosis de radioterapia:**

- Unidad utilizada: Acelerador lineal multiláminas.
- Ritmo de aplicación: 180 cGy/ día, 5 sesiones a la semana.
- Dosis sobre lecho tumoral: 6640 cGy.
- Dosis por región ganglionar: 5040 cGy.

▪ **Valoración glándulas :**

	PREVIO RADIOTERAPIA	POSTRADIOTERAPIA
Disminución de acinos	No	++
Dilatación de conductos	No	+
Proliferación tejido fibro- adiposo	No	++
Infiltrado inflamatorio	No	L
GRADO DE ATROFIA	NO	Moderado

PACIENTE ESTUDIO 15

- **Datos:**

- Sexo: Varón
- Edad: 41 años
- Tabaco: 40 cigarros/día
- Alcohol: bebedor patológico
- Medicaciones:

- **Diagnóstico clínico:**

- Localización tumor: carcinoma de base de lengua.
- Lado afectado: Derecha.
- Adenopatías cervicales: unilaterales.

- **Sialometría :**

	Inicial	Post- Radioterapia
Flujo salival	0,30 ml/m	0,06 ml/min

- **Cuestionario de salivación:**

	Previo Radioterapia	Post Radioterapia
Sensación boca seca desde hace tres meses	No	No
Tiene que beber líquidos para tragar alimentos	No	Si
Tiene la boca seca al comer	No	No
Tiene dificultades para tragar alimentos	No	Si
Nota que la cantidad de saliva es tan poca que casi no la nota	No	No
Sensación diaria de sequedad bucal	No	Leve

- **Dosis de radioterapia:**

- Unidad utilizada: Acelerador lineal multiláminas.
- Ritmo de aplicación: 200 cGy /día, 5 sesiones a la semana.
- Dosis sobre lecho tumoral: 6660 cGy.
- Dosis por región ganglionar: 5940 cGy.

- **Valoración glándulas :**

	PREVIO RADIOTERAPIA	POSTRADIOTERAPIA
Disminución de acinos	No	+
Dilatación de conductos	No	+
Proliferación tejido fibro- adiposo	No	+
Infiltrado inflamatorio	No	No
GRADO DE ATROFIA	NO	Leve

PACIENTE ESTUDIO 16

▪ **Datos:**

- Sexo: Varón
- Edad: 55 años
- Tabaco:
- Alcohol: bebedor patológico
- Medicaciones: No

▪ **Diagnóstico clínico:**

- Localización tumor: Neoplasia orofarínge.
- Lado afectado: Izquierda.
- Adenopatías cervicales: Unilaterales.

▪ **Sialometría :**

	Inicial	Post- Radioterapia
Flujo salival	0,14 ml/ min	

▪ **Cuestionario de salivación:**

	Previo Radioterapia	Post Radioterapia
Sensación boca seca desde hace tres meses	No	Si
Tiene que beber líquidos para tragar alimentos	No	Si
Tiene la boca seca al comer	No	Si
Tiene dificultades para tragar alimentos	No	Si
Nota que la cantidad de saliva es tan poca que casi no la nota	No	Si
Sensación diaria de sequedad bucal	No	Severa

▪ **Dosis de radioterapia:**

- Unidad utilizada: Acelerador lineal multiláminas.
- Ritmo de aplicación: 180 cGy/ día, 5 sesiones a la semana.
- Dosis sobre lecho tumoral: 6540 cGy.
- Dosis por región ganglionar: 5000 cGy

▪ **Valoración glándulas :**

	PREVIO RADIOTERAPIA	POSTRADIOTERAPIA
Disminución de acinos	No	+
Dilatación de conductos	No	+
Proliferación tejido fibro- adiposo	No	++
Infiltrado inflamatorio	No	+
GRADO DE ATROFIA	NO	Leve

PACIENTE ESTUDIO 17

▪ **Datos:**

- Sexo: Varón
- Edad: 65 años
- Tabaco: 40 cigarros/ día
- Alcohol: bebedor patológico
- Medicaciones: No

▪ **Diagnóstico clínico:**

- Localización tumor: Neoplasia orofarínge.
- Lado afectado: Izquierda.
- Adenopatías cervicales: Unilaterales.

▪ **Sialometría :**

	Inicial	Post- Radioterapia
Flujo salival	0,30 ml/ min	0

▪ **Cuestionario de salivación:**

	Previo Radioterapia	Post Radioterapia
Sensación boca seca desde hace tres meses	No	Si
Tiene que beber líquidos para tragar alimentos	No	Si
Tiene la boca seca al comer	No	Si
Tiene dificultades para tragar alimentos	No	Si
Nota que la cantidad de saliva es tan poca que casi no la nota	No	Si
Sensación diaria de sequedad bucal	No	Extrema

▪ **Dosis de radioterapia:**

- Unidad utilizada: Acelerador lineal multiláminas.
- Ritmo de aplicación: 180 cGy/ día, 5 sesiones a la semana.
- Dosis sobre lecho tumoral: 6540 cGy.
- Dosis por región ganglionar: 5000 cGy.

▪ **Valoración glándulas :**

	PREVIO RADIOTERAPIA	POSTRADIOTERAPIA
Disminución de acinos	No	+++
Dilatación de conductos	No	++
Proliferación tejido fibro- adiposo	No	++
Infiltrado inflamatorio	No	Leve
GRADO DE ATROFIA	No	Moderado

ANEXO III

Variables codificadas

1. **NOMBRE** Nombre.
2. **SEXO** Sexo
 - 0 Mujer
 - 1 Hombre
3. **NHC** Nº historia clínica.
4. **EDAD**
5. **FUMADOR**
 - 0 No fumador
 - 1 Menos de un paquete día
 - 2 Más de un paquete día
 - 3 Fumador de puros
6. **ALCOHOL**
 - 0 No bebedor
 - 1 Bebedor moderado
 - 2 Bebedor patológico
7. **MEDICAS** Medicaciones que producen sequedad bucal
 - 0 No
 - 1 Si
8. **BOCASEC1** ¿Tiene diariamente sensación boca seca desde hace 3 meses?
 - 0 No
 - 1 Si
9. **BEBLIQ** ¿Tiene que beber líquidos para ayudar a tragar alimentos?
 - 0 No
 - 1 Si
10. **SECACOME** ¿Nota la boca seca al comer?
 - 0 No
 - 1 Si
10. **TRAGAR** ¿Tiene que beber líquidos para ayudar a tragar a alimentos
 - 0 No
 - 1 Si
11. **SALIVAPO** ¿Percibe que la cantidad de saliva es tan poca que casi no la nota?
 - 0 No
 - 1 Si
12. **SENSABOC** ¿Sensación diaria de sequedad bucal preradioterapia?
 - 0 No sensación de bocal seca
 - 1 Ligera sensación de boca seca
 - 2 Severa sensación de boca seca

- 3 Extrema sensación de boca seca
13. **DX:** Diagnóstico
- 1 Neoplasia orofaríngea
 - 2 Neoplasia de suelo de boca
 - 3 Neoplasia de paladar
 - 4 Neoplasia de encía
 - 5 Neoplasia de base de lengua
 - 6 Neoplasia de parótida
14. **SIALOREA** Sialometría preradioterapia (ml/ minuto)
15. **LESIONPR** Lesión glandular previa a la exposición de Radioterapia
- 0 No lesión glándular
 - 1 Si lesión glandular
16. **ATROFPRE** Grado de atrofia previo a la exposición de Radioterapia
- 0 Glándula normal
 - 1 Atrofia leve
 - 2 Atrofia moderada
 - 3 Atrofia severa
17. **FIBRPRES** Presencia de tejido fibro-adiposo previo a la Radioterapia
- 0 No
 - 1 Leve
 - 2 Moderado
 - 3 Severa
18. **DILATPRE** Dilatación de conductos previo a la Radioterapia
- 0 No
 - 1 Leve
 - 2 Moderado
 - 3 Gran dilatación
19. **DISACPRE** Disminución de acinos glandulares previo a la Radioterapia
- 0 No
 - 1 Leve
 - 2 Moderado
 - 3 Severa
20. **DOSISTUM** Dosis en lecho tumoral
21. **DOSISGAN** Dosis en región ganglionar
25. **TPINIRAD** Tiempo desde inicio RT hasta toma de segunda biopsia
26. **SIALOPOS** Sialometría postradioterapia (ml/m)
27. **SECADOS** ¿Tiene diariamente la sensación de boca seca desde hace tres meses?
- 0 No
 - 1 Si
28. **LIQUIDOS** ¿Tiene que beber líquidos para ayudar a tragar alimentos

- 0 No
- 1 Si

29. **BOCASEG** ¿Nota la boca seca al come?

- 0 No
- 1 Si

30. **DIFISEGU** ¿Tiene dificultades para tragar alimentos?

- 0 No
- 1 Si

32. **NOTASEGU** ¿Nota que la sensación de saliva es un poco

- 0 No
- 1 Si

33. **SENSEQI** Sensación diaria de sequedad bucal postradioterapia

- 0 No sensación boca seca
- 1 Ligera sensación de boca seca
- 2 Severa sensación de boca seca
- 3 Extrema sensación de boca seca

34. **ATROFPOS** Grado de atrofia posterior a la radioterapia

- 1 Atrofia leve
- 2 Atrofia moderada
- 3 Atrofia severa

35. **FIBRPOST** Presencia de tejido fibro-adiposo post-radioterapia

- 0 No
- 1 Leve
- 2 Moderada
- 3 Severa

36. **DILATPOS** Dilatación de conductos post- radioterapia

- 0 No
- 1 Leve
- 2 Moderado
- 3 Gran dilatación

37. **ACINOSPO** Disminución de acinos glandulares postradioterapia

- 0 No
- 1 Leve
- 2 Moderada
- 3 Severa

38. **INFLAMAC** Presencia de infiltrado inflamatorio

- 0 Grado 0
- 1 Grado 1
- 2 Grado 2
- 3 Grado 3

RECODIFICACIÓN DE ALGUNAS VARIABLES

1. **SEQUEPRE** :Test de sequedad recodificado o agrupado Preradioterapia

0: No sensación de sequedad bucal

1: Si sensación de sequedad bucal

2. **SEQUEPOS**: Test de sequedad postradioterapia

0: No sensación de sequedad bucal

1: Si sensación de sequedad bucal

3. **ATROFPRE**: Atrofia previa a la radioterapia

0 Atrofia leve

1 Atrofia moderada o severa

4. **ATROFINA**: Atrofia post-radioterapia

0 Atrofia leve

1 Atrofia moderada o severa

5. **ACINOPRE**: Disminución de acinos previo a la radioterapia

0 Leve

1 Moderada- severa

6. **ACINOPOST**: Disminución de acinos postradioterapia

0 Leve

1 Moderada- severa

7. **CONDUPRE**: Dilatación conductos previo a la radioterapia

0 Leve

1 Moderada- severa

8. **CONDUPOST**: Dilatación de conductos postradioterapia

0 Leve

1 Moderada

9. **FIBRPRE**: Fibrosis previo a la radioterapia

0 Leve

1 Moderada

10. **FIBRPOST** : Fibrosis postradioterapia

0 Leve

1 Moderada