



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**

---

---



**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

**COMPARACIÓN MORFOESTRUCTURAL DE GLÁNDULAS  
SUBMANDIBULARES EN UN MODELO EXPERIMENTAL CON  
ETILÉN GLICOL Y METILCELOSOLVE CON DOSIS DE 5% Y 10%  
ADMINISTRADOS VÍA INTRAPERITONEAL**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE**

**C I R U J A N O   D E N T I S T A**

**P R E S E N T A:**

**JOSÉ FERNANDO MARTÍNEZ DE LA CRUZ**

**TUTORA: DRA. SANTA PONCE BRAVO**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

Gracias:

A Dios por darme la vida.

A la Universidad Nacional Autónoma de México por brindarme la oportunidad de pertenecer a esta gran familia y por abrirme las puertas de la que yo considero mi casa.

A mis padres Dolores de la Cruz Navarro y Fernando Martínez Mondragón: gracias a ustedes soy lo que soy porque gracias a su ejemplo, dedicación y compromiso conmigo hoy pude cumplir una de mis metas gracias por siempre estar a mi lado a pesar de las circunstancias y los momentos difíciles ustedes fueron y serán el pilar fundamental de cada una de mis metas simplemente gracias por todo, ya que esto es en un cien por ciento gracias a ustedes.

A mis hermanos Beatriz, Alejandro y su esposa Delia: porque en todo momento su apoyo y consejo, y por las dos personas que ustedes me dieron Alexa y Regina ya que ellas son inspiración y fortaleza para mí porque cada día me hacen más fuerte para seguir.

A la Dra. Sana Ponce Bravo: porque es un ejemplo a seguir por su esfuerzo y dedicación y por brindarme la confianza para realizar este trabajo, muchas gracias por todo por los consejos y por los conocimientos que comparte con nosotros día con día.

A Luis Antonio Emiliano Vázquez Ramírez: por toda la ayuda brindada y dedicación de tiempo durante la elaboración de este trabajo así como por la confianza y la amistad brindada gracias por todo.

A mis profesores: por su paciencia, comprensión y por compartir sus conocimientos con todos los que pasamos por estas aulas en especial a Jesús Rigoberto Rubalcava Lerma por todo su apoyo, ayuda y por brindarme su amistad.

A todos mis amigos de la vida, del campo y de la facultad: no puedo mencionarlos a todos porque son muchos y muy importantes pero gracias a ustedes por su apoyo y palabras de aliento hoy cumplimos una meta más en esta vida gracias por formar parte de mi vida y por estar en las buenas, en las malas y en las peores.

A mis otros hermanos: los del campo de juego por que el football nos unió porque gracias a este deporte conoces a otro tipo de familia que día a día pelea contigo y te defiende gracias a todos Iván, Carlos Y Erick Silva por demostrarme que somos más que simples amigos al M.V.Z Carlos Menjivar Rivera por ayudarme en este trabajo y por tu amistad incondicional así como a Diego Velázquez y Fermín Pérez cómplices y amigos. Pero sobre todo me gustaría agradecer a Víctor Romero porque tú me volviste a demostrar que no importa cuánto digan que no se pueden hacer las cosas porque volviste a enseñarme que no importa la edad si uno se propone las cosas y también por recordarme que solo con esfuerzo, trabajo, constancia y dedicación se logran cumplir las metas.

A toda mi familia: por sus palabras de aliento y su apoyo sobre todo a Walberto Reyes de la Cruz ya que tú fuiste el que me motivo a iniciar esta aventura así como llegaste a ser un ejemplo a seguir para mi gracias por todo.

## CONTENIDO

RESUMEN .....	1
1. INTRODUCCION .....	3
.2. ANTECEDENTES .....	3
2.1 SOLVENTES ORGÁNICOS. ....	5
2.1.1 ETILEN GLICOL.....	6
2.1.2 METIL-CELOSOLVE .....	9
3. TEJIDOS GLANDULARES.....	12
3.1. GLÁNDULAS SALIVALES.....	12
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	24
5. JUSTIFICACIÓN .....	25
6. OBJETIVO GENERAL.....	25
7. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	25
8. HIPÓTESIS .....	26
9. MATERIALES Y MÉTODOS.....	26
10. RESULTADOS.....	30
10.1. GRUPO CONTROL .....	30
11. GRUPOS EXPERIMENTALES .....	33
11.1. GRUPO EXPERIMENTAL CON MEZCLA AL 5% VIA INTRAPERITONEAL .....	33
11.2 GRUPO EXPERIMENTAL MEZCLA AL 10% VIA INTRAPERITONEAL .	35
12. DISCUSIÓN. ....	38
13. CONCLUSIONES. ....	40
14 BIBLIOGRAFÍA .....	41

*“Un hombre puede ser tan grande como él quiera. Si crees en ti mismo, tienes el coraje, la determinación, la dedicación, el hambre competitiva y estás dispuesto a sacrificar las pequeñas cosas en la vida y pagar el precio por las cosas que realmente valen la pena, se puede lograr”*

**Vincent Thomas Lombardi “Vince Lombardi”**

**COMPARACIÓN MORFOESTRUCTURAL DE GLÁNDULAS  
SUBMANDIBULARES EN UN MODELO EXPERIMENTAL CON ETILÉN  
GLICOL Y METILCELOSOLVE CON DOSIS DE 5% Y 10%  
ADMINISTRADOS VÍA INTRAPERITONEAL**

**RESUMEN**

Objetivo: Dar a conocer los daños ocasionados por los solventes orgánicos etilén glicol y metil celosolve con el fin de reconocer signos o síntomas clínicos, tanto daños estructurales en glándulas submandibulares o alteraciones de carácter irreversible descartando síndromes que presentan características similares y proporcionar el correcto tratamiento y seguimiento.

De lo anterior se estableció la magnitud del daño y los efectos teratogénicos que causan los solventes orgánicos en glándulas submandibulares de rata realizando un estudio experimental comparativo y transversal. Requiriendo 15 ratas hembras cepa Wistar divididas en 3 grupos de 5 cada uno con un peso aproximado de 400gr.

Grupo control: se le proporciono alimento y agua.

Grupos experimentales: se les administró los solventes en concentraciones de 5% y 10% respectivamente.

Resultados: el grupo control no mostro cambios estructurales.

Grupo experimental del 5%: se encontró daño en la arquitectura semejando etapas tempranas de la biología del desarrollo glandular por lo cual el daño fue considerado como moderado.

Grupo experimental del 10%: se observó un mayor daño: pérdida de los acinos mucosos, disminución de los acinos seroso, cariólisis y cariorrexis, en casos más severos agenesia glandular; por lo que el daño es considerado severo.

Conclusión: nuestros resultados sugieren que los solventes orgánicos son de alto riesgo para la población si no son manejados correctamente ya que su alto nivel teratógeno afecta a las personas sobre todo a mujeres embarazadas.

Es de vital importancia un manejo apropiado de estas sustancias y las que pudieran ser tóxicas para evitar alteraciones que comprometan la salud de los seres humanos.

## 1. INTRODUCCION

Durante la evolución del hombre, el uso de productos químicos en la vida cotidiana ha sido más frecuente, lo que conlleva al desarrollo de enfermedades que pueden ser de tipo respiratorias, epidérmicas hasta algunas que en casos muy severos llegan a ser incompatibles con la vida del ser humano o simplemente ocasionar alteraciones de carácter irreversibles en órganos y tejidos. Este es el caso del Etilen glicol y del Metil celosolve, dos solventes orgánicos que son utilizados en productos de uso diario en el hogar así como en la industria. Los cuales al tener contacto con ellos de manera accidental o al ser inhalados durante su reacción química en las áreas de trabajo causan efectos de carácter tóxico acumulativo.

Es por lo anterior que los estudios en modelos experimentales se hacen necesarios para conocer los efectos que estos solventes pueden llegar a ocasionar cuando se está en contacto con ellos de manera repetida o cotidiana, por ello el presente trabajo se enfoca a revisar componentes importantes sensibles a daño, como son las glándulas salivales mayores, estos tejidos fueron obtenidos a partir del trabajo experimental que tiempo atrás se desarrolló en la DEPeI en colaboración con el Hospital General Manuel Gea González, durante este experimento se les administró dosis repetidas de los solventes a 2 grupos de ratas hembras cepa Wistar por un lapso de 19 días a partir del momento en que las ratas quedaron preñadas y hasta la obtención de los fetos 1 día previo al nacimiento, dicha dosis (5ml diarios) se ha relacionado con efectos teratogénicos no solo en estructuras como el tejido glandular salival. Una vez obtenidos los fetos, se realizaron disecciones de las glándulas submandibulares para el análisis microscópico se procesaron de forma automatizada en el histokinette determinando las alteraciones morfoestructurales que pudieran ser causadas por estos solventes orgánicos para así poder compararlos con los grupos control que llevaron el mismo proceso de crianza, alimentación, con la diferencia que fueron tratados con agua bidestilada y separados de los grupos experimentales para

evitar la inhalación de vapores eliminados por la orina o las heces de los modelos experimentales, para su procesamiento de manera automatizada y la revisión histológica de las laminillas teñidas con tinción de HyE.

## 2. ANTECEDENTES

### 2.1 SOLVENTES ORGÁNICOS.

El solvente orgánico es aquella sustancia capaz de destruir la agregación de las moléculas de un cuerpo soluble.

Los solventes orgánicos son compuestos orgánicos volátiles que se utilizan solos o en combinación con otros agentes para disolver materias primas, productos o materiales residuales, utilizándose para la limpieza, para modificar la viscosidad, como agente tensoactivo, plastificante, conservante o portador de otras sustancias que, una vez depositadas, quedan fijadas evaporándose el disolvente. En general, los disolventes orgánicos son de uso corriente en las industrias para pegar, desengrasar, limpiar, plastificar y flexibilizar, pintar y lubricar, prueba de ello es en las pistas de hielo que se colocan en la época decembrina en la Ciudad de México ya que se colocan para ayudar a la congelación de estas, estos solventes son causantes de alteraciones durante el proceso de desarrollo fetal y por ende se consideran teratógenos.<sup>1, 38</sup>

### **2.1.1 ETILEN GLICOL.**

El etilenglicol (1,2 etanediol), es un alcohol de estructura similar al alcohol etílico, pero, con la adición de un grupo hidroxilo en cada carbono. Es un líquido incoloro, inodoro y no volátil, de amplio uso industrial, como intermedio de síntesis, componente de solventes, soluciones descongelantes, limpiadores y como agente anticongelante en los automóviles. Este elemento fue descubierto en 1859 por Wurtz.

SINONIMIA. 1- Fenoxietol, alcohol fenoxietílico hidroxilado –2- fenoxietano, éter rosa, fenil celosolve, éter fenil monoglicol, 2 fenoxietanol, éterglicol, 2 fenoxietanol monofenil, hidroxietil fenil éter 1,2 etanodiol.

Sus propiedades físicas y químicas son: la consistencia viscosa, el color amarillento y la emisión de vapores. Esto es de gran importancia, debido a que los vapores son inhalados por descuido o por motivos de trabajo como lo hacen las trabajadoras en el ensamblaje de baterías. También es miscible en agua y debe su uso como constituyente predominante de anticongelantes en la industria automotriz y en la producción de fibras sintéticas.

### **TOXICIDAD**

Por lo anterior se considera altamente tóxico a la inhalación y la absorción, la piel, los ojos y las vías respiratorias son sumamente susceptibles, y al ser ingerido se absorbe e irrita las mucosas.

La exposición a los vapores de forma prolongada en un periodo de tiempo es identificado por la irritación y la cefalea provocada. Puede causar náuseas, vómito, mareos y somnolencia, al igual que depresión del Sistema Nervioso Central y se ha reportado edema pulmonar. Pueden también desarrollarse cuando el etilén

glicol es calentado e inhalado, así mismo se ha reportado que produce movimiento ocular rápido e involuntario.<sup>1, 2, 3, 4, 5</sup>

El consumo intencional del etilén glicol es generalmente en la forma de anticongelante como sustituto de alcohol inexpandible o como un agente suicida, Resulta un depresor del SNC, con compromiso cardio-pulmonar e insuficiencia renal. Las manifestaciones clínicas por envenenamiento con etilén glicol son: desvanecimientos, crisis epilépticas y coma. Los accidentes que involucran la ingestión del etilén glicol ocurren frecuentemente con los niños de acuerdo con el reporte anual de la asociación americana del centro de control de envenenamientos en Estados Unidos en 1996, 18% de los individuos envenenados con etilén glicol fueron niños menores de 6 años, por ello hoy en día los programas de prevención sugieren no depositar sustancias tóxicas en envases de refrescos o de alimentos para evitar la ingesta accidental.<sup>6, 7, 8, 9, 10</sup>

La exposición experimental al etilén glicol y metil celosolve en etapa prenatal, presenta un cuadro de alteraciones macroscópicas de magnitud variable que van desde la disminución en el diámetro nasal y microcefalia hasta la presencia de craneocele.<sup>11, 12, 13, 14, 15</sup>

En los diferentes modelos animales que han reproducido el síndrome, también se ha reportado: retraso en el crecimiento, microcefalia y cardiopatías. En el SNC se ha observado: hipotrofia del cerebelo y del hipocampo, así como aplanamiento de las circunvoluciones, poca profundidad en las fisuras, retraso en la mielinización de los ganglios basales, desarrollo incompleto de la corteza, agenesia del cuerpo calloso, aberraciones en la migración neuronal y fusión de las circunvoluciones anteroposteriores; también se ha observado ataxia, convulsiones y coma.<sup>16, 17, 18, 19, 20</sup>

Estos síntomas se van a presentar en tres distintas fases:

1. Fase gastrointestinal y SNC: las anomalías se presentan dentro de las primeras 12 a 24 horas.
2. Enfermedades Cardio-pulmonares: incluyendo hipoventilación.
3. Anomalías renales potencialmente irreversibles después de 24 a 72 horas

Las personas con enfermedades preexistentes en piel, problemas oculares, daño al hígado, riñón o función respiratoria; pueden presentar mayor susceptibilidad a los efectos de esta sustancia. La cristaluria de oxalato de calcio y el depósito de estos cristales en el riñón, cerebro y otros órganos son hallazgos de laboratorio distintivos en el envenenamiento por etilén glicol. El paso que sigue a la ingestión es la concentración permanente de etilén glicol y cuyos metabolitos ácidos afectan la magnitud de la unión osmolar y de la unión aniónica respectivamente.

La producción desmedida de los ácidos orgánicos puede incrementar las uniones aniónicas (los ácidos glicólicos promedian alrededor del 96% de las uniones aniónicas en pacientes envenenados con etilén glicol); cada 16 mMol/L (100mg/dL) contribuyen a incrementar la concentración de etilén glicol a 16 mOsm/Kg H<sub>2</sub>O. Aunque el metabolismo del etilén glicol disminuye las uniones osmolares, la generación excesiva de sus metabolitos ácidos aumenta las uniones aniónicas, ni las uniones aniónicas ni las osmolares son universalmente presentadas en casos de envenenamiento por etilén glicol, su ausencia no puede ser usada para descartar la ingestión tóxica del mismo.

La quelación del calcio por el oxalato depositado en los riñones y otros órganos puede explicar la hipocalcemia que usualmente es observada en los casos de envenenamiento por etilén glicol.<sup>21, 22, 23, 24, 25</sup>

## 2.1.2 METIL-CELOSOLVE

SINONIMIA: 2-Metoxietanol, metilcelosolve o etilén glicol metil éter

CLASIFICACIÓN: Alcohol éter alifático.

PROPIEDADES QUÍMICAS: Es un líquido estable, miscible con hidrocarburos, alcoholes, acetonas, benceno, glicerol, glicoles y agua. Es considerado combustible.

USOS: Disolvente de nitrocelulosa, acetato de celulosa; en colorantes, solventes en agua, resinas naturales y sintéticas, mezclas disolventes, lacas, esmaltes, barnices, en cuero, como fijador de perfumes, en colorantes para madera; celofana impermeable; y como aditivo en anticongelantes para combustibles a propulsión.

También es empleado dentro de la industria alimenticia en los suplementos y como aditivo (se adiciona con el propósito de preservar la comida del deterioro por bacterias, protegerla de los cambios oxidativos y mejorar sus características organolépticas o su textura), en gomas de mascar y aves.

Se emplea también en pinturas cuya base es agua; como agente anticongelante de combustible para aviación; en pesticidas, jabones líquidos, soluciones para limpieza y cosméticos. También son empleados como intermediarios químicos, como diluyentes en el fluido del freno hidráulico.

## **TOXICIDAD.**

Tóxico por ingestión e inhalación. Riesgo moderado de Incendio Emite humo cáustico y gases irritantes. Su LD50 por vía oral en rata es: 2460 mg/kg.

## **ACCIÓN TERATOGENICA.**

Es sumamente tóxico al igual que el etilén glicol por ingestión e inhalación.

El metilcelosolve en concentraciones menores o iguales a 25 partes por millón, ha reportado que provoca cambios neurológicos y hematológicos. Dentro de los hallazgos post-mortem se encuentran hemorragia gástrica y renal, así como cambios en el hígado, todos ellos seguidos a la muerte por ingestión. No causa irritación en la piel, pero en cantidades tóxicas es realmente absorbible a través de esta; así mismo si por algún accidente llega a tener contacto con los ojos inmediatamente produce dolor, por lo que es necesario el lavado ocular.

Produce efectos sistémicos y reproductivos en humanos, es un teratógeno experimental, existen datos sobre mutagenicidad.

Está comprobado que el ácido metoxiacético, (componente activo del metil celosolve) induce daño testicular, la alcohol deshidrogenasa participa activamente en el desarrollo de la toxicidad del etilén glicol monometil éter, debido a que en un período prolongado de exposición al mismo tiempo incrementa el riesgo de toxicidad testicular, porque el aumento en la actividad de la alcohol deshidrogenasa por tratamientos repetidos con etilén glicol monometil éter da como resultado mayor producción de ácido metoxiacético.<sup>11</sup>

**METABOLIZACIÓN.** La alcohol deshidrogenasa (ADH), es una enzima guía en el metabolismo de los glicol éteres tales como el 2-Metoxietanol. Tres isoenzimas de la ADH han sido detectadas en los tejidos de rata. El hígado contiene dos de éstas, una isoenzima anionica, la ADH-2 y una enzima catódica, la ADH-3. Las

mayores concentraciones de la isoenzima anódica ADH-1, se encuentran en los órganos que están en contacto inmediato con el exterior; la córnea, el estómago y el pulmón; indicando que la ADH-1 puede jugar un papel como el primer obstáculo metabólico contra los alcoholes externos y los aldehídos.<sup>26, 27, 28, 29</sup>

### **3. TEJIDOS GLANDULARES.**

Los tejidos glandulares varían en la distribución estructural y celular de una especie a otra, y debido a que el presente estudio se realizó en un modelo experimental animal, se tienen que ver las diferencias y semejanzas de los grupos experimentales y control con el grupo que incitó el estudio que en el caso fueron los seres humanos, esto con la finalidad de poder establecer los parámetros de comparación al inferir los resultados obtenidos.<sup>30, 31</sup>

#### **3.1. GLÁNDULAS SALIVALES.**

#### **EMBRIOLOGÍA DE LAS GLANDULAS**

##### Generalidades

Las glándulas salivales son invaginaciones del ectomesenquima hacia la lámina propia, junto con células submucosas. El revestimiento de los conductos excretores se abre hacia el epitelio bucal, formando los adenómeros de las glándulas salivales localizados a diferentes distancias. Las glándulas salivales se clasifican como principales o mayores y menores. Las glándulas salivales principales o mayores son: parótida, mandibular y sublingual en el ser humano, en algunas especies animales cigomática y molar y la submandibular. Son de gran volumen y se sitúan a cierta distancia de la cavidad bucal, por lo que sus conductos excretores son largos. Las glándulas salivales menores se denominan según su ubicación, en labial, lingual, bucal y palatina entre otros; son pequeñas y se encuentran cerca de la cavidad bucal.<sup>32, 33</sup>

Durante su formación las glándulas atraviesan por las siguientes etapas:

1. Formación de brote; 2. Formación y crecimiento del cordón celular; 3. Iniciación de la bifurcación en las partes terminales del cordón epitelial y la continuación de

la diferenciación glandular; 4. Bifurcación en la cuerda epitelial y la formación de lóbulos; 5. Desarrollo de la luz de los conductos y por último 6. Citodiferenciación.  
12, 14, 15

Por lo que primero se desarrollan los conductos y por último los acinos.

Las glándulas salivales son glándulas túbulo acinares de secreción exocrina, compuestas por numerosas unidades secretorias, alvéolos, conductos intercalares y estriados. Estos últimos en los animales de experimentación se llaman túbulos secretores. Estas unidades secretorias están formadas por acinos y concentración de agua y electrolitos. La vía de secreción de las glándulas salivales de los modelos experimentales va: del alveolo al conducto intercalar, al conducto intralobulillar; de ahí al conducto lobulillar, al conducto intralobular, al conducto lobular y por último al conducto excretor.<sup>10,11,12,13</sup>

### **Conductos intralobulillares**

Estos se extienden siguiendo los tabiques interlobulillares, Los conductos intralobulillares están revestidos por epitelio cubico simple a cilíndrico mientras que el revestimiento epitelial de los conductos interlobulillares es cilíndrico pseudoestratificado. La unión de estos últimos origina el conducto excretor principal, mientras que los conductos interlobulares tienen epitelio pseudoestratificado o cilíndrico estratificado. Sin embargo los conductos intralobulillares se sitúan dentro de los lobulillos y se rodean de escaso tejido conjuntivo.

### **Conductos intercalados**

Son conductos no secretores, revestidos por epitelio cúbico simple, que conectan al alveolo con los conductos estriados.

### **Conductos estriados**

Estos están revestidos por epitelio cilíndrico y reciben su nombre de las estriaciones intracitoplasmáticas que son el resultado de acumulaciones de mitocondrias y pliegues internos del plasmalema basal de las células de revestimiento.<sup>10, 11, 12, 13</sup>

### **Conducto excretor**

Poseen una luz amplia y están rodeados por una capa de tejido conjuntivo. En la porción proximal tienen un epitelio simple cilíndrico pero en un segmento distal el epitelio es biseriado (seudoestratificado) o biestratificado cilíndrico con algunas células caliciformes. Aumentan gradualmente de tamaño y desembocan en el conducto excretor principal de la glándula.<sup>10, 11, 12, 13</sup>

### **Estroma**

El epitelio de la glándula salival se separa del tejido conjuntivo circundante por medio de una membrana basal. El tejido conjuntivo lobulillar se forma de colágeno laxo o conjuntivo reticular, este último se mezcla con el tejido colágeno denso de la cápsula.<sup>12, 13, 14</sup>

### **Unidades secretoras**

Las unidades secretoras de las glándulas salivales son de tres tipos: serosas (contienen amilasa, lactoperoxidasa, lisozima, lactoferrina, antiquimiotripsina y antitripsina) mucosas (secretan sialomucina) y por último las unidades mixtas formadas por células mucosas y serosas.<sup>13, 34</sup>

En general secretan enzimas como las fosfatasa alcalina, esterases no específicas, ribonucleasas, calicreína y la enzima deshidrogenasa del ácido láctico, que fue determinada en la glándula parótida.<sup>13, 14</sup>

Los acinos serosos están constituidos por un grupo de células epiteliales con forma piramidal rodeadas por una membrana basal, tienen un núcleo basal grande y esférico, citoplasma denso con gránulos de cimógeno basófilos, P.A.S. positivos (Acido Periódico de Schiff). La enzima primaria en los gránulos de cimógeno es la amilasa o la tialina. También contiene un ergastoplasma rico en ácido ribonucleico (ARN), en la parte basal de la célula, se encuentran enzimas como la fosfatasa ácida, esterasas, glucuronidasa, glucosidasa y galactosidasa y otras enzimas antibacterianas no específicas como son las lisozima y la lactoferrina.<sup>12</sup>

En contraste el acino mucoso contiene un lúmen glandular claro. La célula que lo constituye es de forma piramidal, de núcleo basal pequeño, con abundante citoplasma, ocupado por vacuolas mucosas que contienen mucinas ácidas y neutras en concentraciones variables. Los acinos mucosos son caracterizados por la concentración de la células mucosas cerca del conducto intercalar y son rodeadas por formaciones de células serosas.<sup>12, 13</sup>

### **Células mioepiteliales.**

El término de célula mioepitelial fue usado por primera vez en 1897 por Renault. Este describe las características similares de esta célula, con las células del músculo liso y con las células epiteliales. Esto ha provocado especulaciones respecto a su origen epitelial o mesenquimatoso, ectodérmico o endodérmico, pero esta célula posee funciones y estructuras de célula epitelial y de célula mesenquimatosa.<sup>12</sup>

La célula mioepitelial se localiza entre la célula epitelial y la lámina basal del acino y del conducto intercalar y probablemente también se encuentra en la unión de los conductos estriados e intercalares. Esta célula tiene forma estrellada o de

cesta, con prolongaciones citoplásmicas que se extienden sobre la superficie epitelial, formando una malla contráctil (FIG. 1).<sup>12, 35</sup>

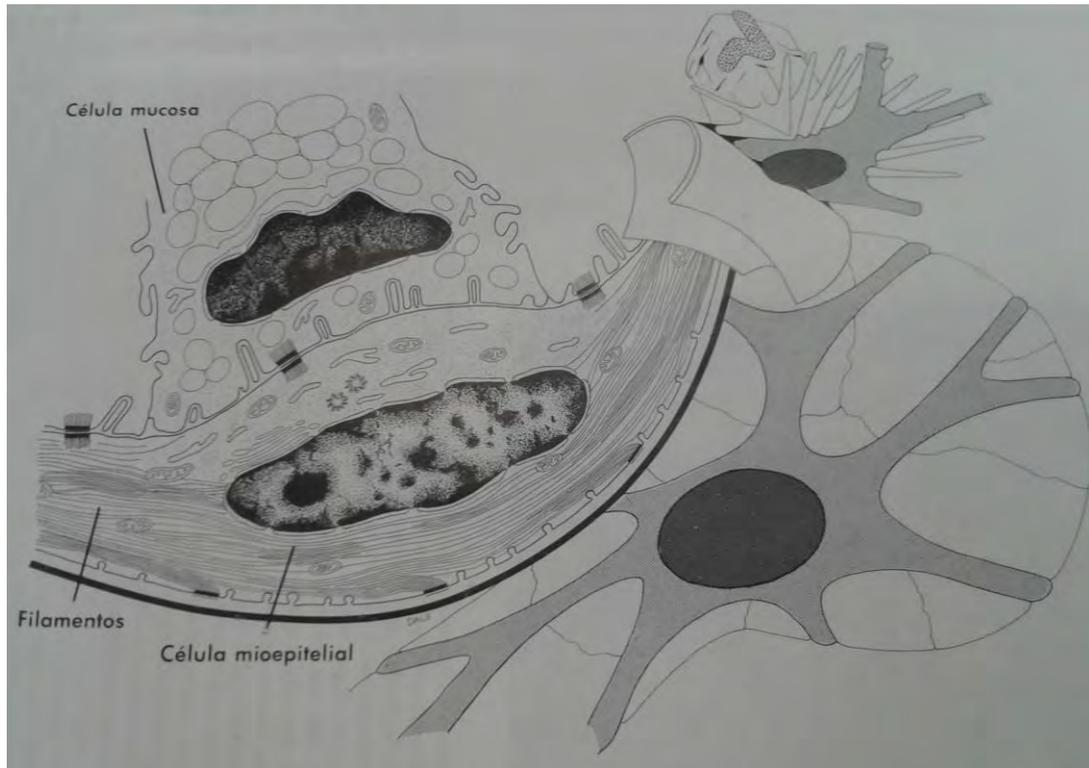


FIG. 1 diagrama de célula mioepitelial vista por dos lados distintos (tomada de Ten Cate AR. Oral histology. Development, structure and function.)

Una de las funciones de la célula mioepitelial es la de contracción expulsando rápidamente la saliva e incrementando la presión en las unidades secretoras. La célula mioepitelial actúa en el soporte de las células secretoras, ya que previenen una sobre distensión de la lámina basal. Esto es importante ya que en algunas alteraciones hiperplásicas o neoplásicas, ellas producen fibronectina, laminilla y colágena tipo III, que son proteínas constituyentes de la lámina basal.<sup>12, 15</sup>

## GLÁNDULAS SALIVALES PRINCIPALES.

### Glándula Parótida.

Generalmente son serosas tanto en los animales domésticos, como en los seres humanos y los roedores; son bilaterales. Se pueden observar pocas células

serosas o adenómeros en cachorros de carnívoros y corderos convirtiendo a estas en glándulas mixtas.<sup>19</sup>

### **Glándula Submandibular.**

En general son mucosas en perros y gatos, serosas en roedores y mixtas en equinos, seres humanos y rumiantes. Siendo la distribución de las células serosas variable teniendo una producción salival mixta.<sup>36, 37</sup>

### **Glándula Sublingual.**

Son predominantemente mucosas en rumiantes, porcinos, y roedores, y mixtas en carnívoros pequeños, seres humanos y equinos.<sup>19</sup>

## **FUNCIONES.**

La saliva es el producto mixto que secretan todas las glándulas salivales y poseen muchas funciones entre éstas están: humedecer la mucosa bucal y los alimentos; lubricar y facilitar la masticación, deglución y fonación; participar en el ajuste del pH del aparato digestivo, Ayudar a disolver y degustar los alimentos.<sup>38, 39, 40</sup>

## **GLÁNDULAS SALIVALES DEL MODELO EXPERIMENTAL.**

El tipo de modelo empleado en este estudio fue la rata cepa wistar, este espécimen al igual que los demás roedores posee glándulas submaxilares las cuales son dos, que se ubican en la línea media del cuello, encontrándose divididas en siete lóbulos, cada uno de estos está dividido por una membrana de tejido conjuntivo (Fig. 2-3).<sup>41</sup>

### **Glándula submandibular**

Es la más grande de las glándulas y se encuentra en la línea media anterior del cuello. Se extiende desde los nódulos linfáticos mandibulares hasta cerca de la

entrada torácica caudal, es rodeada por una gran parte del lóbulo de la glándula parótida. La glándula submandibular tiene una superficie lisa incompleta, dividida en paquetes densos, de lóbulos ovales y comprimida dorsoventralmente con dimensiones aproximadas de 10 mm de ancho, 15mm de longitud y 5 mm de profundidad.<sup>13, 21, 42, 23, 24</sup>

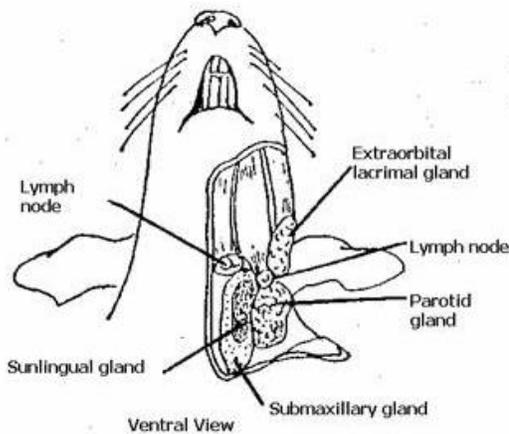


Fig. 2 Se observa en este esquema una distribución en la anatomía de las glándulas que presenta el modelo de estudio (Tomada de: Borman. E. pathology of the fischer rat reference and atlas.

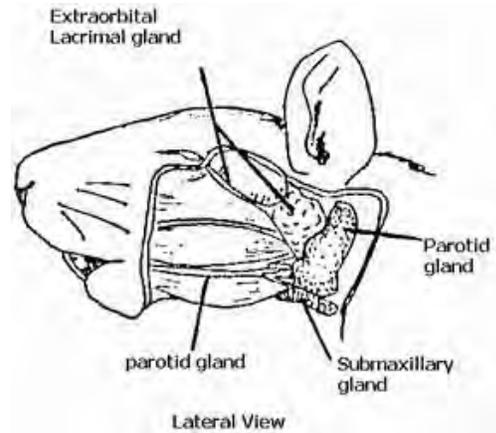


Fig. 3 Se observa vista superficial de las estructuras que se encuentran en la cabeza y cuello del modelo de estudio (Tomada de: Borman. E. pathology of the fischer rat reference and atlas.

Los componentes del parénquima de la glándula submandibular: acinos, conductos intralobulillares y de ellos se encuentran tres tipos: conductos intercalares, granulares y estriados. El sistema de conductos que corre por los tabiques de tejido conectivo ya fuera del lobulillo son denominados conductos excretores terminales o colectores. Estos conductos son en sus primeros tramos intralobulillares y a medida que confluyen entre si se denominan interlobulares. La unión de los últimos origina el conducto excretor principal.<sup>43, 44</sup>

Por dentro de la membrana basal se encuentran las células mioepiteliales y se encuentran rodeando a las células secretoras y a la primera parte de los conductos intercalares.

Existen dos variedades de adenómeros en la glándula serosos y mucosos. Los adenómeros serosos son pequeños esferoidales están constituidos por células serosas, los cuales poseen una estructura típica de las células que sintetizan, almacenan y secretan proteínas. En un corte histológico teñido con HyE estos acinos presentan un contorno redondeado y una luz central muy pequeña, los núcleos de las células son esféricos y están ubicados en el tercio basal. El citoplasma de esa región muestra una extensa basofilia por el extenso retículo endoplasmático rugoso.<sup>23,24</sup>

Los adenómeros mucosos son más voluminosos que los serosos y su forma más frecuente es tubular, sus células son globosas, están cargadas de vesículas que contienen mucina. Las vesículas de secreción desplazan al núcleo, que aparece aplanado y comprimido contra la cara basal de las células. Debido a que produce una secreción viscosa, los acinos poseen una luz muy amplia con tinción de HyE el citoplasma se observa claro y en su ultraestructura las células mucosas presentan escaso retículo endoplasmático rugoso. En la rata, la glándula submandibular es una glándula mixta y produce solo pequeñas cantidades de amilasa. En las paredes de los conductos intralobulillares y aun entre las células acinares de ratas adultas suelen localizarse grandes células eosinófilas, cuyo citoplasma está lleno de mitocondrias alteradas. Son diferentes a todos los tipos celulares glandulares y se les denomina oncocitos. Aparecen aislados o formando acúmulos pequeños y su cantidad se incrementa con la edad.<sup>22</sup>

La pared de los conductos intercalares son los primeros que se originan de cada adenómero. Poseen un calibre muy pequeño y se encuentra comprimidos por unidades secretoras. La pared de estos conductos está formada por una sola capa de células cubicas rodeadas por células miopetileliales localizadas entre la lámina basal y epitelio. Los conductos intercalares se unen a la parte secretora con el conducto granular que solamente existe en la glándula submandibular de las ratas, el epitelio de los conductos granulares es columnar.

Los conductos estriados se originan de la unión de dos o más conductos intercalares de mayor diámetro y está revestido por una hilera de células

epiteliales cilíndricas con citoplasma acidófilo y núcleos esféricos de localización central. Se denominan estriados por que se distingue una serie de estriaciones perpendiculares a la superficie basal de las células altas. Estos conductos entran en los conductos excretores y se unen para formar un conducto excretor principal.

El conducto principal de la glándula está compuesto por varios tipos de células como las células claras, oscuras y basales todas cuentan con membrana basal. Las células más prominentes en el revestimiento del conducto excretor de la glándula son células claras. El conducto excretor a medida que se acerca a la apertura de la desembocadura en la cavidad bucal se va transformando de epitelio columnar estratificado, a epitelio plano estratificado. El conducto excretor y el estriado también participan en el transporte activo y pasivo de sodio y potasio en la saliva.<sup>22, 23, 24, 45</sup>

Los vasos sanguíneos se ramifican en el tejido conjuntivo intralobular, estos siguen el camino de los conductos y una red capilar provee a los túbulos y alvéolos con sangre.<sup>13</sup>

La glándula sublingual está considerada como una glándula accesoria de la glándula submandibular (fig. 2-3). En las ratas está compuesta usualmente por un lóbulo dividido internamente en pequeños lóbulos septados por tejido conjuntivo. Su principal conducto excretor está delimitado por epitelio estratificado columnar, el cual tiene una trayectoria paralela con el conducto de la glándula submaxilar, en la apertura hay una separación y en el cierre una proximidad. Los conductos intralobulares son túbulos estriados y están delimitados por epitelio en forma de cruz. Estos se encuentran intercalados en tamaño cortos y largos además de encontrarse delimitados por células epiteliales cuboidales, en las células mucoides son constituyentes de los alvéolos los cuales poseen un citoplasma claro y altamente basófilo pudiéndose observar de un color rojo púrpura cuando se tiñen con mucicarmina de Mayer.<sup>46, 47</sup>

## GLÁNDULAS SALIVALES DEL HOMBRE EN ESTADO NORMAL.

Las glándulas salivales pueden clasificarse según su tamaño (mayores y menores) y por su secreción (mucosas, serosas, y mixtas) los tres pares de glándulas mayores son las parótidas, las submandibulares y las sublinguales, las numerosas glándulas salivales menores se encuentran dispersas por toda la mucosa bucal distribuyéndose como glándulas labiales, bucales, palatolinguales, palatinas y linguales.<sup>48</sup>

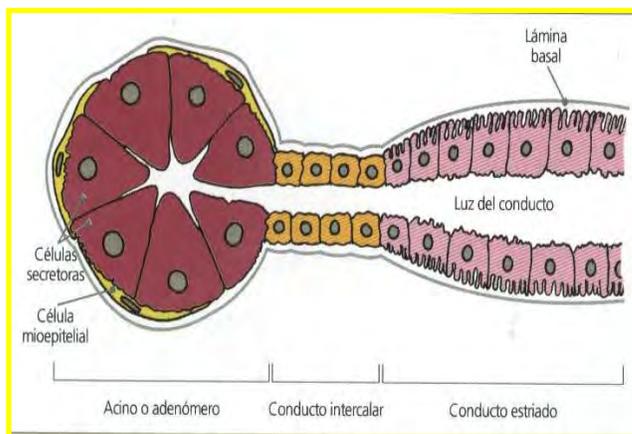


Fig. 4 Esquema de los elementos secretores de la glándula salival, las células mucosas y del parénquima son las responsables de la secreción salival. (Tomado de: Gómez de Ferraris, Histología y embriología bucodental).

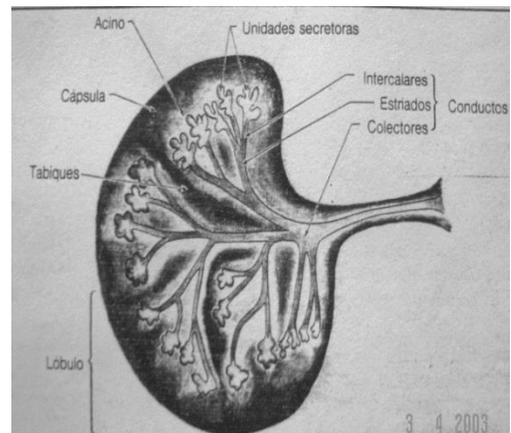


Fig.5 Organización general de una glándula salival. Desde la cápsula que rodea y protege a la glándula surgen tabiques que la subdividen en lóbulos. (Tomado de: Vázquez RL. Efectos de los solventes orgánicos etilén glicol y metil celosolve en glándulas salivales de un modelo experimental.

Las glándulas salivales son glándulas exocrinas, merocrinas, tubuloacinares y compuestas, sus conductos excretorios desembocan en la cavidad bucal. El término compuestas se refiere al hecho de que una glándula salival tiene más de un túbulo que acaban en el conducto principal denominado tubuloacinar el cual hace referencia a la morfología de las células secretoras. Merócrino indica que solo se libera la secreción de la célula y exócrino describe la glándula cuya secreción se vierte hacia una superficie libre o una cavidad. (Fig. 4– 5)

La saliva está formada por la mezcla de las secreciones de todas las glándulas salivales y pueden alcanzar un volumen de 1000 mL. en 24 horas. Es un líquido acuoso diluido. Que desempeña varias funciones, es un ultrafiltrado de la sangre, una de sus funciones es de humedecer de manera constante la cavidad bucal y ayudar a limpiarla de restos alimenticios que de otra manera constituirían un medio de cultivo para el desarrollo de colonias bacterianas.<sup>11, 49, 50, 51</sup>

La saliva contiene amilasa y maltasa las cuales son dos enzimas que inician la digestión de algunos carbohidratos, así como la lisozima y algo de RNAsa y DNAsa, que forman parte del sistema antibacteriano bucal. Así mismo, posee macromoléculas que realizan diferentes funciones importantes. Pero su función principal es la lubricación durante la masticación, la deglución y el habla, la saliva solubiliza las distintas sustancias lo cual permite que puedan ser saboreadas, de igual manera ejerce una acción protectora manteniendo húmeda la mucosa y permitiendo la limitación de la actividad bacteriana ya que impide la agregación de microorganismos. Esta contiene minerales y actúa como tapón ayudando a mantener la integridad del esmalte dental, e influyendo en la vascularización local y en el equilibrio hidroelectrolítico gracias a la renina y tonina.<sup>52, 13</sup>

La glándula submandibular produce el factor de crecimiento epidérmico (EGF) y el factor de crecimiento nervioso, el primero de los cuales interviene en la cicatrización de las heridas, actúa en las células plasmáticas facilitando la producción de IgAs secretadas por las glándulas salivales formando así parte de un amplio sistema inmunitario mucoso que abarca al tejido linfoide intestinal y bronquial. La saliva contiene una enzima que fragmenta los carbohidratos llamada amilasa a si mismo contiene sustancias de los grupos sanguíneos y puede participar en el equilibrio hídrico si el cuerpo se deshidrata. Reduciendo la salivación lo que se traduce en sequedad de boca (xerostomía o hiposalivacion) impulsando al individuo a beber.<sup>53, 54, 55</sup>

Las glándulas salivales están formadas por dos elementos principales, el tejido glandular secretorio (parénquima) y el tejido conjuntivo de sostén (estroma).

Durante todo el día el nivel de la secreción es bajo sobre todo en las glándulas menores aunque se producen grandes adiciones periódicas procedentes de las glándulas mayores.

Cada día se secretan alrededor de 1000 mL de saliva de la que un 90% proviene de las glándulas salivales mayores y el restante se compone de la producción de las glándulas salivales menores y el líquido gingival que contribuye en muy escasa medida al conjunto de la saliva.

#### 4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En estudios previos se ha demostrado que las alteraciones con estos productos son de carácter teratogénico, lo que lleva a correlacionarlo directamente con el síndrome de Saavedra o con el síndrome del feto alcoholizado, los cuales presentan similitudes entre sí como hipertelorismo, puente nasal ancho, macroglosia aparente, hipoplasia de maxilares, agenesia glandular, aunado a xerostomía, así como afecciones en otros órganos en los cuales se reportan en la literatura además de trastornos neurológicos como lo son la acumulación de cristales de oxalato de calcio causadas por la exposición a estos productos durante las jornadas laborales y sin protección alguna como guantes, mascarillas, entre otros. Todos estamos expuestos a un sinnúmero de productos que tienen entre sus componentes solventes orgánicos como son perfumes: goma de mascar, suplementos alimenticios, cosméticos y en anticongelantes. Por lo que hoy en día son considerados como **FACTORES DE RIESGO LABORAL** y en menor grado de riesgo domestico no obstante no se han identificado o reportado cuales son los daños orgánicos a nivel glandular.

## **5. JUSTIFICACIÓN**

Es necesario conocer cuáles son los efectos en las glándulas salivales de modelos experimentales ocasionados por la mezcla de los solventes Etilen glicol y Metil celosolve a diferentes concentraciones para poder reconocer los signos o síntomas clínicos o los daños estructurales de las glándulas submandibulares a los que la población humana afectan y que presentan alteraciones de carácter irreversible debido a que las glándulas son de vital importancia ya que liberan saliva que sirve para humedecer la mucosa bucal y los alimentos; lubricar y facilitar la masticación, deglución y fonación; participar en el ajuste del pH del aparato digestivo, Ayudar a disolver y degustar los alimentos. Con ello podremos explorar nuevas alternativas de tratamientos acordes con la etiología, así como poder descartar diferentes tipos de síndromes que presentan estas características.

## **6. OBJETIVO GENERAL.**

Determinar los efectos y la magnitud del daño teratogenico a las glándulas submandibulares en un modelo experimental animal al administrar por vía intraperitoneal los solventes etilén glicol y metil celosolve en concentraciones del 5% y 10%; a través de la evaluación microscópica y poder tomar las debidas precauciones en el uso de estos solventes.

## **7. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- a) Identificar histológicamente si hay daño teratogénico en las glándulas submandibulares.
- b) Determinar si el tipo de daño es en los grupos experimentales con mezclas al 5 y 10%.

- c) Determinar la magnitud del daño en las glándulas submandibulares en leve, moderado y severa con base a la dosis del 5 ó 10% de los solventes orgánicos administrados por vía intraperitoneal.

## 8. HIPÓTESIS

El efecto teratogénico y la magnitud del daño ocasionado por la mezcla de los solventes orgánicos Etilén Glicol y Metil Celosolve administrada por vía intraperitoneal en dosis de 5mL diarios durante 19 días en concentraciones a 5% Y 10% al modelo experimental ocasionará daño morfo-estructural del parénquima, estroma, acinos células mioepiteliales y conductos.

Nota: es importante aclarar que la fase experimental se elaboró bajo la siguiente metodología y que en el presente estudio solo se realizó el estudio histopatológico para efectuar su comparación.

## 9. MATERIALES Y MÉTODOS

Tipo de estudio: Experimental, comparativo y transversal.

Para la realización del presente estudio se manejaron 15 ratas hembras adultas, cepa Wistar, distribuidas en 3 grupos de estudio con 5 ratas cada uno, se les administro la mezcla de los solventes etilén glicol y metil celosolve en una relación 1:1, a concentraciones de 5% y 10% por vía intraperitoneal a una dosis de 5mL diarios. El grupo control no recibió ninguna manipulación o sustancia solo se les proporcionó alimento y agua “*ad libitum*”.

Las ratas se alojaron en cajas de acrílico, colocando 5 ratas hembras con un macho para su apareamiento, posteriormente se determinó por la presencia del tapón vaginal, si en verdad estaban preñadas. Por lo cual se esperaba obtener entre 15 y 17 fetos vivos por rata.

Las ratas madres fueron sacrificadas a los 19 días de gestación, se les practico cesárea para obtener los fetos y estos se fijaron en solución acuosa de formalina al 10% para su preparación y observación de las glándulas al microscopio fotónico, se eliminaron los fetos no viables.

Grupos de estudio, distribución:

**Grupo control.** No recibió manipulación ni solvente alguno.

**Grupo experimental 1.** Mezcla de etilén glicol y metil celosolve al 5% en una relación de 1:1, administrada por vía intraperitoneal.

**Grupo experimental 2.** Mezcla de etilen glicol y metil celosolve al 10% en una relación de 1:1, administrada por vía intraperitoneal.

### **Estudio histopatológico**

Los productos previamente fijados, se procesaron en forma automatizada en un histokinette (deshidratación, clarificación, emulsificación y embebido en parafina), inclusión y cortes seriados a 3  $\mu\text{m}$  de espesor, para ser teñidos con Hematoxilina y Eosina y PAS, posteriormente fueron montados para su observación al microscopio fotónico.

### **Observación microscópica.**

Las muestras se observaron en un microscopio Carl Zeiss Standard 25 ICS. Se observaron a aumentos de 20X y 40X y se tomaron fotomicrográficas de los cortes.

Los cortes fueron evaluados por el tesista y un Patólogo Bucal. En los cortes se observó glándula salival submandibular, las cuales fueron comparadas con estructuras normales de los grupos de control.

El estudio histopatológico fue descriptivo por lo que el análisis estadístico es de tipo descriptivo.

VARIABLE	TIPO	DEFINICION OPERACIONAL
<b>EFFECTOS TERATOGENICOS EN FETOS VIVOS</b>	cualitativa	daño en la arquitectura glandular, tanto en las estructuras ductales como en los acinos, así como agenesia glandular , cariolisis y cariorrexis
<b>MAGNITUD DEL DAÑO AL TEJIDO GLANDULAR</b>	cuantitativa	Se considera diferencia de daño en magnitud dependiendo la concentración : 5% daño leve a moderado, 10% daño severo.

**Cariorrexis:** En esta etapa el núcleo aumenta su tamaño, la cromatina comienza a dispersarse, agrupándose alrededor de la membrana nuclear. Esta última presenta algunas zonas de solución de continuidad (rexis), por los cuales empiezan a salir el material nuclear hacia el citoplasma. La cariorrexis es un fenómeno que sólo se observa en la necrosis, considerándose como patognomónico de esta.

**Cariolisis:** Es la última etapa y no necesariamente es propia de la necrosis, ya que es la vía final mediante la cual el núcleo desaparece paulatinamente en el citoplasma, observándose en ocasiones como una especie de fantasma nuclear, o bien simplemente desapareciendo. Es parte tanto de la necrosis como de la autólisis cadavérica.

**Picnosis:** Condensación del material del núcleo celular en forma de una masa sólida teñida de color oscuro en una célula moribunda.<sup>61</sup>

## **Variables dependientes**

Efectos teratogénicos en glándulas salivales de los fetos vivos.

Variable cuantitativa, tipo ordinal clasificando el daño en leve, moderado y severo.

## **Variables independientes**

Solventes orgánicos: Etilén glicol y metil celosolve a concentraciones de 5 y 10%

## **Criterios de inclusión**

Ratas hembras de la cepa wistar.

Ratas preñadas con 19 días de gestación

Fetos vivos.

## **Criterios de exclusión.**

Ratas que manifestaron alguna enfermedad durante el periodo de observación.

Ratas no preñadas o que no cumplieron con los 19 días de gestación.

Ratas cuyos productos estuvieron muertos al momento de la cesárea.

Reabsorciones (no desarrollo embrionario).

## 10. RESULTADOS

### 10.1. Grupo control

**Tinción con hematoxilina y eosina.** Los cortes histológicos de la glándula submandibular revelaron la presencia de acinos glandulares formados por células piramidales de citoplasma basófilo, la luz de los conductos intercalares amplia, visible y bien delimitada por células cúbicas bien organizadas, de núcleos centrales. Las células acinares y ductales intercalares se encontraron rodeados por células mioepiteliales de forma fusiforme, delimitados por una membrana basal. Los conductos estriados delimitados por células de tipo columnar con abundante citoplasma eosinófilo y núcleos orientados basalmente, con estrías en la porción basal. El estroma constituido por abundantes fibroblastos activos, fibras colágenas gruesas y delgadas, bien vascularizado con abundantes capilares y con terminaciones nerviosas adyacentes. (Figs. 6,7<sup>a</sup> y 7b)

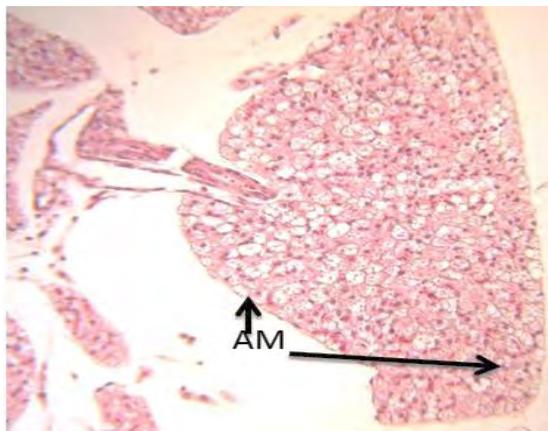


Fig. 6 Fotomicrografía de glándula submandibular teñido con HyE a 20x, en la cual se observan acinos mucosos (AM).

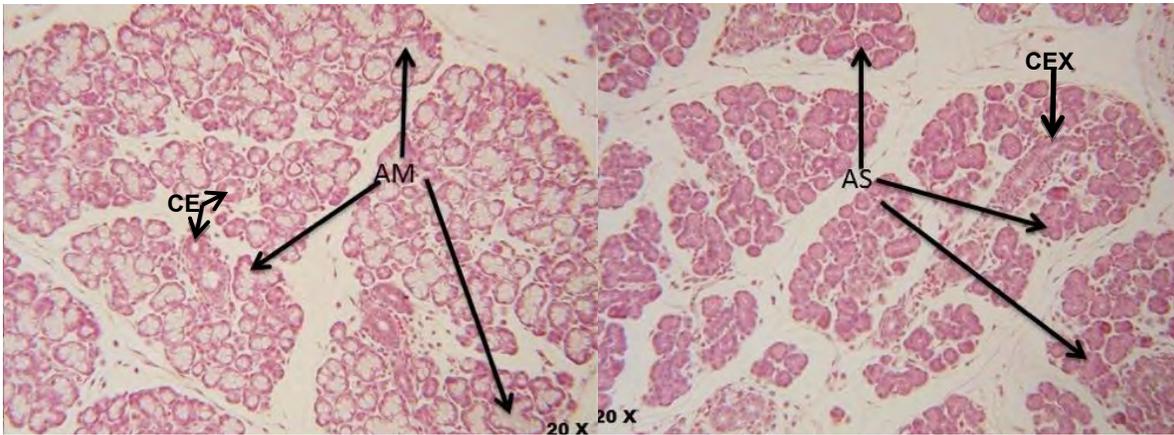


Fig. 7 Fotomicrografía de glándula submandibular teñida con H&E se puede observar su estructura y forma normal, sin cambios en su arquitectura acinos mucosos (AM) acinos serosos (AS) y conductos estriados (CE) conductos excretores (CEX).

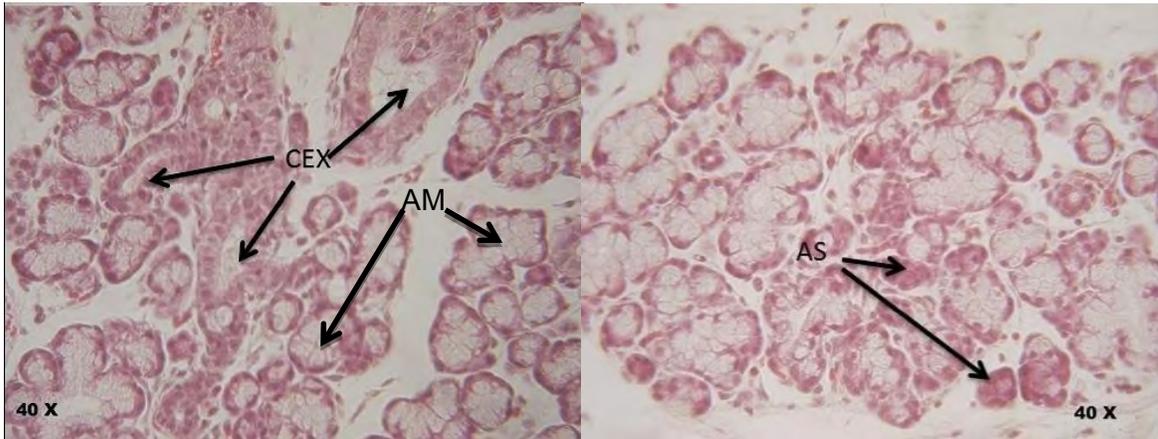


Fig. 8 Grupo control. Fotomicrografía de glándula submandibular teñida con HyE, en la cual se pueden observar acinos mucosos (AM) acinos serosos (AS), los conductos excretores (CEX). Arquitectónicamente bien formados.

La tinción con PAS permitió observar la membrana basal delimitando los acinos glandulares y los conductos intercalares, así como las características de las células miopiteliales. (figs. 9 y 10)

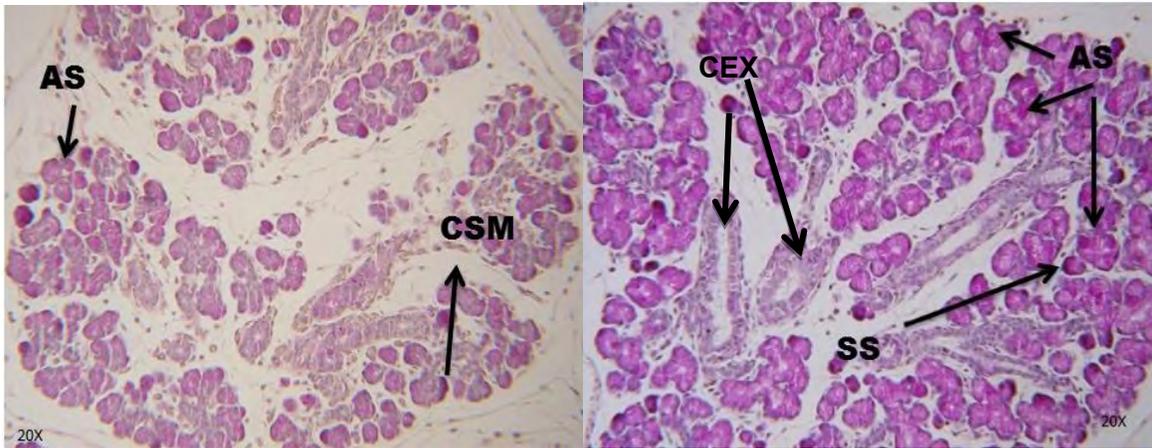


Fig. 9 Grupo control. Fotomicrografías de glándula submandibular teñidas con PAS. En el cual se observan acinos mucosos PAS positivos (AM). Conductos excretores (CEX), semilunas serosas (SS) PAS negativas.

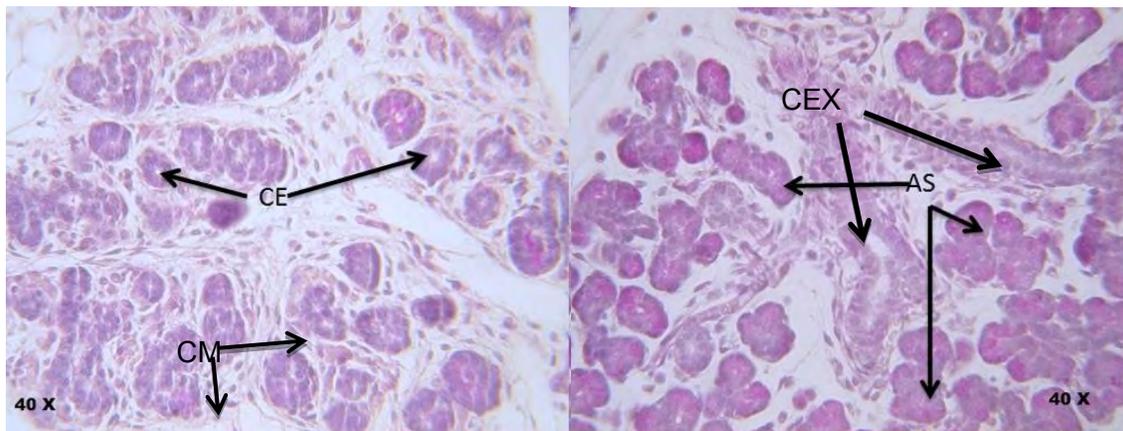


Fig. 10 Grupo control. Fotomicrografía de glándula submandibular teñida con PAS, en el cual se observan acinos serosos (AS) y mucosos PAS positivos, conductos estriados (CE) conductos excretores (CEX) y células miopiteliales (CM), en un estroma fibroso denso.

## 11. GRUPOS EXPERIMENTALES

### 11.1. GRUPO EXPERIMENTAL CON MEZCLA AL 5% VIA INTRAPERITONEAL

En las glándulas sublinguales la observación microscópica reveló daños al tejido de tipo moderado, con daño en la arquitectura glandular, tanto en las estructuras ductales como en los acinos, estos últimos estuvieron compuestos en su mayoría por células amorfas de forma piramidal con citoplasma eosinófilo, los conductos intercalares con arquitectura dismórfica y estenosis de la luz, los conductos estriados disminuidos en tamaño, pérdida de las estrías, citoplasma eosinófilo, con aspecto granuloso, los núcleos prominentes. El estroma fue fibroso laxo con fibroblastos jóvenes, abundantes y vasos sanguíneos dilatados con estasis. (Figs. 11-13)

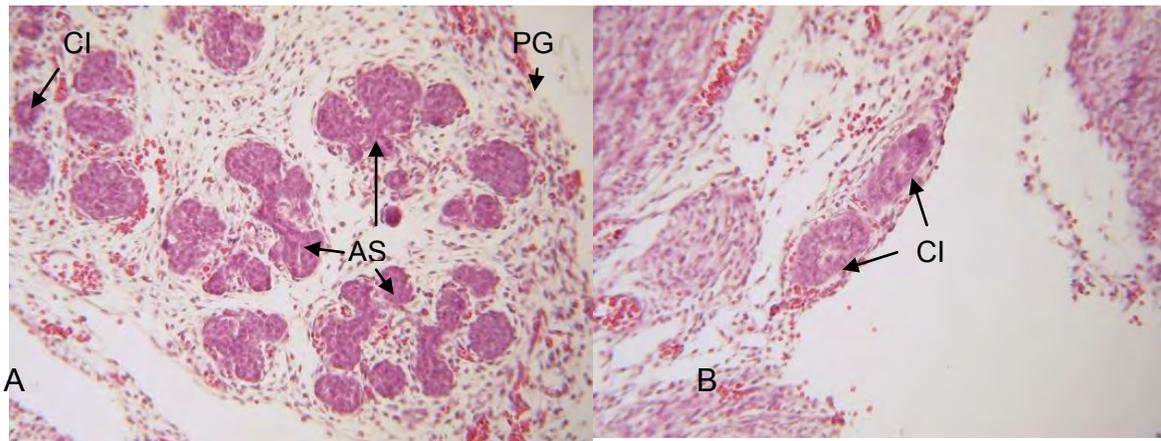


Fig. 11 Grupo experimental del 5%. Fotomicrografías a 20X con tinción de H&E. a) Se observa el parénquima glandular (PG) submandibular en donde se aprecia la pérdida de la arquitectura glandular semejando etapas tempranas de la biología del desarrollo glandular. Acinos serosos (AS) disminuidos en tamaño, menor cantidad de intercalares (CI) rodeados por fibras de colágenas y abundante infiltrado inflamatorio crónico, b) los conductos intercalares (CI) con falta de diferenciación celular, estenosis ductal, estroma fibroso denso hiper celular.

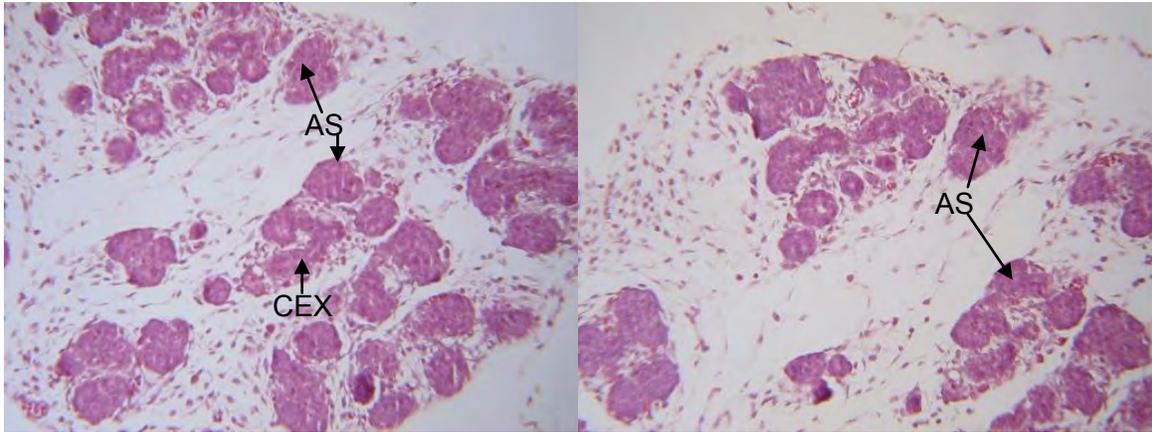


Fig.12 Grupo experimental al 5%. Fotomicrografía a 20x con tinción de HyE en la cual se observan mitosis, pérdida de la arquitectura glandular, estroma laxo, fibroblastos triangulares grandes. Los acinos serosos (AS) presentan núcleos con cariólisis y pérdida de la relación núcleo-citoplasma. Conductos excretorios (CEX) con estenosis, estroma laxo hiper celular

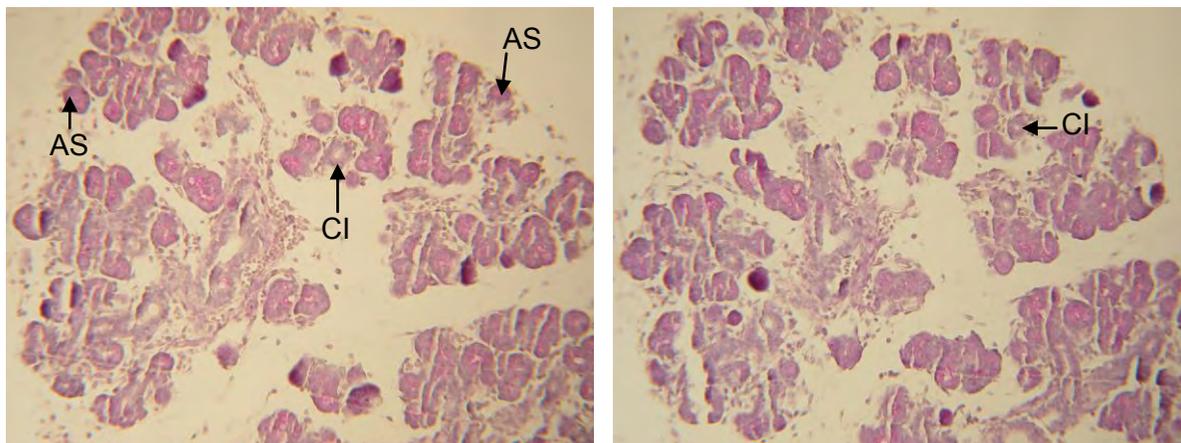


Fig. 13 Grupo experimental 5% fotomicrografía 20x con tinción de PAS en la cual se aprecia daño estructural en los acinos y células de conductos disminución en el número de lobulillos con pérdida de la arquitectura se observan conductos intercalares (CI) con falta de diferenciación en las células así como ausencia de luz de conducto irregular y disminuida.

## 11.2 GRUPO EXPERIMENTAL MEZCLA AL 10% VIA INTRAPERITONEAL

En las glándulas submandibulares se encontró una importante disminución de los acinos glandulares de secreción serosa en número y tamaño, así como los conductos estriados los cuales presentan células de aspecto tanto columnar como cuboidal lo que involucra cambios morfológicos por su aspecto y conformación. Los conductos intercalares se encontraron en pequeños grupos formados por células cubicas, con estenosis ductal, el grado de alteración morfológico en este grupo se considera severa, ya que en algunos casos las glándulas no se encontraron, lo que hace pensar en agenesia glandular, así como lisis celular.

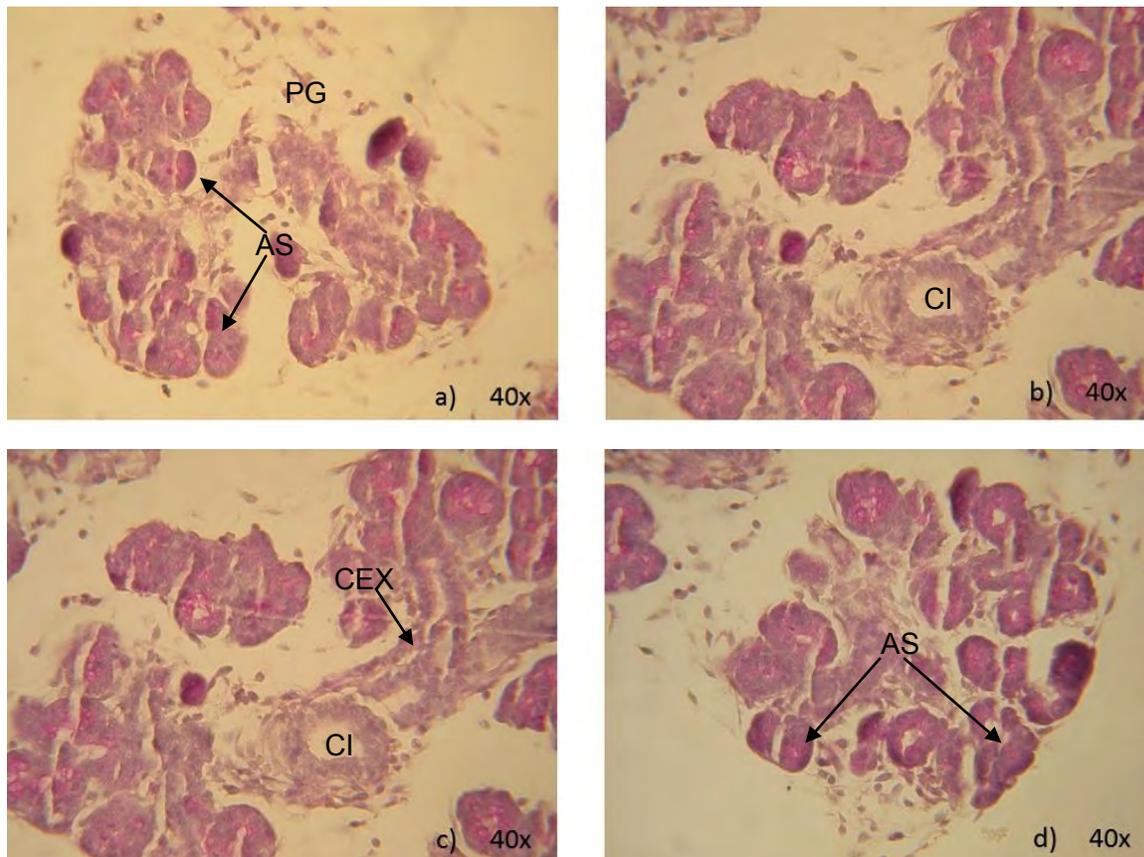


Fig. 14 Grupo experimental al 10%. Fotomicrografías a 40X con tinción de PAS positivo. a) se observa el parénquima glandular (PG) con pequeños grupos de acinos serosos (AS). b) se observan conductos intercalares (CI) con falta de diferenciación en las células así como ausencia de luz de conducto irregular y disminuida. C) se observan conductos excretores (CEX) e intercalares (CI) con necrosis celular, cariólisis y cariorrexis, estenosis de luz ductal. D) se observan cúmulos de acinos serosos (AS) sin diferenciación celular.

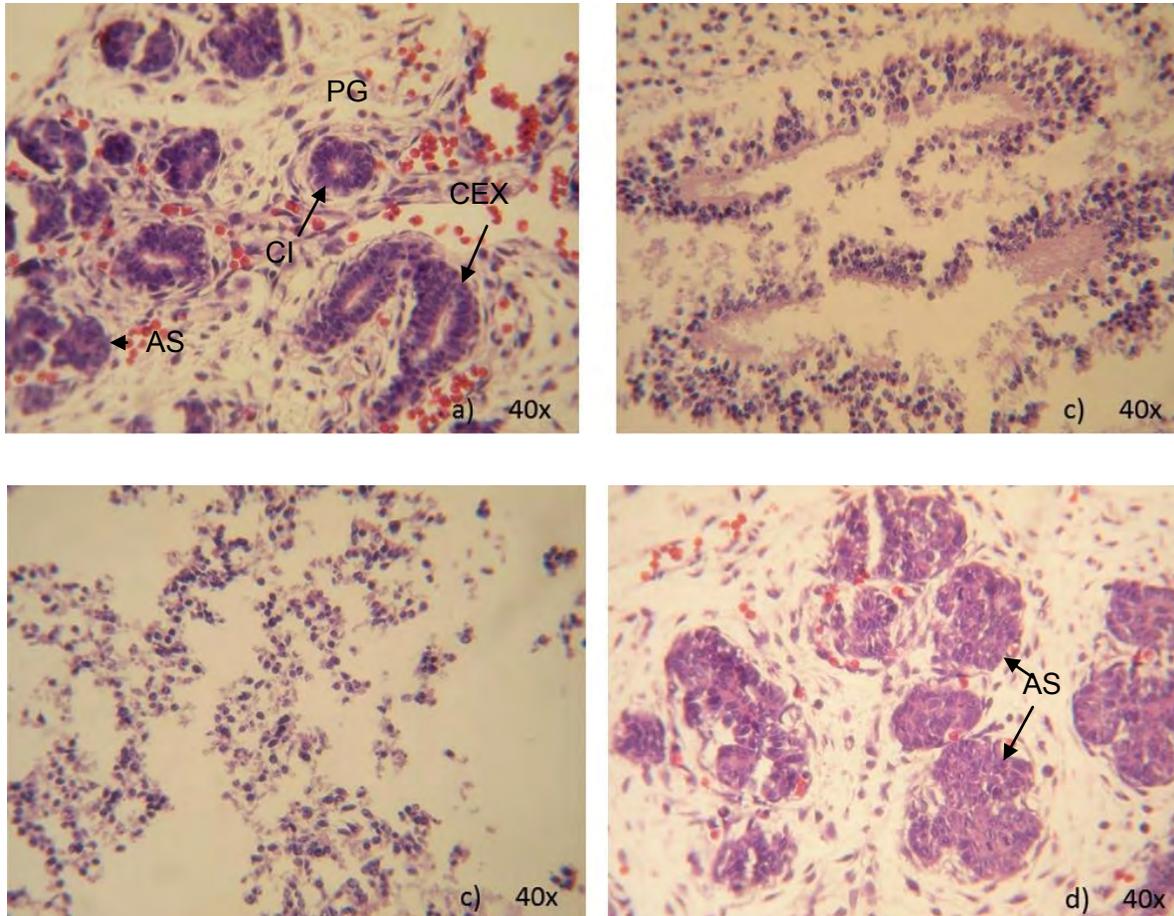


Fig.15 Grupo experimental al 10%. Fotomicrografías 40X con tinción HyE. A. Se observa el parénquima glandular (PG) con pérdida de los acinos mucosos, disminución de los acinos serosos(AS), pérdida de la arquitectura de los conductos excretores (CEX) como intercalares (CI) sin una correcta diferenciación. B, C. no se observa tejido glandular, el estroma es laxo, con infiltrado inflamatorio crónico, extravasación vascular. D. se observan acinos serosos(AS), con falta de diferenciación en las células, necrosis, cariolisis, cariorrhexis

### **Análisis descriptivo.**

Los resultados observados se describen en la tabla 1 y la comparación con el grupo control.

Tabla 1. Concentrado comparativo de resultados entre los grupos experimental y el grupo control.

	<b>Control</b>	<b>5%</b>	<b>10%</b>
<b>Parénquima glandular</b>	Constituido por adenómeros serosos, mucosos y mixtos sin anomalías en la arquitectura	Pérdida de la arquitectura glandular semejando etapas tempranas de la biología del desarrollo glandular.	Pérdida de los acinos mucosos, disminución de los acinos seroso, lisis glandular.
<b>Acino mucoso</b>	Lúmen glandular claro. Células de forma piramidal, con abundante citoplasma eosinófilo claro.	Células amorfas de forma piramidal y redondas con citoplasma eosinófilo, con necrosis nuclear.	Cariolisis y cariorexis
<b>Acino seroso</b>	Presencia de células epiteliales con forma piramidal, citoplasma denso rodeadas por membrana basal.	Cariolisis y pérdida de la relación núcleo-citoplasma	Disminución en número y tamaño. Cariolisis y cariorexis
<b>Células mioepiteliales</b>	Célula fusiforme, delimitados por una membrana basal.	Disminución en el tamaño y número.	Escasas
<b>Conducto intercalar</b>	Luz amplia, visible y bien delimitada por células cúbicas bien organizadas, con núcleos centrales.	Arquitectura dismórfica y estenosis ductal.	Falta de diferenciación de las células así como ausencia de luz de conducto, en algunos de forma irregular y disminuida.
<b>Conducto Estriado</b>	Delimitados por células de tipo columnar con abundante citoplasma eosinófilo y núcleos orientados basalmente, con estrías en la porción basal	Disminuidos en tamaño, pérdida de las estrías, citoplasma eosinófilo, con aspecto granuloso, núcleos prominentes.	Disminución de tamaño, células columnares y cuboidales, necrosis coagulativa. Cambios citomorfológicos y conformación.
<b>Estroma</b>	Construido por abundantes fibroblastos activos, fibras colágenas gruesas y delgadas, bien vascularizado con abundantes capilares y terminaciones nerviosas adyacentes	Fibroso laxo con fibroblastos jóvenes, abundantes, de aspecto triangular, vasos sanguíneos dilatados con estasis.	Laxo, con infiltrado inflamatorio crónico, extravasación vascular.

## 12. DISCUSIÓN.

Las glándulas salivales son un tejido importante para la salud y el buen funcionamiento del aparato gastrointestinal ya que la secreción vertida por ellas contiene diferentes proteínas y sustancias importantes para la digestión, así como participar en el desarrollo y reparación de los tejidos en la cavidad bucal. Entre estas proteínas encontramos los factores de crecimiento, importantes mitógenos que actúan durante el ciclo celular ocasionando la proliferación, apoptosis y reparación de tejidos<sup>8</sup>. Cuando un agente teratógeno actúa en el desarrollo de los tejidos se produce un cambio a nivel estructural en órganos como las glándulas salivales donde se encontraron alteraciones que se manifiestan como pérdida de la morfología celular tanto en los acinos mucosas, serosos y como en el desarrollo de los conductos estriados e intercalares, donde se encontró una aparente disminución de los acinos y de los conductos.<sup>56,57</sup>

Se ha demostrado que los solventes orgánicos etilen glicol y metil celosolve se encuentran en productos de uso cotidiano como tintes de cabello, anticongelantes, refrigerantes y en la elaboración de pistas de hielo en donde se utiliza de manera indiscriminada siendo manejados sin protecciones físicas por los empleados y desechados al medio ambiente.<sup>58, 59</sup> Cuando estas sustancias se encuentran en contacto con el hombre pueden llegar a afectar estructuras importantes que intervienen en el metabolismo de proteínas como el factor de crecimiento nervioso o de sus receptores, los cuales son necesarios para el desarrollo normal de las glándulas salivales y de otros tejidos que utilizan estos factores para su funcionamiento<sup>8, 60</sup>.

Esto se comprueba cuando en las técnicas de tinción de rutina se encuentran cambios de tipo estructural manifestados en la morfología celular en donde las concentraciones al 5% sobre los acinos serosos mucosos y mixtos causan una aparente disminución y en concentraciones de 10% la estructura celular se pierde en todos los tipos celulares, con falta de desarrollo en conductos estriados e intercalares así como en algunos casos agenesia glandular. Los cambios más

significativos se aprecian primeramente en la pérdida de la arquitectura de los acinos, estenosis ductal, necrosis glandular, pérdida de la relación núcleo citoplasma, en los grupos experimentales al 10% cariólisis y cariorrexis, esto tiene serias repercusiones en la formación y función glandular.

No hay que pasar por alto que la función de la saliva es básica en los procesos de la formación del bolo alimenticio y de la autólisis, esto en caso dado provocará el desarrollo de lesiones cariosas rampantes en caso de que un ser humano llegara a término, pero desafortunadamente estos teratógenos son embriotóxicos, en altas concentraciones provoca falta de desarrollo embrionario.

Por lo anterior es importante hacer consciencia del uso y abuso de cualquier agente teratogénico en mujeres embarazadas, sin importar la concentración estos tienen un efecto aditivo.

Durante el desarrollo del estudio se determinó que los fetos que fueron expuestos a dosis de solventes orgánicos etilen glicol y metil celosolve en diferentes concentraciones y administradas por vía intraperitoneal, hubo una falta de desarrollo glandular la cual se determinó por medio de la observación con microscopio fotonico en las muestras obtenidas de cortes histológicos que fueron teñidas con H y E, y PAS; dentro de las anomalías encontradas también encontramos que había una dehiscencia en la arquitectura celular glandular que se vio reflejada en los acinos glandulares mucosos, serosos y mixtos, en las células de aspecto piramidal y en las células que componen los conductos estriados e intercalares, determinando con esto que los solventes químicos causaron daño a nivel estructural y funcional de las glándulas salivales, teniendo en cuenta que el parénquima es de origen epitelial se puede decir que en este caso los solventes tienen una fuerte afectación en este tejido en tanto que el estroma no presentó cambios significativos en la magnitud del daño, por lo que es necesario tomar en cuenta y reflexionar en relación de cuales serán las consecuencia en la vida de un ser vivo si el feto llega a término y el tipo de calidad de vida que podrá tener.

### 13. CONCLUSIONES.

En base a nuestros resultados podemos concluir que

1. Los solventes son teratogénicos y afectan cualquier órgano el parénquima glandular.
2. Se apreció un incremento en la magnitud del daño al tejido glandular conforme la concentración de los solventes aumentaba.
3. Se observó estenosis ductal, pérdida de la arquitectura acinar en los grupos experimentales al 5% siendo la magnitud del daño moderado.
4. Se apreció cariólisis y cariorrexis en los acinos mucosos y serosos del grupo experimental al 10%, correspondiendo a un daño severo.
5. Agenesia glandular a concentraciones al 10% presentando daño severo.
6. Estroma fibroso laxo hiper celular sin daño a leve.
7. Estasis vascular y extravasación correspondiente a un daño moderado.

## 14 BIBLIOGRAFÍA

---

<sup>1</sup> Sigma- Aldrich. 2006 hoja de datos de seguridad 293237 ethylen glicol, 99+%versión 1.10.

<sup>2</sup> Church AS, Witting MD 1997. Laboratory testing in ethanol, methanol, ethylene glycol and isopropanol toxicities. J Emerg Med ; 15:687-92

<sup>3</sup> Burkhardt k. 1997. Methanol and ethylene glycol toxicity. J oxicol Clin toxicol; 35: 149-50

<sup>4</sup> Davis DB, Bramwell KJ, Hamilton RS, Williams SR. 1997. Ethylene glycol poisoning: case report of a record-high level and review. Jemerg Med; 15:653-67.

<sup>5</sup> Browning RG, Curry SC: Clinical toxicology of the ethylene glycol monoalkyl ethers. Hum exp toxicol 1994;13:325-35

<sup>6</sup> Sigma- Aldrich. 2006 hoja de datos de seguridad 293237 ethylen glicol, 99+%versión 1.10.

<sup>7</sup> Church AS, Witting MD 1997. Laboratory testing in ethanol, methanol, ethylene glycol and isopropanol toxicities. J Emerg Med ; 15:687-92

<sup>8</sup> Burkhardt k. 1997. Methanol and ethylene glycol toxicity. J oxicol Clin toxicol; 35: 149-50

<sup>9</sup> Davis DB, Bramwell KJ, Hamilton RS, Williams SR. 1997. Ethylene glycol poisoning: case report of a record-high level and review. Jemerg Med; 15:653-67.

---

<sup>10</sup> Browning RG, Curry SC: Clinical toxicology of the ethylene glycol monoalkyl ethers. Hum exp toxicol 1994;13:325-35

<sup>11</sup> Sigma- Aldrich. 2006 hoja de datos de seguridad 293237 ethylen glicol, 99+%versión 1.10.

<sup>12</sup> Church AS, Witting MD 1997. Laboratory testing in ethanol, methanol, ethylene glycol and isopropanol toxicities. J Emerg Med ; 15:687-92

<sup>13</sup> Burkhardt k. 1997. Methanol and ethylene glycol toxicity. J oxicol Clin toxicol; 35: 149-50

<sup>14</sup> Davis DB, Bramwell KJ, Hamilton RS, Williams SR. 1997. Ethylene glycol poisoning: case report of a record-high level and review. Jemerg Med; 15:653-67.

<sup>15</sup> Browning RG, Curry SC: Clinical toxicology of the ethylene glycol monoalkyl ethers. Hum exp toxicol 1994;13:325-35

<sup>16</sup> Sigma- Aldrich. 2006 hoja de datos de seguridad 293237 ethylen glicol, 99+%versión 1.10.

<sup>17</sup> Church AS, Witting MD 1997. Laboratory testing in ethanol, methanol, ethylene glycol and isopropanol toxicities. J Emerg Med ; 15:687-92

<sup>18</sup> Burkhardt k. 1997. Methanol and ethylene glycol toxicity. J oxicol Clin toxicol; 35: 149-50

<sup>19</sup> Davis DB, Bramwell KJ, Hamilton RS, Williams SR. 1997. Ethylene glycol poisoning: case report of a record-high level and review. Jemerg Med; 15:653-67.

---

<sup>20</sup> Browning RG, Curry SC: Clinical toxicology of the ethylene glycol monoalkyl ethers. *Hum exp toxicol* 1994;13:325-35

<sup>21</sup> Sigma- Aldrich. 2006 hoja de datos de seguridad 293237 ethylen glicol, 99+%versión 1.10.

<sup>22</sup> Church AS, Witting MD 1997. Laboratory testing in ethanol, methanol, ethylene glycol and isopropanol toxicities. *J Emerg Med* ; 15:687-92

<sup>23</sup> Burkhart k. 1997. Methanol and ethylene glycol toxicity. *J oxicol Clin toxicol*; 35: 149-50

<sup>24</sup> Davis DB, Bramwell KJ, Hamilton RS, Williams SR. 1997. Ethylene glycol poisoning: case report of a record-high level and review. *Jemerg Med*; 15:653-67.

<sup>25</sup> Browning RG, Curry SC: Clinical toxicology of the ethylene glycol monoalkyl ethers. *Hum exp toxicol* 1994;13:325-35

<sup>26</sup> Elert, Glenn. «Viscosity». *The Physics Hypertextbook*. Retrieved September 21, 2008..

<sup>27</sup> Dean, Jhon A. *Lange's Handbook of Chemistry*, 11th Ed. New York: McGraw-Hill; 1967 1669-1674

<sup>28</sup> Saavedra Ontiveros D, Arteaga SM. Contaminacion industrial con solventes organicos como causa de teratogenesis. *Salud Publica Bucal de Mexico*; 1996, 3-12.

---

<sup>29</sup> Sigma- Aldrich. 2006 hoja de datos de seguridad 270482 2 methoxyethanol, 99.9 %versión 1.8.

<sup>30</sup> Ganong WF. Fisiología Médica, 23<sup>a</sup> ed. México: Manual Moderno; 2010.

<sup>31</sup> Guyton AC. Tratado de Fisiología Medica, 11<sup>a</sup>.ed. Madrid: Ed. Elsevier; 2006.

<sup>32</sup> Ten Cate AR. Oral histology. Development, structure and function. 3<sup>a</sup> ed. St. Louis: Ed. Mosby; 1989, 452.

<sup>33</sup> Martínez-Madrigal F, Micheau C. Histology of the major glands. Am J Surg Pathol; 1989, 13 (10), 879-899.

<sup>34</sup> Mandel ID, Wotman . (1976). The Salivary secretions in health and disease. Oral surg Rev; 1976 (8) 25-47.

<sup>35</sup> Garret JR, Emmelin N. Activities of salivary myoepithelial cells. A review. Medical Biology; 1979 (57) 1-28.

<sup>36</sup> Horst Erich Kôning, Veterinary anatomy of domestic mammals textbook and colour atlas, Hans-Georg Liebich, 3<sup>rd</sup> Ed. New York: editorial Schattauer.

<sup>37</sup> Done, Stanley H. , Goody P.C., Evans S.A, Stickland N.C., Atlas en color de anatomía veterinaria El perro y el gato. 2<sup>da</sup> Barcelona, España: Ed. El servier

<sup>38</sup> Gómez de Ferraris ME, Campos Muñoz A. Histología, Embriología e Ingeniería tisular bucodental. 3<sup>a</sup> ed. Buenos Aires: Ed. Panamericana; 2009.

---

<sup>39</sup> Velayos JL, Santana HD. Anatomía de la cabeza con enfoque odontoestomatológico. 3ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2001.

<sup>40</sup> Baker HJ, Lindsey JR, Weisbroth SH. The laboratory rat volume I. American College of Laboratory Animal Medicine Series. San Diego, New York 1980.

<sup>41</sup> Chiasson , R. Laboratory anatomy of the white rat. Mc Graw Hill. 1994. 5º edición.

<sup>42</sup> Borman. E. pathology of the Fischer rat reference and atlas. San Diego. Academic press, INC. 1990

<sup>43</sup> Tucker, AS; Salivary gland development, Semin Cell Dev Biol (2007), doi.10.1016/j.semcdb.2007.01.006

<sup>44</sup> Patel, VN; Rebutini, IT; Hoffman,MP. Salivary gland branching morphogenesis. Journal compilation. International Society of Differentiation 2006; 74:349-364

<sup>45</sup> Hebel R; Strong M. Anatomy and Embrilogy of the Laboratory Rat. Federal Republic of Germany. BioMed Verlag.1986.

<sup>46</sup> Warren F; Homberger G. Anatomy and dissection of the rat. New York. Freeman and Company 1990. 5º edición.

<sup>47</sup> Banks, J. Histología veterinaria aplicada. Manual moderno. 1996 2º edición.

<sup>48</sup> Moore KL, Dalley AF. Anatomía con orientación clínica. 4ª ed. España: Editorial Médica Panamericana; 2002.

- 
- <sup>49</sup> - Negroni M. Microbiología estomatológica. 2ª edición, México, Editorial Panamericana, 2009.
- <sup>50</sup> Avery, James K y Chiego. Daniel J. Principios de histología y embriología bucal con orientación clínica. Editor El sevier España, 2007.
- <sup>51</sup> Carranza F. Periodoncia: patología y diagnóstico de enfermedad periodontal. Editorial Mundi.
- <sup>52</sup> Gal Iglesias, Beatriz et al. Bases de la fisiología 2a ED. Editorial Tebar, 2007.
- <sup>53</sup> Vázquez RL. Efectos de los solventes orgánicos etilen glicol y metil celosolve en glándulas salivales de un modelo experimental. México D.F. Tesis. F.O.-UNAM. 2003.
- <sup>54</sup> Cohen, R.E; Aguirre, A.; Neiders, M.E.; Levine, M.J.; Jones, P.C.; Reddy, M.S. and Haar, J.G. (1990). Immunohistochemistry of high molecular- weight human salivary mucin. Arch Oral Biol. 35 (2).
- <sup>55</sup> Tabak, L.A. (1991). Genetic control of salivary main formation. Edited by Ferguson D.B. : Aspect of oral Molecular Biology front Oral physol Basel, Karger, vol8.
- <sup>56</sup> Piedras CS. Manifestaciones clínicas del síndrome de etilen glicol y metil celosolve (Síndrome de Saavedra). México, D.F. Tesis. F.O.- UNAM ., 2003

---

<sup>57</sup> Constantino CA. 2008. Estudio estructural y ultraestructural del epitelio interno en el germen dental de ratas expuestas a etilen glicol y metil celosolve. Tesis. Facultad de Odontología.- UNAM.

<sup>58</sup> Thomas JA, DeSesson JM 2004. NTP-CERHR. Expert panel report on the reproductive and developmental toxicity of the ethylene glycol. *Reprod Toxicol*; 18:457-532.

<sup>59</sup> Enciclopedia de la salud y seguridad en el trabajo. Disponible en [http://www.mtas.es.insht/EncOIT/pdf/tomo4/104\\_06.pdf](http://www.mtas.es.insht/EncOIT/pdf/tomo4/104_06.pdf).

<sup>60</sup> Martínez HL- efectos de los solventes orgánicos en el cartílago, hueso, músculo esquelético, hígado, riñón en modelos experimentales. México D.F. Tesis. F.O. - UNAM. 2003.

<sup>61</sup> Cotran; Kumar, Collins. *Robbins Pathologic Basis of Disease*. Philadelphia: W.B Saunders Company.