



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**CARCINOMA ADENOIDEO QUÍSTICO DE GLÁNDULAS
SALIVALES.**

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N A D E N T I S T A

P R E S E N T A:

ROCÍO LEÑER JIMÉNEZ

TUTOR: Esp. GERMÁN MALANCHE ABDALÁ

ASESORES: Mtro. FRANCISCO GERMÁN VILLANUEVA
SÁNCHEZ



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.



Agradezco a mi dos madres: **Alma Xóchitl Jiménez Burgos y Juana María Burgos Enríquez**, por darme todo el apoyo, cariño y cuidados que me han brindado a lo largo de toda mi vida y que hoy por hoy soy lo que soy gracias a ustedes.

A mi padre **José Manuel Leñer Cázares** por apoyarme día con día y por los sacrificios que has hecho por mí; no tengo otra manera de demostrarte más que los logros que he obtenido a lo largo de mi formación académica.

Para mi hermana Abigaíl porque a pesar de todo cuento y contaré contigo, has sido una persona especial en mi vida, y que sin duda me has dado muchas lecciones de vida.

A todos mis familiares, gracias por toda la confianza y apoyo que me brindaron durante esta etapa más importante de mi vida. Y aunque algunos ya no se encuentran en esta vida, se que siempre conté con su comprensión.

A mi tutor el Dr. Germán Malanche Abdalá por aceptar trabajar conmigo y formar parte de este proyecto, por su confianza, orientarme y acercarme a otras personas para concretar este trabajo.

A mi asesor el Mto. Francisco Germán Villanueva Sánchez por las atenciones y orientaciones de este trabajo.

Para mis amigas de la Facultad, gracias Daniela por todo lo que vivimos a lo largo de la carrera porque sé que cuento contigo al igual que siempre contarás conmigo, Gabriela, Andrea y Araceli gracias por todas las experiencias y su buena amistad.

Gracias al Mto. Daniel Quezada por proporcionarme información que sin duda alguna fue muy valiosa y apreciada.



CARCINOMA ADENOIDEO QUISTICO DE GLÁNDULAS SALIVALES.



Gracias al Instituto Nacional de Cancerología y un agradecimiento en especial al Dr. Martin García Granados por permitirme la información y por estar observando su trabajo el cual lo aprecio.

A la Dra. Luz del Carmen González García muchas gracias por sus aportaciones y su compromiso a la enseñanza.

Por siempre mi eterno agradecimiento a la Universidad Nacional Autónoma de México por todas las posibilidades que me ha brindado y por tener la oportunidad de haber concluido mi carrera.



ÍNDICE

INTRODUCCIÓN

1. ANATOMÍA DE LAS GLÁNDULAS SALIVALES.....	7
1.1 Glándulas Mayores.....	7
1.1.1 Glándula Parótida.....	7
1.1.2 Glándula submandibular.....	10
1.1.3 Glándula sublingual.....	14
1.2 Glándulas menores.....	15
1.2.1 Glándulas labiales.....	16
1.2.2 Glándulas genianas.....	17
1.2.3 Glándulas palatinas.....	17
1.2.4 Glándulas linguales.....	19
1.3 Inervación.....	22
1.4 Vascularización.....	25
2. HISTOLOGÍA.....	26
2.1 Parénquima	26
2.2 Sistema ductal.....	30
2.3 Estroma glandular.....	32
3. HISTOGÉNESIS.....	33
4. FISIOLÓGÍA DE LA SECRECIÓN SALIVAL.....	37
4.1 Composición orgánica e inorgánica.....	37
4.2 Funciones de la saliva.....	38
4.3 Formación de la saliva.....	40
5. LESIÓN CELULAR.....	43
5.1 Causas de la lesión celular.....	44
5.2 Necrosis.....	45



5.3 Apoptosis.....	46
5.3.1 Familia p53.....	50
6. DEFINICIÓN DE CÁNCER.....	52
6.1 Control del ciclo celular.....	53
6.2 Carcinogenia.....	54
6.3 Oncogenes.....	55
6.4 Angiogénesis tumoral.....	56
6.5 Invasión y metástasis.....	58
7. NEOPLASIAS.....	61
7.1 Neoplasias benignas.....	61
7.2 Neoplasias malignas.....	62
8. ANTECEDENTES HISTÓRICOS DEL CARCINOMA ADENOINDEO QUISTICO.....	63
9. CARCIONOMA ADENOIDEO QUISTICO.....	65
9.1 Definición.....	65
9.2 Epidemiología e incidencia.....	69
9.3 Características clínicas.....	71
9.4 Características histológicas.....	74
9.5 Métodos de diagnóstico y estudios auxiliares.....	78
9.6 Diagnóstico diferencial.....	90
9.7 Metástasis.....	91
9.8 Tratamiento y Pronóstico.....	93
10. CASO CLÍNICO.....	97
CONCLUSIONES.....	100
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	102
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS DE IMÁGENES.....	108



INTRODUCCIÓN

El presente trabajo es una revisión de la literatura reciente acerca de la complejidad del desarrollo del Carcinoma Adenoideo Quístico de glándulas salivales, neoplasia poco frecuente pero que a pesar de ello tiene un gran potencial de malignidad, la cual presenta metástasis tras la remoción de la neoplasia, esta neoplasia se presenta en las glándulas salivales mayores y menores, con predilección de glándulas menores.

El propósito es dar conocer el comportamiento a nivel clínico y microscópico que tiene esta neoplasia, el Cirujano Dentista de práctica general debe observar más allá de los tejidos de soporte del aparato masticatorio, y hacer un examen exhaustivo clínico haciendo hincapié en el cambio de volumen patológico de los tejidos duros y blandos, de esta manera saber y poder remitir a tiempo.

Hoy en día los casos de cáncer bucal han ido en aumento, y las neoplasias de glándulas salivales se caracterizan por tener un crecimiento lento y asintomáticos, son altamente agresivos, con gran potencial de malignidad. El cáncer se ha convertido en un problema de salud pública mundial ya que es una enfermedad relativamente “nueva” que ha empezado a incrementado a finales del siglo XX.



1. ANATOMÍA DE LAS GLÁNDULAS SALIVALES

Las glándulas salivales anatómicamente se dividen en mayores y menores, mientras que funcionalmente y dependiendo de su secreción se dividen en glándulas serosas, mucosas, seromucosas o mixtas.¹

1.1 Glándulas mayores

1.1.2 Glándula Parótida

Es la glándula de mayor tamaño, generalmente de coloración amarillenta, su peso oscila entre 15 y 30 g, de secreción serosa.¹

Se sitúa en la porción alta del cuello ubicada por detrás de la rama ascendente de la mandíbula, formando parte del espacio latero-faríngeo dentro del espacio pre-estíleo y se halla rodeada por una cápsula procedente de la fascia superficial denominada celda parotídea.¹

La celda parotídea presenta una morfología anfractuosa circunscrita, en su mayor parte, por una capa de tejido tenue. Se pueden diferenciar tres caras (externa, anterior y posterior) y dos límites (superior e inferior).

La cara externa, ligeramente convexa, está cubierta por los tegumentos, siendo la piel delgada y móvil, el contorno del orificio está constituido por delante por el borde posterior de la mandíbula dicho borde sube hacia la base del cráneo. El borde anterior es modificable con los movimientos de la masticación. Por detrás la cara externa está formada por el borde anterior de la apófisis mastoideas y del esternocleidomastoideo.^{1,2}

La cara posterior o mastoidea, es muy irregular y se relaciona con el conducto auditivo externo, con la punta de la apófisis mastoideas, envuelta por el músculo esternocleidomastoideo, con el vientre posterior del músculo digástrico, con la apófisis estiloides y el ramillete Riolano (estilohioideo, estilogloso, y estilofaríngeo).²



La cara anterior está excavada en canal vertical que se amolda a la convexidad del borde posterior de la rama ascendente de la mandíbula. Este borde grueso y redondeado, se dirige de arriba abajo y ligeramente de atrás adelante. Formada por el borde posterior de la rama ascendente de la mandíbula, acolchada por el masetero, por fuera y por el pterigoideo interno o medial, por dentro. Está en relación con los vasos sanguíneos maxilares internos que pasan de la región parotídea a la región pterigomaxilar, atravesando el ojal retrocondíleo de Juvara. En la mayoría de los casos, la cara anterior de la glándula envía a la cara externa del masetero una prolongación anterior voluminosa (prolongación geniana o maseterina). Esta invasión glandular de la región geniana acompaña al conducto Stenon y oculta su origen.¹

De las dos bases que presenta el compartimiento parotídeo (inferior y superior). La base inferior o cervical, también denominado polo inferior, confina con el comportamiento submaxilar y la región carotídea. Está separada de la submaxilar por la fuerte cintilla estilo-parótido-maxilar, mientras que nada la separa de la región carotídea, sino su cápsula propia y el tejido celular que la rodea. La base superior o temporal tiene la forma de un seno abierto, hacia abajo con dos vertientes, una posterior, representada por la parte inferior y anterior del conducto auditivo; y otra anterior, que comprende la parte posterior de la articulación temporomandibular.¹

La principal arteria que atraviesa la región parotídea es la carótida externa, penetrando en el compartimiento por la parte antero-interna, en la unión de su cuarto inferior con los tres cuartos superiores entre los músculos estilohideos y estilogloso. En un inicio la arteria corre entre la aponeurosis y la glándula, al llegar a la parte media de la glándula se introduce en su espesor llegando así al cuello del cóndilo siguiendo un trayecto mas o menos oblicuo de abajo arriba, de dentro afuera y un poco de adelante atrás.¹



Durante su trayecto intraparotídeo, la arteria carótida externa, emite sus ramas auricular posterior cuyo origen se sitúa en el espesor de la parótida, continuando con las dos ramas terminales de la carótida que son temporal superficial y maxilar interna para allí dirigirse la primera a la región temporal y la segunda a la fosa pterigomaxilar.^{1,2}

En un plano más anterior, se encuentra una gruesa vena, la yugular externa que nace a nivel, o un poco por debajo del cuello del cóndilo mandibular, resultando de la unión de las venas temporal superficial y maxilar interna. Poco antes de abandonar la glándula parótida, la vena yugular externa envía una anastomosis a la vena facial o a la yugular interna. Estas anastomosis, de direcciones unas veces horizontal y otra oblicua descendente, atraviesan el espesor de la glándula parotídea.¹

Situados en un plano más superficial se encuentran los nervios facial y auriculotemporal.²

El nervio facial, que sale del cráneo por el agujero estilomastoideo, enseguida penetra en el espesor de la parótida, dirigiéndose oblicuamente de atrás adelante, de dentro a fuera y un poco de arriba abajo. Este trayecto se aproxima poco a poco a la superficie externa de la glándula. Cuando llega al borde posterior de la rama mandibular o a veces antes este nervio se bifurca en dos ramas terminales, la rama temporo-facial y la rama cervico-facial. Esta bifurcación se efectúa en el espesor de la parótida.¹

La glándula parótida está vascularizada por la arteria carótida externa la cual se sitúa por debajo del vientre posterior del digástrico, y entre el músculo estilohioideo y el músculo estilogloso penetra en la glándula parótida para dividirse a través del cóndilo en sus ramas arteria temporal superficial y arteria maxilar interna. Las venas desembocan en la vena yugular externa por sus tributarias.¹

La glándula parótida secreta su contenido mediante el conducto de Stenon, en la cara interna de la mejilla a nivel del segundo molar superior.¹

Formado por la reunión de los conductos intraglandulares, su longitud varía de 15-44 mm y su diámetro es alrededor de 3 mm; sus paredes son gruesas. Emerge de la glándula a nivel de la unión del tercio superior con el tercio medio del borde anterior.²

La secreción salival de las glándulas parótidas es rica en amilasa y contiene, además, proteínas ricas en prolina, proteína parotídea secretora rica en leucina y cierta cantidad de sialomucinas y sulfomucinas.³

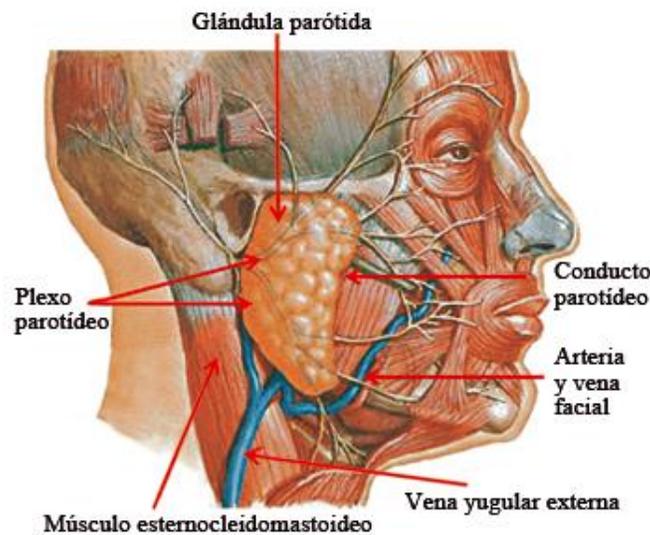


Figura 1. Localización anatómica de la glándula Parótida¹

1.1.2 Glándula submandibular

De aspecto lobulado, de coloración ligeramente rosada, oscila su peso entre 5 y 10 g, su superficie externa está recubierta por una cápsula fibrosa y se halla separada de la celda submaxilar por un tejido celular laxo la cual se separa fácilmente.¹

Se encuentra situada en la región lateral del cuello, inmediatamente por debajo de la mandíbula, ocupando la denominada celda submaxilar. Su número es de una a dos, una a cada lado del cuello.¹ La glándula



submandibular está situada en una celda por detrás del borde posterior del músculo milohioideo en el que se distingue una cara supero-externa, una interna y una ínfero-externa. Con dos extremos uno anterior y posterior.^{1, 2} La cara supero-externa corresponde con la cara de la celda submandibular formada por la cara interna de la mandíbula, en la cual deja su impronta conocida como fosita submandibular. Por detrás, en el ángulo mandibular, está en relación con el músculo pterigoideo interno. En su parte más inferior, la que corresponde con el reborde mandibular, la glándula se relaciona con la arteria y vena submentoniana.¹

La cara interna tiene una relación directa, en su parte posterior, con los músculos estilohioideo y vientre posterior del digástrico, en la zona media la relación es con el músculo hiogloso y el tendón del músculo digástrico, mientras en la parte anterior son las fibras posteriores del músculo milohioideo. De esta cara salen dos prolongaciones una posterior poco notable y una anterior que se introduce en el músculo hiogloso y milohioideo y va acompañado del conducto Wharton.¹

La cara ínfero-externa se relaciona con la piel y los diversos planos que van de fuera a dentro:

- Tejido celular subcutáneo que tiene un espesor variable, según los individuos.
- Músculo cutáneo del cuello o plastima
- La aponeurosis cervical superficial
- Aponeurosis cervical superficial, en cuya hoja discurre el ramo mentoniano del nervio facial

La glándula submandibular está irrigada por la arteria facial, rama de la carótida externa, procede de la región esternocleidomastoidea, pasa medial a la horquilla estílea lateral y atraviesa la formación



sumandibuloparatoídea yuxtavisceralmente. Contornea el tercio posterior de la glándula, excavando una depresión, a veces un conducto, donde la arteria se acerca a la pared faríngea y se relaciona con la extremidad inferior de la amígdala palatina, donde da lugar a la arteria palatina ascendente; después contornea hacia arriba por el borde inferior de la mandíbula por delante del músculo masetero, donde excava hacia hueso. Allí da a la arteria submentoniana, que sigue el borde lateral de la celda, la arteria facial origina numerosas ramas glandulares.²

La vena facial llega a la celda submandibular por detrás de la arteria, tiene una dirección oblicua hacia abajo y atrás, recibe a la vena retromandibular que emerge de la región lateralmente a la prolongación posterior de la glándula, recibe la vena tiroidea superior y termina en la vena yugular interna o formando un tronco venoso tirolinguofacial.²

Se distinguen cinco grupos linfáticos:

- Grupo preglandular: De uno a dos vasos linfáticos conectados a los vasos submentonianos, en especial a la vena.
- Grupo prevascular: El más voluminoso de todos, aplicado a la arteria facial.
- Grupo retrovascular: Uno o dos ganglios situados detrás de la vena facial en el ángulo de unión de la vena retromandibular y la facial.
- Grupo retroglandular: Más profundo que el precedente, formado por un ganglio linfático inconstante.
- Grupo intracapsular: Está en el seno del parénquima glandular.²

Inervado por el nervio lingual que penetra en la celda por debajo de la inserción del músculo constrictor superior de la faringe en la línea oblicua medial del cuerpo de la mandíbula, medial a la mandíbula y por delante del músculo pterigoideo medial a este nivel. Rama del nervio mandibular del trigémino, abandona numerosos ramos que se concentran en el ganglio submandibular. Situado arriba y medial a la glándula, del ganglio se originan numerosos ramos para la glándula. Estos ramos posganglionares son inervados provenientes del nervio cuerda del tímpano.²

Es una glándula mixta, poseyendo acinos serosos, mucosos y mixtos. La saliva producida es excretada por el conducto Wharton en el suelo de boca, este conducto se sitúa a ambos lados del frenillo lingual.¹

La saliva producida por estas glándulas contienen glicoproteínas sulfadas, cistatinas y otras proteínas. Se han identificado factores de crecimiento, nervioso y epidérmico, éste último favorece la cicatrización en caso de heridas en la mucosa bucal.³

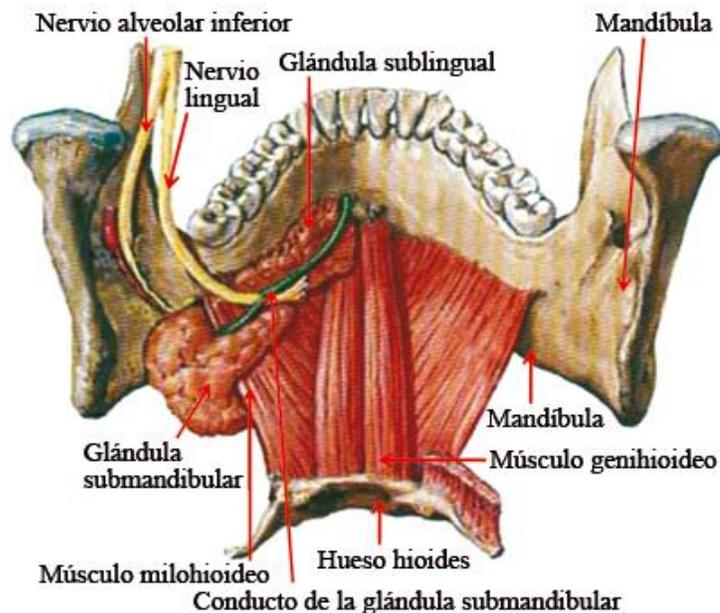


Figura 2. Localización anatómica de la glándula submandibular¹



1.1.3 Glándula sublingual

Es la menor de las glándulas mayores pesa alrededor de 3 g de secreción tipo mixta predominando mucoserosa, tiene la forma de una oliva aplastada, orientada de atrás hacia adelante y de lateral a medial, no es una glándula única, es el resultado de una serie de glándulas por lo que no posee un conducto único sino de 15 a 30 por cada glándula. Entre estos conductos hay uno más desarrollado es el conducto sublingual mayor (de Rivinus o Bartolino, que emerge de la parte media de la glándula acompañando al conducto submandibular). Los otros conductos más pequeños y cortos son los conductos sublinguales menores (de Walther), éstos se abren lateralmente por pequeños orificios a través de la mucosa del piso de boca.
2,3

La celda sublingual se relaciona por la pared superior con el borde anterior de la porción fija de la lengua, por detrás de los incisivos inferiores, por la línea media de la pared superior se levanta por el frenillo de la lengua a cada lado se observa la desembocadura del conducto submandibular. La pared inferior se limita con el músculo milohioideo. Por la pared anterolateral se constituye con la cara medial del cuerpo de la mandíbula, por encima de la línea oblicua milohioidea; oblicua hacia arriba y atrás; más adelante se la considera su porción anterior la fosa sublingual de la mandíbula. La pared posterior no existe como tal ya que se comunica la fosa sublingual con la fosa submandibular por el espacio que queda entre el músculo hiogloso, vertical y el músculo milohioideo. La pared medial corresponde con los músculos de la lengua, geniogloso y geniohioideo.²

Esta glándula se irriga a través de la arteria lingual y de la arteria submentoniana, las venas van de la vena profunda de la lengua, tributaria de la vena lingual, los ganglios linfáticos son drenados de la celda

submandibular. Los nervios provienen del ganglio submandibular, conectado al nervio lingual.²

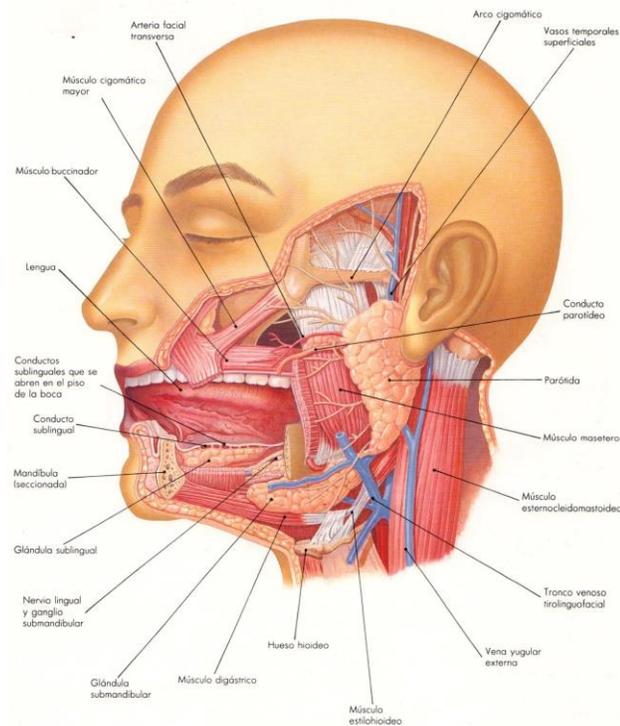


Figura 3. Localización anatómica de las glándulas mayores salivales.²

1.2 Glándulas menores

Se encuentran distribuidas por toda la mucosa oral, excepto en encía queratinizada y la porción anterior del paladar duro, su número oscila entre 500 y 1000 según su localización.¹

A diferencia de las glándulas mayores son el tamaño, la cantidad de unidades o acinos secretores y el número de conductos. Su función no es producir saliva para que se mezcle con el alimento, sino más bien segregar pequeñas cantidades de saliva sobre la superficie para mantener húmeda la mucosa. No poseen un sistema de conductos largos; así, existen muchos



grupos de estas glándulas por toda la boca, cada uno con una desembocadura para su propio conducto.⁴

Se ha calculado que la secreción diaria de las glándulas salivales menores representa solo un 6 a 10% del volumen total de saliva. Sin embargo, se estima que estas glándulas elaboran más del 70% de las mucinas de la saliva bucal, y producen cantidades importantes de IgAs, lisozimas y fosfatasas ácidas salivales.³

Se localizan en la submucosa oral, principalmente de la región yugal, labios, y velo-palatino; en menor proporción las encontramos en la mucosa lingual, faríngea, laríngea, traqueal y región de la fosa nasal y senos paranasales. Son glándulas de secreción mucosa en su mayoría, que drenan a la cavidad oral mediante pequeños conductos independientes.¹

1.2.1 Glándulas labiales

Se localizan en la parte interna de labios superior e inferior, son glándulas mixtas pero fundamentalmente mucosas. Pueden observarse mediante la tracción del labio hacia fuera y mirando su cara interna, donde están presentes bajo el epitelio.⁴La presencia de estas glándulas confiere un aspecto granular a la superficie de la mucosa labial.³

Son glándulas de secreción mixta con predilección de tipo mucosa. Aportan sólo una fracción muy pequeña del volumen total de saliva, pero esa contribución es fundamental, ya que aportan más de un tercio de las IgAs.³

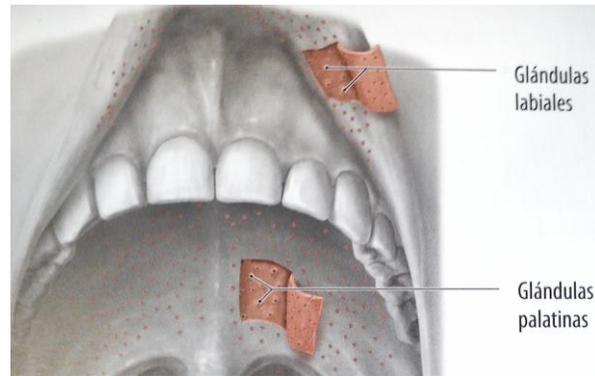


Figura 4 .Localización anatómica de glándulas palatinas y labiales.³

1.2.2 Glándulas genianas

También denominadas bucales o vestibulares y anatómicamente se distinguen genianas o yugales (distribuidas en toda el área de las mejillas) y retromolares localizadas cerca de la desembocadura del conducto de Stenon, en la región de molares superiores, profundizándose en la mucosa y algunas se mezclan con los haces de fibras musculares. Son de secreción principalmente mixta. No poseen cápsula propia, pero el tejido conectivo se dispone como una envoltura muy fina. Los conductos excretores poseen una luz amplia y están revestidos por epitelio pseudoestratificado o biestratificado.³

1.2.3 Glándulas palatinas

Se distinguen tres grupos diferentes, ubicadas en la submucosa: a) paladar duro, b) paladar blando y úvula c) el pliegue glosopalatino o pilar anterior del istmo de las fauces.³

La zona anterior y media (rafé) del paladar duro carece de submucosa y de glándulas salivales, lo que tiende a provocar que el epitelio de esta zona esté más queratinizado que el de las porciones posteriores y laterales del paladar duro.^{3,4} En esta zona las glándulas se localizan en las regiones laterales y en la zona posterior de la bóveda palatina, alojadas entre la mucosa y el hueso inmersas en un tejido conectivo que se une al periostio, sus conductos excretores de estas pequeñas glándulas se abren a cada lado del rafe palatino o entre éste y la encía.³

En el paladar blando existen glándulas mixtas, con un importante componente seroso, que se abren hacia la superficie nasal, mientras que las glándulas que desembocan en la mucosa oral son predominantemente mucosas y forman masas más voluminosas.³

Las glándulas palatinas poseen un sistema ductal bien desarrollado y las células del epitelio expresan citoqueratinas. Presentan dos tipos de conductos excretores: unos largos y ondulados, tapizados por epitelio cilíndrico o pseudoestratificado, pertenecientes a los adenómeros de localización más profunda, y otros cortos, rectos, con epitelio estratificado plano o cuboideo, pertenecientes a los adenómeros más superficiales.³ Cumplen una función protectora, tanto a nivel local, como por su aporte de mucinas a la saliva, conteniendo también una gran proporción de cistatinas y amilasa.³

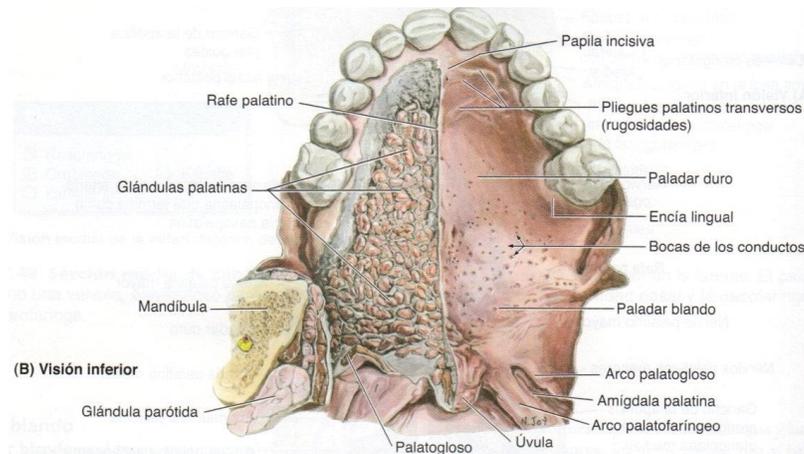


Figura 5. Localización anatómica de las glándulas palatinas³

1.2.4 Glándulas linguales

En la lengua podemos diferenciar tres grupos glandulares: a) antero inferiores o glándulas de Nuhn-Blandin, b) posteriores o glándulas de Weber y c) laterales o glándulas de Von-Ebner. Son de secreción mucosa excepto las glándulas de Von-Ebner.¹

- a) **Glándulas Nuhn-Blandin.** Son dos masas glandulares voluminosas, constituidas por dos islotes o “lobulillos” de acinos localizados entre los adipocitos y los haces musculares de la región de la punta de la lengua, en la proximidad de la superficie ventral. Son de secreción mayoritariamente mucosa.^{2,3} Los conductos excretores, pequeños y numerosos, tienen un epitelio cuboideo simple o estratificado o cilíndrico estratificado, sin células caliciformes, y desembocan en la cara ventral de la lengua, en las aproximaciones del frenillo, se han descrito la frecuencia de oncocitos. Cumple funciones locales como la protección de las caras linguales de dientes anteriores, con aporte de mucinas a la saliva.³

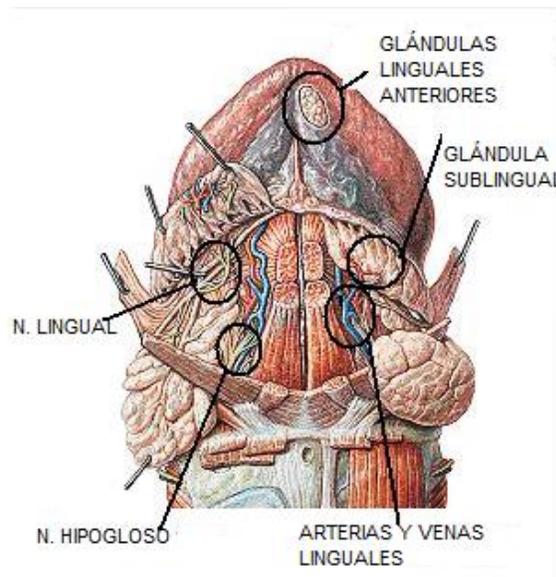


Figura 6. Localización anatómica de las glándulas linguales anteroinferiores.⁴

- b) **Glándulas de Weber:** Son formaciones glandulares bilaterales, básicamente mucosas que se localizan en la zona dorsal de la raíz lingual. Sus conductos desembocan en el fondo de las criptas amigdalinas linguales. Su secreción cumple una función mecánica y defensiva, limpia dichas criptas, evita la acumulación de restos celulares y la proliferación de microorganismos. Previniendo la amigdalitis lingual, a diferencia de lo que ocurre a nivel de las amígdalas palatinas o de los pilares glosopalatinos, donde la ausencia de glándulas salivales facilita el desarrollo de amigdalitis.³



Figura 7. Localización anatómica de las glándulas salivales linguales posteriores.⁴

- c) **Glándulas de Von Ebner:** Glándulas puramente serosas. Se trata de un grupo impar de pequeñas masas glandulares, que se distribuyen en el dorso y bordes laterales de la lengua, en la región V lingual. Sus conductos excretores desembocan en el surco circunvalado de las papilas caliciformes y entre los pliegues vecinos de cada papila foliada. Son las únicas glándulas salivales menores de tipo serosas y

participan esencialmente en procesos sensoriales, defensivos y digestivos.^{2,3} La “proteína de las glándulas Von Ebner” es el componente proteínico más abundante en estas glándulas, pertenece a la familia de las lipocalinas y participa en la percepción del gusto. Además contienen “gustina”, una anhidrasa-carbónica que modula el balance iónico, hídrico y ácido-base, protegiendo de la apoptosis a las células receptoras del gusto, aportan IgAs, lisozimas y peroxidasas que contribuyen a la protección de la mucosa frente al ataque microbiano.³

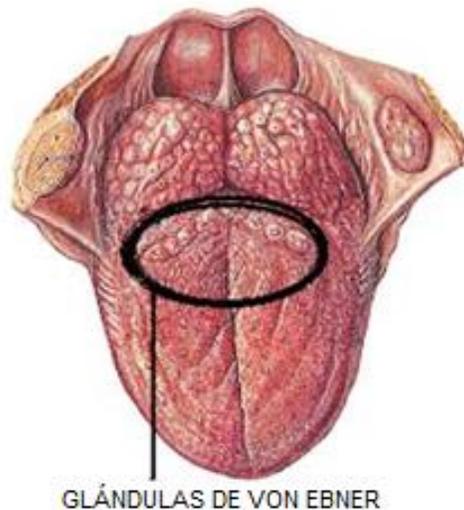


Figura 8. Localización anatómica de las glándulas linguales laterales.⁴



1.3 Inervación

A las glándulas mayores llegan fibras simpáticas postganglionares que proceden del ganglio cervical superior. La inervación parasimpática se conduce a través de fibras nerviosas de los pares craneales VII (facial) y IX (glossofaríngeo), que inervan las glándulas submandibular-sublingual y parótida, respectivamente. Dentro de las glándulas, los axones de cada tipo se entremezclan y forman haces nerviosos que se distribuyen por los tabiques acompañando a los vasos sanguíneos, hasta originar plexos terminales alrededor de los acinos y conductos menores.³

La inervación secretomotora parasimpática se origina en el núcleo salival superior del nervio facial (VII). Las fibras preganglionares se dirigen hacia el ganglio submaxilar y otros pequeños ganglios cerca del conducto a través de la cuerda del tímpano y el nervio lingual. Las fibras posganglionares alcanzan la glándula submandibular directamente a lo largo del conducto. Las fibras postganglionares viajan hacia la glándula sublingual a través del nervio lingual.⁵

Las fibras posganglionares simpáticas se originan en el ganglio simpático cervical superior y llegan a las glándulas como un plexo de nervios alrededor de las arterias carótida externa, facial y lingual. Actúan como fibras vasoconstrictoras.⁵

La glándula parótida está inervada a través de fibras secretomotoras parasimpáticas desde el núcleo salival inferior del nervio glossofaríngeo. Las fibras nerviosas preganglionares se dirigen hacia el ganglio ótico a través de la rama timpánica del nervio glossofaríngeo y el nervio petroso superficial menor. Las fibras posganglionares llegan a la glándula a través del nervio aurículotemporal.⁵



Las fibras posganglionares simpáticas se originan en el ganglio simpático cervical superior y llegan a la glándula como un plexo de nervios alrededor de la arteria carótida externa.⁵

El flujo salival es controlado totalmente por la estimulación nerviosa. Generalmente se considera que la estimulación β -adrenérgica (simpática) particularmente induce mecanismos de proteínas secretoras, mientras que la estimulación L-adrenérgica y colinérgica regula la liberación de agua y electrolitos.⁶

En resumen, el reflejo de la secreción normal salival implica la formación coordinada de forma centralizada por:

- 1) Impulsos parasimpáticos, tienden a ser mas prevalentes, donde:
 - a) Pueden ocurrir en aislamiento
 - b) Por lo general evocan la mayor parte del líquido secretado
 - c) Causar grados variables de exocitosis de algunas células.
 - d) Induce la contracción de células mioepiteliales.
 - e) Causar vasodilatación como parte del proceso de secreción
 - f) Pueden tener una influencia directa sobre la resíntesis
- 2) Impulso simpáticos, donde es probable que ocurran mas intermitente, actuando como:
 - a) Esencialmente en células que reciben impulsos parasimpáticos (produciendo productos sinérgicos).
 - b) A menudo no causan mucha movilización del fluido.
 - c) Tienden a modular la composición de la saliva mediante el aumento de la exocitosis de ciertas células.⁶

El control de la secreción salival está dado por el sistema nervioso autónomo, en su división simpática y parasimpática. La salivación fisiológica es el resultado de los efectos concertados de ambas inervaciones. También se describen en las glándulas salivales receptores de dolor o nociceptores,



correspondientes a vías sensoriales conducidas por el nervio trigémino (V par craneal). Los elementos nerviosos forman una red adyacente a los conductos y acinos, y los axones dan terminaciones a esta red. También algunos axones penetran en la lámina basal y terminan junto a las membranas de las células acinares y ductales. Las terminaciones nerviosas parasimpáticas y simpáticas se encuentran en conexión con las células acinares y células mioepiteliales.^{2,3}

Los nervios eferentes pueden sinaptar con: células secretoras, de los conductos intercalares, células de los conductos secretores, células mioepiteliales, y en el músculo liso de arteriolas y precapilares. Estos dos nervios pueden llegar de dos modos distintos: Uno que termina con el tejido conectivo a una distancia de 100 a 200 nm de la membrana celular y otro que termina entre las células secretoras, a una distancia de 10 a 20 nm de éstas, lo que hace más específica y efectiva la secreción.⁶

Las hormonas por sí solas no provocan la secreción salival, si bien muchas de ellas, como los estrógenos, andrógenos o glucocorticoides, pueden causar modificaciones en la composición de la saliva: por ejemplo, la excreción de Na y K está bajo la influencia de los mineral corticoides.⁶

A las glándulas mayores llegan fibras simpáticas postganglionares que proceden del ganglio cervical superior. La inervación parasimpática se conduce a través de fibras nerviosas de los pares craneales VII (facial) y IX (glossofaríngeo), que inervan las glándulas submandibular-sublingual y parótida, respectivamente. Dentro de las glándulas, los axones de cada tipo se entremezclan y forman haces nerviosos que se distribuyen por los tabiques acompañando a los vasos sanguíneos, hasta originar plexos terminales alrededor de los acinos y conductos menores.³

Existe una íntima relación entre el estímulo y la calidad de la saliva. Está demostrado que existen interacciones complejas entre los nervios simpáticos y parasimpáticos, los cuales pueden actuar de forma sinérgica sobre las



glándulas salivales, en especial cuando los niveles de estimulación son bajos. La estimulación parasimpática provoca una secreción abundante y acuosa; por el contrario, el sistema simpático causa la secreción de un escaso volumen de saliva espesa, viscosa, con predominio de mucoproteínas.³

1.4 Vascularización

Las ramas principales de las arterias y venas salivales se distribuyen por los tabiques, junto a los grandes conductos excretores. Las ramificaciones vasculares más pequeñas, acompañan a los conductos de menor calibre dando como origen una profusa red capilar que rodea a acinos y conductos intralobulillares. La red de microcirculación existente alrededor de la sialona posee sistema de esfínteres precapilares que, tras la estimulación nerviosa permiten un marcado incremento del flujo sanguíneo en un periodo de 2 a 5 segundos.³

Los capilares linfáticos se originan en fondo de saco en el seno de los lobulillos. Los vasos linfáticos que abandonan las glándulas salivales mayores drenan en los ganglios linfáticos ubicados en la periferia de ellas y en aquellos de localización intraglandular. Los linfáticos colectores desembocan en las cadenas cervicales profundas.³

2. HISTOLOGÍA

Las unidades secretoras de las glándulas salivales están representadas por acinos o adenómeros, los cuales vierten su secreción a la cavidad bucal por medio de un sistema de conductos excretores, ambas estructuras constituyen el parénquima o porción funcional de las glándulas. El parénquima deriva del epitelio bucal, y está acompañado y sostenido por tejido conectivo que conforma el estroma, de origen ectomesenquimático. En el estroma se distribuyen los vasos sanguíneos y linfáticos, así como nervios simpáticos y parasimpáticos que controlan la función glandular.⁴

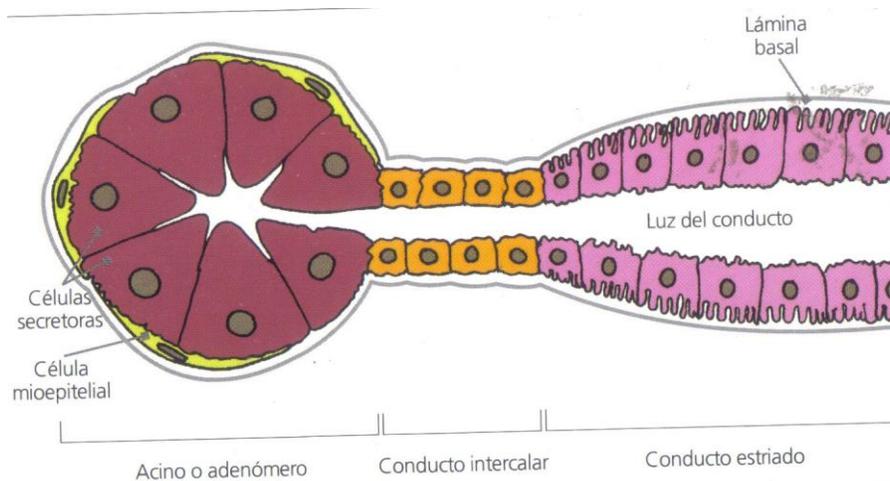


Figura 9. Estructura histológica del parénquima.⁵

2.1 Parénquima glandular

Adenómeros: Son agrupaciones de células secretoras de aspecto piramidal, las cuales vierten su secreción por su cara apical a la luz central del acino. A partir de cada acino se origina un conducto, cuya pared está formada por células epiteliales de revestimiento y cuya luz es continuación de la luz del

acino. De acuerdo a su organización celular y el tipo de secreción se agrupan en tres tipos:³

- **Acinos serosos:** Son pequeños y esféricos están constituidos por células serosas, las cuales poseen la estructura típica de las células que sintetizan, almacenan y secretan proteínas. Los núcleos de las células son esféricos y están ubicados en el tercio basal. El citoplasma de esa región exhibe una fuerte basofilia, mientras que en la región apical contiene gránulos de secreción acidófilos denominados clásicamente “gránulos de zimógeno”. Las células del acino están unidas lateralmente unas con otras mediante complejos de unión cuya localización depende de la existencia o no de canaliculos intercelulares. Se ha demostrado que las células serosas contienen una o más de las siguientes sustancias: amilasas, peroxidasa, lactoperoxidasas, lisozimas, ribonucleasas, lipasa, factor de crecimiento epidérmico, mucinas y otros. La proteína más abundante aportada por estas células es la amilasa salival o ptialina una enzima que degrada el almidón y glucógeno, iniciando el proceso de digestión.³

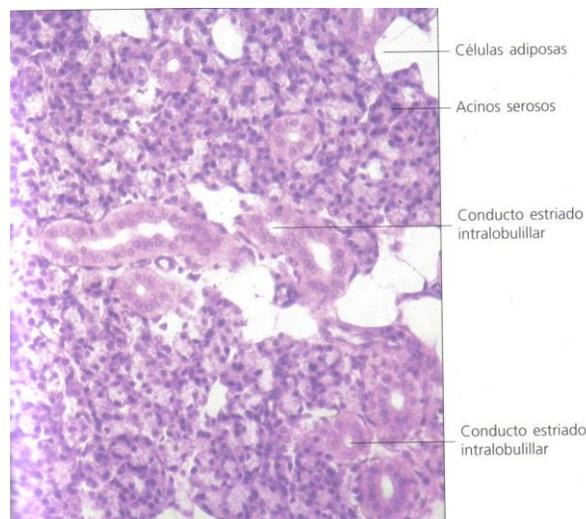


Figura 10. Acino seroso, HE x 250⁵

- **Acinos mucosos:** Son más voluminosos, su forma más frecuente es tubular. Sus células, globosas, están cargadas de grandes vesículas que contienen mucinógeno, estas vesículas desplazan al núcleo, que aparece aplanado y comprimido contra la cara basal de las células. Debido a que producen una secreción viscosa, los acinos mucosos poseen una luz bastante amplia. Las células mucosas están relacionadas mediante complejos de unión, y suelen presentar canalículos intercelulares, menos desarrollados que los que existen entre las células serosas. La secreción de estas células es similar a la de las células serosas a través de exocitosis merocrina. Las mucinas producidas por acinos mucosos como lubricantes, por lo que ayudan en la masticación, deglución y fonación, y protegen al epitelio bucal de traumatismos mecánicos y químicos.³

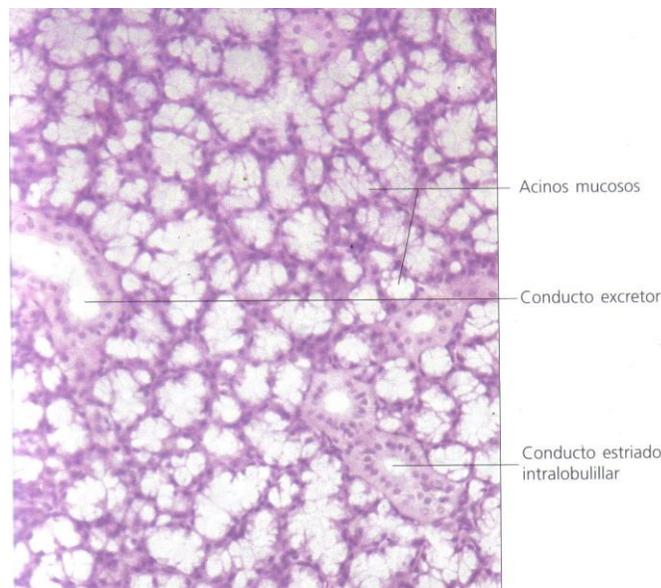


Figura 11. Acino mucoso, HE x 250⁵

- **Acinos mixtos:** Están conformados por un acino mucoso previsto de uno más casquetes de células serosas presentando el aspecto de media luna que se denomina semiluna serosas.³

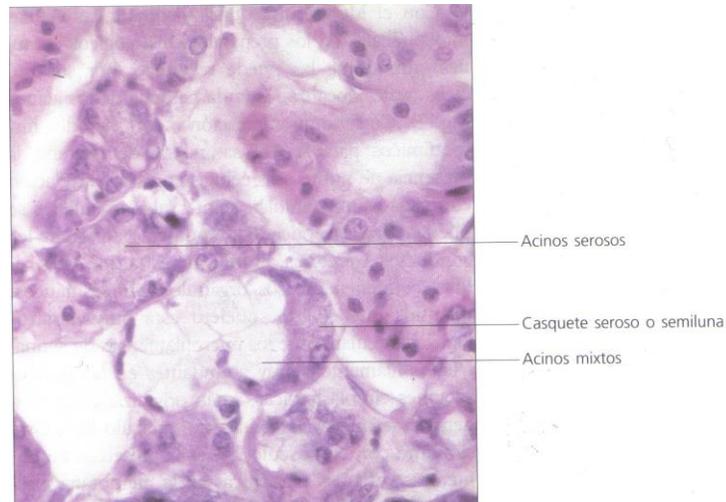


Figura 12. Acinos mixtos HE, x 250⁵

Los acinos ya sean serosos, mucosos o mixtos, se encuentran rodeados por una lámina basal. Por dentro de esa lámina basal se localiza otro tipo celular, las células mioepiteliales cuya función consiste en contraerse para facilitar la expulsión de la secreción de las células acinares.³

Células mioepiteliales: Se localizan entre las células glandulares y la lámina basal o entre las células de los conductos y la lámina basal del sistema de conductos excretores. Son células aplanadas que rodean la porción mediante largas prolongaciones citoplasmáticas ramificadas, mientras que las células del sistema de conductos excretores son alargadas en el sentido del conducto.^{1,6}



Desde el punto de vista ultraestructural, se distinguen numerosos filamentos similares a los miofilamentos de las células musculares y que están unidas a las células secretoras o al sistema de conductos mediante desmosomas.^{3,6}

2.2 Sistema ductal

En las glándulas salivales mayores cada lobulillo está formado por una cierta cantidad de acinos, cuyos conductos excretores van uniéndose progresivamente hasta formar un conducto de mayor calibre. Los conductos que se ubican dentro del lobulillo se denominan intralobulillares y de ellos hay dos categorías: conductos intercalares y conductos estriados.³

- **Conductos intercalares:** Son los primeros que se originan a partir de cada acino. Poseen un calibre muy pequeño y se encuentra comprimidos por las unidades secretoras. La pared de estos conductos está formada por una sola capa de células cúbicas bajas, rodeadas por células mioepiteliales y envueltas por una membrana basal. Estos conductos son comparativamente largos en glándulas salivales de secreción predominantemente serosa, como la parótida o la submaxilar; en glándulas mucosas presentan escaso desarrollo.³
- **Conductos estriados:** Se originan por unión de dos o más conductos intercalares. Son de mayor diámetro que los anteriores y su luz es más amplia. Están revestidos por una hilera de células epiteliales cúbicas altas cilíndricas, con citoplasma marcadamente acidófilo y sus núcleos esféricos de ubicación central.³
- **Conductos excretores o colectores:** Las porciones iniciales de estos conductos son de ubicación interlobulillar, corren por los tabiques conectivos que separan los lobulillos glandulares. Se caracterizan por

estar revestidos por un epitelio cilíndrico simple de citoplasma eosinófilo, con pocas estriaciones basales que gradualmente desaparecen. Se cree que participan en intercambios iónicos, modificando la saliva por reabsorción de electrólitos, principalmente de Na^+ y Cl^- , al ser impermeables al agua contribuyen a mantener hipotónica la saliva.³

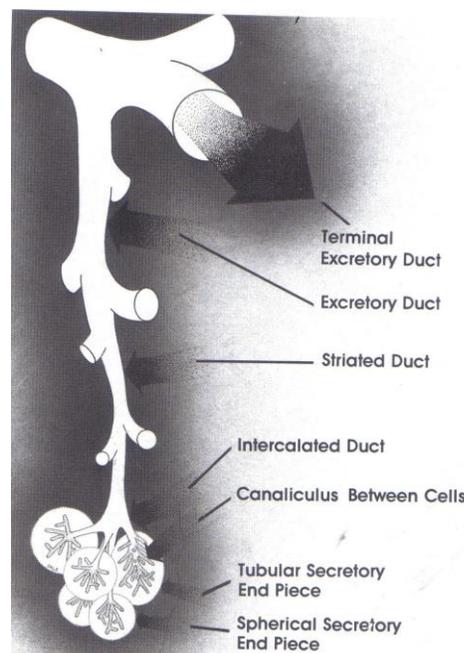


Figura 13. Representación gráfica de los diferentes conductos.⁶

En las glándulas salivales menores la subdivisión en lobulillos no siempre es completa, distinguiéndose, en general, conductos intra y extralobulillares.³

Se denomina con el término sialona a la unidad fisiológica mínima del parénquima glandular salival. Una sialona comprende por tanto, una pieza secretora o adenómero y las porciones ductales que modifican el producto sintetizado por dicho adenómero.³



2.3 Estroma glandular

El parénquima glandular está inmerso en un tejido conectivo que lo divide, sostiene y encapsula. Este tejido conectivo recibe la denominación de estroma y a través de él se lleva a cabo la irrigación y la inervación de las glándulas salivales.³

En las glándulas salivales parótidas y submaxilares, la cápsula de tejido conectivo denso está bien desarrollada, en cambio, en las glándulas sublinguales es muy delgada. En las glándulas menores, el tejido conectivo glandular que se encuentra entre los grupos de acinos o alrededor de los conductos, se confunde imperceptiblemente con el tejido circundante y no hay una verdadera cápsula.³

En el interior de cada lobulillo el estroma está representado por una delgada trama de tejido conectivo laxo, provista de abundantes fibras reticulares que sostienen los acinos y conductos y acompañan a los numerosos capilares periductales y periacinares y a las terminaciones nerviosas que llegan hasta las células secretoras. Además de fibroblastos, el tejido conectivo estromático contiene abundantes plasmocitos, mastocitos, macrófagos y numerosos linfocitos que a veces migran a través del epitelio ductal. En el caso de las glándulas parótida y submaxilar, se observan abundantes adipocitos, cuyo número aumentan con la edad.³



3. HISTOGÉNESIS

Las glándulas salivales empiezan a formarse entre la sexta y la octava semanas del periodo embrionario, cada una de ellas se origina en un lugar específico de la mucosa que tapiza el estomodeo (cavidad bucal primitiva).³ Las glándulas parótidas se derivan probablemente del ectodermo, mientras que las glándulas submandibular y sublingual se cree que proceden del endodermo.⁶

Una glándula salival surge como un engrosamiento focal del epitelio oral que crece en la superficie del epitelio oral que crece en el ectomesénquima subyacente para formar un pequeño brote conectado a la superficie del epitelio. Al mismo tiempo las células ectomesenquimáticas se condensan alrededor de este brote, y en ese momento la secuencia de eventos es similar a la formación de inicial de un diente.

En primer lugar se produce un engrosamiento del epitelio del estomodeo, en el sitio del futuro ostium en el que la glándula verterá su secreción a la boca. Después el brote epitelial se elonga, originando un cordón celular macizo que se invagina en el ectomesénquima subyacente y más tarde se ramifica dicotómicamente a partir de su extremo distal romo. Cada una de las ramas continua creciendo y ramificándose este proceso se le denomina morfogénesis ramificante.³

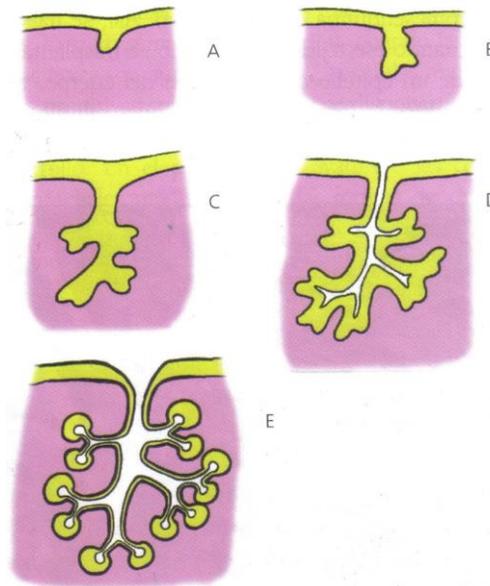


Figura 14. Representación gráfica del desarrollo embriológico de las glándulas salivales.⁵

En la segunda fase, los cordones desarrollan una luz en su interior, transformándose en conductos, mientras que los extremos distales se diferencian en acinos o unidades secretoras. Progresivamente se producen diferenciaciones citológicas a nivel de las diferentes porciones ductales y de las unidades secretoras terminales.³

- **Desarrollo de la glándula parótida:** Las yemas epiteliales que formarán la parótida se originan a partir de la invaginación del ectodermo entre los submaxilar (final de la sexta semana) y sublingual (séptima-octava semana). Las yemas epiteliales precursoras crecen, se ramifican y se extienden siguiendo el trayecto del nervio facial mediante un patrón definido, desde sus ramificaciones hacia la bifurcación. El primordio parotídeo crece en un plano superficial al ramo cervicofacial y en un plano profundo al ramo temporofacial. Aunque el germen parotídeo es el primero en aparecer, es el que más



tardíamente se encapsula; produciéndose en este periodo el desarrollo del sistema linfático, así de esta forma queda colonizada por linfocitos que quedarán atrapados por la formación ulterior de la cápsula.¹

- **Desarrollo de la glándula submandibular:** Los primordios crecen desde el suelo de la cavidad oral entre las futuras mandíbula y lengua, en la hendidura gingivo-lingual, a ambos lados de la línea media, con un conducto que desemboca en la cavidad oral a ambos lados de la lengua. La diferenciación glandular comienza en la semana 12, la proliferación ductal es máxima entre las semanas 18 y 25, y los acinos comienzan a formarse en la semana 28.¹
- **Desarrollo de la glándula sublingual:** Aparecen después de la séptima u octava semanas de desarrollo.⁴ El primordio mide alrededor de 20 mm, crece en la hendidura gingivo-lingual en forma de varias yemas epiteliales adyacentes a las glándulas submandibulares en desarrollo. Su conducto principal se une a la submandibular o bien desemboca de forma independiente junto a él.¹

Durante el desarrollo de los tres pares de glándulas salivales mayores, aproximadamente entre el tercer y cuarto mes tienen lugar la formación de la luz en los conductos y la diferenciación de acinos.¹

El desarrollo de las glándulas salivales menores se presenta de forma tardía, a lo largo del tercer mes de gestación.¹

- **Desarrollo de las glándulas labiales:** Su desarrollo inicia entre la semana 8 y 10 de gestación, apareciendo como un engrosamiento redondeado del epiblasto del estomodeo en el espesor del mesénquima de la cara interna del labio inferior. En la semana 11-12 este engrosamiento epiblastico adquiere morfología, se diferencia en tejido conectivo laxo que produce una fina cápsula



periglandular con fibroblastos y fibras de colágeno. Durante la semana 13 tiene lugar el proceso de ramificación, cada cordón se ramifica dando lugar a futuros lóbulos secretorios que adquieren forma de racimo. En la semana 18 tiene lugar la formación de conductos, simultáneamente se produce la diferenciación ductal y acinar de las células, iniciándose la actividad secretora.¹

- **Desarrollo de las glándulas palatinas:** El desarrollo no se inicia hasta después que se complete la fusión del paladar secundario. Entre la semana 12 y 14 cuando aparecen en la mucosa palatina cordones epiteliales sólidos, que crecen y ramifican. A las 18 semanas se distinguen claramente acinos mucosos, acompañados de escasa cantidad de acinos serosos. A partir de la semana 24 el parénquima glandular aparece estructuralmente bien diferenciado, con amplio predominio de acinos mucosos.³
- **Desarrollo de las glándulas linguales:** Se inicia el desarrollo entre las semanas ocho y diez. Desde la octava semana aparecen en el mesénquima de la punta de la lengua y en sus bordes lateroposteriores acúmulos celulares y túbulos con luces poco visibles. Entre las 16 y 20 semanas se observan acinos y conductos en formación. A las 20 semanas se identifican acinos mucosos, seromucosos y mixtos.³



4. FISIOLOGÍA DE LA SECRECIÓN

La saliva bucal total es viscosa, conteniendo prácticamente un 99% de agua y su pH se encuentra 6,8 y 7,2, que es el pH óptimo para que pueda actuar la ptilina. Se ha estimado que el volumen de la saliva que producen las glándulas salivales puede llegar a 1,5 litros por día. Se estima que las glándulas parótidas y submandibulares, en conjunto producen entre el 80 y 90% del volumen de la saliva diaria total y las sublinguales un 5%. Las glándulas menores, responsables básicamente de la saliva en reposo, proveen entre el 5 y el 10% del volumen diario total.³

4.1 Composición de la saliva

- **Composición inorgánica:** Los principales componentes inorgánicos de la saliva son calcio, fósforo, sodio, potasio y magnesio, aunque también se encuentran hierro, zinc y en ocasiones cobre. Posee igualmente enzimas salivales, factores antibacterianos, factores de coagulación (VII, IX, X,PTA), así como vitaminas (tiamina, riboflavina, niacina, piridoxina, ácido pantoténico, biotina, ácido fólico y B12). Algunas enzimas como la ptilina (alfa amilasa), ayudan a la digestión; otras como la hialuronidasa, lipasa, betaglucoronidasa, condroitinsulfatasa, peroxidasa, colagenasa y neuraminidasa, se hallan en cantidades aumentadas en caso de enfermedad periodontal.¹
- **Composición orgánica:** Los principales componentes orgánicos son glicoproteínas, posee además otras proteínas como seroalbúmina, gammaglobulinas de tipo IgA y menos de IgG, urea y ácido úrico, creatinina, aminoácidos diversos y carbohidratos. Las mucinas son



glicoproteínas de alto peso molecular y constituyen el principal componente del moco, que actúa como primera línea de defensa contra las agresiones mecánicas, químicas o bacterianas.¹

4.2 Funciones básicas de la saliva

- **Función digestiva:** La amilasa o ptialina es la enzima más abundante en la saliva mixta producida por las células serosas o seromucosas de la parótida o submandibular. Participa en la hidrólisis de los enlaces glucosídicos 1,4 terminales de los polímeros de carbohidratos como el glucógeno y el almidón. La actividad amiolítica continúa incluso dentro del estómago antes de que la enzima sea desnaturalizada por el pH ácido o por otras enzimas gástricas. Las glándulas salivales producen lipasa, similar a la producida en el páncreas, la cual desdobla los triglicéridos durante la infancia.^{1,3}
- **Formación del bolo alimenticio:** El alto contenido acuoso de las secreciones parotídeas humedece los alimentos, a la vez que las mucinas producidas por las glándulas submandibulares, sublinguales y menores los recubre facilitando la masticación, la formación del bolo alimenticio y su deglución.³
- **Propiedad lubricante y mantenimiento de la integridad de la mucosa bucal:** Las mucinas salivales son glucoproteínas provistas de numerosas cadenas laterales de polisacáridos complejos, por lo que se encuentran muy hidratadas, lo que permite concentrarse sobre la superficie de la mucosa y proveer una barrera efectiva contra la desecación y las agresiones producidas por agentes irritantes. Tiene



la capacidad de disminuir el tiempo de hemorragia de los tejidos bucales, facilita la rápida cicatrización de las heridas bucales.³

- **Acción antimicrobiana y mantenimiento de la flora bucal:** Hay evidencia de que la adhesión selectiva y la proliferación de los microorganismos dentro de la cavidad oral, están dictados en gran parte por las interacciones microbianas de la saliva.¹ Las mucinas salivales pueden actuar modulando la flora microbiana bucal, ya que causan la aglutinación de las bacterias e impiden que se adhieran y colonicen los tejidos bucales duros y blandos. La acción de las IgAs tienen la capacidad de unirse directamente a las células del epitelio de la mucosa bucal, incrementando su concentración local en las regiones que presentan inflamación como reacción ante la agresión microbiana.⁴

La acción de lavado mecánico de la saliva (autoclisis) con el flujo salival se suma a la acción limpiadora del movimiento de labios y lengua; interfiere con la adherencia bacteriana, lava y arrastra células descamadas, restos de alimentos, hongos, bacterias y virus, a la vez que diluye los productos derivados de la actividad bacteriana (toxinas, ácidos).³

Entre las proteínas se encuentran las lisozimas que provocan lisis de las células bacterianas, desestabilizando su pared celular. Las sialoperoxidasas participan en la oxidación del tiocinato salival mediante peróxido de hidrogeno, asegurando su eliminación y originando productos que tienen acción bactericida. La lactoferrina tiene acción bacteriostática por medio de un mecanismo competitivo, ya que se une al hierro impidiendo la proliferación de las bacterias que lo necesitan para sus procesos metabólicos.³



- **Acción regulatoria:** La capacidad de la saliva para mantener el pH cuando la cavidad oral es expuesta a la acción de los ácidos, se conoce como la función o capacidad búffer de la saliva. El sistema salival bicarbonato/ácido carbónico es el principal componente regulador del pH en cavidad bucal y esófago.⁴ El sistema buffer del bicarbonato salival tiene su mayor capacidad tamponante a un pK del ácido carbónico cercano al pH salival de 6.0, siendo la contribución de este sistema buffer, de un 50%. Otro sistema es buffer del fosfato normalmente contribuye con alrededor del 50% de la capacidad buffer de la saliva no estimulada con respecto a la de reposo.¹ Por otra parte, las mucinas salivales constituyen un mecanismo normal de defensa contra el impacto del reflujo ácido gástrico sobre la mucosa esofágica. De esta forma, cuando el pH se encuentra por debajo, ellas pueden unirse a protones y así actuar como buffers y cuando el punto isoelectrónico está sobre el pH, ellas liberan protones.⁷

4.3 Formación de la saliva

El producto final de la secreción salival es hipotónico con respecto al plasma, pero la concentración de sus componentes es sensible a un incremento del flujo salival (saliva estimulada) o a una disminución de su flujo (saliva no estimulada).⁷

La unión de un neurotransmisor al receptor de membrana pone en marcha mecanismos de transducción precisos que permiten la transmisión de la señal nerviosa al interior de la célula. Esta acción provoca en la célula parenquimatosa al menos una de las siguientes respuestas: a) hidrocínética (movilización de agua); b) proteocínética (secreción de proteínas); c) sintética (inducción de síntesis) y d) trófica (mantenimiento del tamaño funcional



normal).³En la formación de saliva y de acuerdo al modelo propuesto por Thysen y col., se describen dos etapas básicas:⁷

- **Formación de saliva primaria o acinar:** Formada en las células acinares secretoras, es isotónica y con una composición similar a la del plasma sanguíneo. Existen diferentes vías de activación de los diferentes sistemas de receptores para inducir al aumento de la concentración de Ca^{++} . En la membrana celular de las glándulas salivales hay receptores para sustancia P. También tiene receptores colinérgicos de tipo muscarínico a los cuales se une la acetilcolina, y receptores adrenérgicos tipo α a los cuales se une la noradrenalina. Ambos receptores nombrados están acoplados a la proteína G, del tipo Gq1, induciendo a la enzima fosfolipasa C a hidrolizar al PIP2 (fosfatidil inositol 4,5 difosfato), que es uno de los componentes de la membrana plasmática, para formar el segundo mensajero el IP3 (1,4,5 inositol trifosfato) y el diacilglicerol (DAG).

El IP3 se caracteriza por ser soluble en agua y se va unir a su receptor específico en el retículo endoplásmico, induciendo la liberación de Ca^{++} , desde estos sitios de reserva, iniciando el transporte de electrolitos.⁷ Otro receptor acoplado a la proteína G, es el receptor β adrenérgico, que es activado por noradrenalina y está acoplado a una proteína Gs y adenilciclase, que favorece la síntesis de AMPc; éste a su vez activa a una proteína quinasa Am quién favorece el aumento de la concentración de Ca^{++} intracelular. Con la activación de la proteína quinasa C se estimula la síntesis y secreción de proteínas celulares. La secreción de proteínas en las glándulas salivales es un proceso de exocitosis continuo, llamado exocitosis constitutiva de proteínas desde las vesículas, que contribuye a la secreción de proteínas en forma permanente. En glándulas salivales mayores, es



controlada por la inervación secretomotora simpática y parasimpática. Las glándulas salivales menores se caracterizan por presentar una secreción continua y abundante de la proteína mucina. El transporte de electrolitos es llevado a cabo a través de mecanismos como los canales iónicos, bombas, sistemas intercambiadores y co-transportadores. La formación de saliva primaria se basa en el principio de que las células acinares responden a la activación receptora del aumento de la concentración de Ca^{++} intracelular por movimiento de K^+ hacia el intersticio y Cl^- con algo de HCO_3^- hacia el lumen, vía canales de K^+ y Cl^- activados por Ca^{++} , ubicados en la zona basolateral y luminal de la membrana celular respectivamente. La célula recupera su volumen inicial gracias a la ósmosis que permite que el agua siga el movimiento iónico de ingreso a la célula.⁷

- **Formación de saliva ductal:** Corresponde a la saliva que al pasar por el sistema de conductos sufre una reabsorción selectiva de Na^+ y Cl^- que ocurre mayormente en el conducto estriado, no va acompañada de reabsorción de agua y secreción de K^+ y HCO_3^- , haciéndose este flujo hipotónico respecto al plasma. La fuerza que permite la reabsorción de Na^+ desde la saliva primaria a través de la membrana luminal, proviene de la actividad de la bomba Na^+/K^+ ATPasa ubicada en la zona basolateral de los conductos estriados.⁷



5. LESIÓN CELULAR

La célula normal está confinada en un rango muy estrecho de función y estructura por sus programas genéticos de metabolismo, diferenciación y especialización. Es capaz de manejar las demandas fisiológicas normales. Algunos estímulos fisiológicos excesivos y estímulos patológicos pueden llevarla a una serie de adaptaciones celulares fisiológicas y morfológicas, en las que se alcanza un estado nuevo pero claramente alterado, preservando la viabilidad celular y modulando su función en respuesta a tales estímulos. Esta respuesta adaptativa se denomina hipertrofia. Por el contrario, la atrofia es una respuesta adaptativa en la que existe una reducción en el tamaño y función de las células.⁹

Si se exceden los límites de la respuesta adaptativa a un estímulo, o en ciertas circunstancias en las que la adaptación no es posible, se denomina de forma imprecisa lesión celular. Las lesiones celulares se clasifican en reversibles cuando hasta cierto punto cuando el estímulo persiste pero llegara a un “punto de no retorno” y sufre una lesión celular irreversible y muerte celular.⁹

La muerte celular, representa el resultado final de la lesión celular, la cual existen dos patrones:

- **Necrosis o necrosis por coagulación:** Es el tipo más común de muerte celular tras estímulos exógenos y se produce por agresiones como la isquemia y lesión química. Se manifiesta como hinchazón celular intensa o fragmentación celular, desnaturalización y coagulación de las proteínas citoplásmicas, y fragmentación de los organelos celulares.¹⁰



- **Apoptosis:** Cuando la célula muere tras la activación de un programa interno de suicidio. Se caracteriza por la condensación y fragmentación de la cromatina.¹⁰

5.1 Causas de la lesión celular

- **Privación de oxígeno:** La hipoxia es la causa mas común de lesión y muerte celular. Una causa es la oxigenación insuficiente de la sangre, como la anemia o la intoxicación por monóxido de carbono. Según la gravedad del estado hipóxico, las células pueden adaptarse, sufrir lesión o morir.⁹
- **Agentes físicos:** Comprenden el traumatismo mecánico, temperaturas extremas, cambios súbitos en la presión atmosférica, radiación o shock eléctrico.
- **Agentes químicos o fármacos:** Sustancias químicas tan simples desde la glucosa o la sal en concentraciones hipertónicas, pueden causar una lesión celular directa o por alteración de la homeostasis electrolítica de las células. Cantidades muy pequeñas de agentes “venenosos” como el arsénico, el cianuro o las sales de mercurio pueden destruir un número suficiente de células en el transcurso de minutos u horas para producir muerte celular.
- **Agentes infecciosos:** La variedad va desde los virus submicroscópicos , pasando por bacterias, hongos y formas superiores de parásitos.
- **Reacciones inmunológicas:** La reacción anafiláctica frente a una proteína extraña o un fármaco es un ejemplo claro, y supone que las



reacciones frente a autoantígenos endógenos son responsables de diversas enfermedades autoinmunitarias.

- **Trastornos genéticos:** La lesión genética puede provocar un defecto tan visible como las malformaciones congénitas asociadas a Síndrome de Down o alteraciones tan sutiles como la sustitución de un aminoácido en la hemoglobina S de la anemia de células falciformes.
- **Desequilibrios nutricionales:** Los déficit calórico-proteicos causan un gran número de muertes e incluso la nutrición excesiva da lugar a la aparición de diversas enfermedades.⁹

5.2 Necrosis

El término hace referencia a un espectro de cambios morfológicos que siguen a la muerte celular, derivados en gran parte de la acción degradativa progresiva de las enzimas sobre la célula lesionada. Básicamente es el resultado de dos procesos: 1) digestión enzimática de la célula y 2) desnaturalización de las proteínas.¹⁰

La masa de células necróticas pueden presentar diversos patrones morfológicos como son:

- **Necrosis coagulativa:** El tejido afectado presenta una consistencia firme, se aumenta la acidosis intranuclear, desnaturalizando no solo las proteínas estructurales sino también proteínas enzimáticas, bloqueando la proteólisis de las células.
- **Necrosis licuefactiva:** Característica de las infecciones bacterianas focales. El resultado final es la transformación de tejido en una masa líquida viscosa, suele ser amarillento, debido a la presencia de leucocitos muertos.



- **Necrosis caseosa:** Es una forma específica de necrosis coagulativa relacionada con infección tuberculosa. Histológicamente se observa restos granulares amorfos, compuesto por células coaguladas, fragmentadas, encerradas dentro de un borde inflamatorio definido, conocido como reacción granulomatosa.
- **Necrosis grasa:** Se describen áreas focales de destrucción de grasa, como resultado de liberación de lipasas pancreáticas activadas.^{9,10}

5.3 Apoptosis

Es una forma de muerte celular cuyo objetivo es el de eliminar las células del huésped que ya no son necesarias a través de acontecimientos internos y se puede observar en diferentes contextos:⁹

- Durante la embriogénesis
- Mecanismo homeostático para el mantenimiento de las poblaciones celulares en los tejidos
- Mecanismo de reacción inmunitaria
- Lesiones por enfermedad o agentes nocivos
- Envejecimiento

Mecanismos

La apoptosis puede ser activada por diversa señales o estímulos que conducen a la muerte celular y que va desde una falta de hormonas o factores tróficos hasta una interacción positiva ligador-receptor, o agentes lesivos.¹⁰

La apoptosis es el punto final de una cascada dependiente de energía iniciada por estímulos y cuatro componentes básicos:



1. **Vías de señalización:** Los estímulos apoptóticos generan señales que son transmitidas a través de la membrana plasmática hasta moléculas reguladoras. Las señales transmembrana pueden ser determinantes negativos o positivos. Otros reguladores positivos transmembrana son las interacciones receptor-ligador en la membrana plasmática, que generan señales de activación de muerte celular. Existen señales intracelulares que pueden causar apoptosis como la unión de los glucocorticoides a receptores nucleares; agentes fisicoquímicos como la radiación, calor, xenobióticos, hipoxia e infecciones virales.
2. **Fase de control e integración:** Esta fase es llevada a cabo por proteínas específicas que determinan la muerte celular, que influyen en la evolución de las enfermedades. En aspectos generales se distinguen dos amplios esquemas. Uno de ellos implica la transmisión directa de señales mediante proteínas adaptadoras específicas (modelo ligado Fas-Fas y por linfocitos T citotóxicos). El segundo esquema comprende miembros de la familia Bcl-2 de proteínas ya que tienen función mitocondrial reguladora.
3. **Fase de ejecución:** En esta fase se representa la vía final donde convergen múltiples señales heterogéneas y mecanismos reguladores. Las proteasas que inician y median en la fase de ejecución presentan un elevado grado de conservación en distintas especies. Después de que se estimula una caspasa iniciadora, se pone en marcha la muerte enzimática a través de una activación rápida y secuencial.
4. **Eliminación de las células muertas:** Las células apoptóticas y sus fragmentos presentan moléculas marcadoras en su superficie, lo



que facilita su reconocimiento precoz por células adyacentes o fagocitos que pueden ser eliminadas rápidamente.^{9,10}

EJEMPLOS ESPECÍFICOS DE APOPTOSIS

Señalización por la familia de receptores del factor necrosis tumoral (TNF). La familia TNFR comprende miembros que se unen no solamente a la citoquina TNFR, sino también a otros ligadores. Algunos inician la apoptosis, otros la proliferación celular y otros inician ambos procesos. Una subfamilia de TNFR que incluye Fas y TNFR1 muestra “regiones de reconocimiento celular”. Dos ejemplos están guiados por esta familia:⁹

- **Apoptosis mediada por ligador Fas-Fas.** Este tipo de apoptosis está producido por un receptor de la superficie denominado Fas (CD95). Un ligador de membrana o soluble, denominado ligador Fas (FasL o CD95L) y producido por las células del sistema inmunitario, se une a Fas en las células T y activa un programa de muerte celular.¹⁰
- **Apoptosis inducida por TNF.** La activación de uno de los receptores TNF (TNFR1) por la citocina TNF puede dar lugar a la apoptosis al inducir la asociación del receptor con la proteína adaptadora. La proteína TRADD se une a su vez a FADD y causa la apoptosis a través de la activación de la caspasa. A diferencia del sistema anterior, la unión de TNFR1 a TRADD se continua con la unión de otras proteínas adaptadoras dando lugar a la activación del importante factor de transcripción denominado factor nuclear κ B (NF- κ B) al estimular la degradación de su inhibidor (I κ B). Este sistema regulador es importante para la supervivencia celular.¹⁰
- **Apoptosis estimulada por linfocitos T citotóxicos.** Los linfocitos T citotóxicos (LTC) reconocen los antígenos extraños presentes en las



superficie de las células infectadas del huésped. Tras este reconocimiento, expresan el ligador Fas en su superficie como se ha visto. De manera alternativa, los LTC inducen la apoptosis de las células efectoras mediante la secreción de perforina, una molécula transmembrana con capacidad para formar poros, y a través de la liberación por exocitosis de gránulos citoplasmáticos en las células efectoras. De esta manera, los LTC destruyen las células efectoras pasando por alto los procesos de señal e induciendo de manera directa la fase efectora de la apoptosis.

- **Apoptosis por privación de factores de crecimiento.** La supervivencia de muchas células depende del aporte de citocinas o factores de crecimiento. En ausencia de estos factores, las células sufren apoptosis. Tras la eliminación del factor de crecimiento, los miembros proapoptóticos de la familia de proteínas Bc1-2 parecen desplazarse desde el citosol hasta la membrana mitocondrial externa, modificando el cociente de miembros proapoptóticos y antiapoptóticos de la familia Bc1-2.
- **Lesión del ADN mediada por apoptosis.** La exposición de las células a la radiación o agentes quimioterápicos induce apoptosis a través de un mecanismo que se inicia con la lesión del ADN que implica al gen de supresión tumoral p53. Este gen se acumula cuando el ADN está lesionado y detiene el ciclo celular (fase G1) para que se pueda producir la reparación. Sin embargo, si el proceso de reparación fracasa, el p53 desencadena la apoptosis. Se ha introducido el concepto de apoptosis desregulada “demasiado o demasiado poco” para explicar los componentes de una amplia gama de enfermedades; este tipo de desregulación puede causar dos grupos de enfermedades.



- **Trastornos asociados con inhibición de la apoptosis e incremento de la supervivencia celular.** En este grupo, una tasa excesivamente baja de apoptosis prolonga la supervivencia de las células anómalas. Estas células acumuladas pueden dar lugar a: 1) Cánceres, especialmente carcinomas con mutaciones del gen p53 o tumores dependientes de hormonas como los carcinomas de mama, próstata u ovario. 2) Trastornos autoinmunitarios, que podrían aparecer si no son eliminados los linfocitos autorreactivos.
- **Trastornos asociados con aumento de la apoptosis y mortalidad excesiva.** Estas enfermedades se caracterizan por una importante pérdida de células normales o protectoras y pueden ser 1) Enfermedades neurodegenerativas, que se manifiestan por la pérdida de grupos específicos de neuronas. 2) Lesión isquémica como infarto o accidentes cerebrovasculares y 3) Depleción linfocitaria inducida por virus.^{9,10}

5.3.1 Familia p53

El gen p53 se localiza en el cromosoma 17p13., su nombre oficial es gen TP53 aunque en la literatura lo encontramos como gen p53. Se sugiere que esta proteína funciona como un guardián crítico contra la formación de cáncer, impidiendo la propagación de células genéticamente dañadas, es un factor de transcripción que está en el centro de una gran red de señales que detectan tensión celular, como daños del ADN, telómeros acortados e hipoxia.⁹

La proteína p53 frustra la transformación neoplásica mediante tres mecanismos entrelazados: activación de la detención transitoria del ciclo celular (quiescencia), inducción de una detención permanente del ciclo



celular (senescencia) o desencadenamiento de la muerte celular programada (apoptosis). En respuesta al daño del ADN, p53 es fosforilado por genes que detectan la lesión y están implicados en la reparación del ADN. La p53 ayuda a la reparación del ADN causando una pausa en G₁ y está causada principalmente por la transcripción dependiente de p53 del inhibidor de CDK CDKN1A (p21) e induciendo los genes de reparación del ADN. Una célula con ADN dañado que no puede repararse es dirigida por p53 para sufrir apoptosis.¹⁰



6. DEFINICIÓN DE CÁNCER

Los aspectos característicos que definen al cáncer son dos: el crecimiento celular no regulado por señales externas (autónomo) y la capacidad de invadir tejidos, metastatizar, y colonizar lugares a distancia. El crecimiento incontrolado de células anormales, es una propiedad de todas las neoplasias o nuevos tumores. Sí existe invasión, la neoplasia es maligna.^{8,9}

El cáncer es una enfermedad genética, pero el nivel de su expresión es una única célula. Aunque existen ciertos tipos de cáncer hereditario, la mayoría de las mutaciones se producen en células somáticas y están producidas por errores intrínsecos de la replicación del ADN o son provocadas por exposición a carcinógenos.⁸

El fenotipo maligno sólo se obtiene después de que varias mutaciones (de 5 a 10, y producida a lo largo de varios años) provocando alteraciones en diversos productos genéticos. Cada alteración genética puede provocar cambios fenotípicos representados en los tejidos epiteliales por la progresión desde hiperplasia, pasando sucesivamente por adenoma, displasia y carcinoma in situ, hasta carcinoma invasor.^{8,10}

En los tejidos con recambio celular rápido, como la piel, medula ósea e intestino, la función diferenciada y la de reemplazo son desempeñadas por diferentes tipos de células. En circunstancias normales, una célula se encuentra en dos vías: división o diferenciación. Las células capaces de dividirse son indiferenciadas (células madre), mientras que las células totalmente diferenciadas son incapaces de dividirse. La expresión génica es el producto de la interacción entre la programación para esa misma expresión genética específica del tejido y factores ambientales como el contacto célula a célula, las interacciones con la matriz extracelular,



hormonas de secreción endocrina, factores de crecimiento y diferenciación paracrinos; y agresiones como el calor, la oxidación, irradiación y deformación o tracción físicas.⁸

Los tumores de glándulas salivales pueden surgir a partir de las glándulas salivales principales o accesorias. La mayoría de los tumores de parótida son benignos, pero la mitad de los tumores de las glándulas submandibulares y sublinguales, y la mayoría de los procedentes de glándulas salivales accesorias, son malignos.^{8,10}

Se han detectado de lesiones cromosómicas y otras alteraciones, que frecuentemente afectan a los cromosomas 3p,9p, 17p y 13q, en lesiones premalignas y malignas de la cabeza y cuello, al igual que mutaciones en los genes supresores de tumores, a menudo el gen p53. La amplificación de oncogenes es menos frecuente, pero se ha descrito la expresión excesiva del PRAD-1/bc1-1 (ciclina D1) y del receptor de factor de crecimiento epidérmico. Este último guarda correlación positiva con el tamaño tumoral y un pronóstico desfavorable.⁸

6.1 Control del ciclo celular

El cáncer se caracteriza por una proliferación celular descontrolada, por lo que es importante conocer el funcionamiento del ciclo celular normal. Múltiples vías de transducción de señales intracelulares conectan las señales extracelulares con los genes que regulan el ciclo celular.^{8,10}

La replicación del ADN sucede en la fase S, la cual es seguida por la fase G2 y al final la M. Las células progresan directamente desde la fase M a la G1 cuando están en división activa. El paso de una fase celular a otra es regulada por los puestos de control; es decir, en momentos en los cuales determinadas proteínas específicas para evitar la progresión del ciclo celular. Durante la G1, la afectación para entrar en la fase S tiene lugar un punto de restricción (R), en la cual la célula decide si sigue la replicación.¹⁰ Este



proceso depende de la activación ordenada de las cinasas dependientes de ciclina (CDK). La expresión de estos inhibidores puede ser inducida por inhibición de contacto, factores antimitogénos extracelulares y la proteína inhibidora de tumores p53.¹⁰ Las células cancerosas suelen mostrar deficiencia en los puntos de restricción; a través de mecanismos como 1) amplificación/sobreexposición de ciclinas/cinasas dependientes de la ciclina, 2) pérdida de inhibidores de las cinasas dependientes de la ciclina e 3) inactivación mutacional de las proteínas p53 o pRb.^{8,10}

Las células cuentan con mecanismos evolucionados que reconocen al ADN lesionado y dirigen a la célula hacia la reparación del ADN, o por un mecanismo predeterminado a la muerte. La progresión del ciclo celular debe vencer los obstáculos que se presentan en tres puntos de control: 1) Durante G₁, antes de entrar a la fase S, 2) a medida que el ADN se replica en la fase S, y 3) en G₂, antes de que comience la mitosis.^{8,10}

6.2 Carcinogenia

La patogenia del cáncer incluye múltiples acontecimientos genéticos y la inestabilidad genómica es esencial en la generación de mutaciones. En las neoplasias se observan tres mecanismos de inestabilidad genética:

- 1) Inestabilidad cromosómica: Se caracteriza por una tasa aumentada de adiciones o deleciones de cromosomas completos, o porciones de los mismos, produciendo variabilidad en los cariotipos celulares. Dando como resultado aneuploidía, amplificación génica y pérdida de la heterocigosidad.
- 2) Inestabilidad de los microsatélites, con frecuencia resultado de la reparación anormal de los desajustes del ADN, y
- 3) Metilación aberrante del ADN.¹⁰

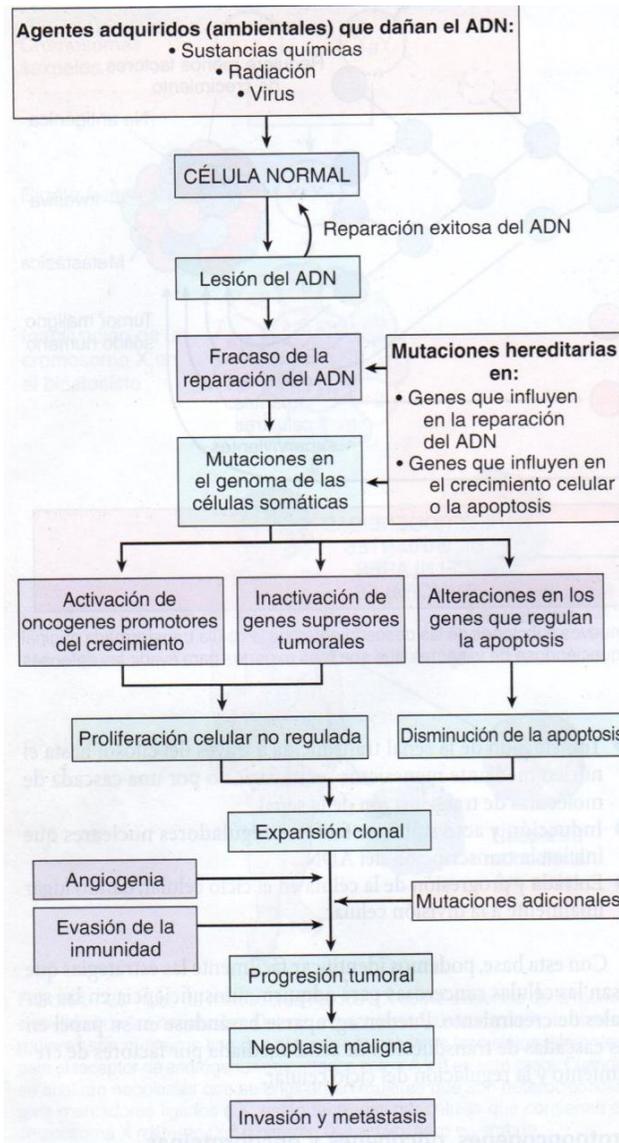


Figura 15. Esquematización de los procesos de la carcinogénesis.⁷

6.3 Oncogenes

Los genes que promueven el crecimiento celular autónomo en las células cancerosas se llaman oncogenes, y sus homólogos celulares no mutados se denominan protooncogenes. Los oncogenes se crean mediante la mutación de los protooncogenes y se caracterizan por la capacidad para promover



el crecimiento celular en ausencia de señales promotoras del crecimiento celular normal.⁹

Los protooncogenes tienen múltiples papeles, participando en funciones celulares relacionadas con el crecimiento y proliferación, las proteínas codificadas por protooncogenes pueden funcionar como:

- Factores de crecimiento
- Receptores de la superficie celular
- Vías de transductores de señal
- Proteínas nucleares de unión a ADN (factores de transcripción)
- Proteínas del ciclo celular.
- Inhibidores de la apoptosis^{8,9,10}

Existen tres mecanismos generales por los cuales se activan los oncogenes:

- Una mutación en un protooncogen conduce a la producción constitutiva de una proteína normal.
- La expresión incrementada de un protooncogen causa sobreproducción de un producto génico normal.
- La activación o expresión de los protooncogenes es regulada por numerosos mecanismos autoinhibidores que protegen contra una actividad inapropiada. Muchas mutaciones en los protooncogenes los vuelven insensibles a las restricciones autoinhibidoras y reguladoras normales, llevando una actividad generalizada.¹⁰

6.4 Angiogénesis tumoral

Al igual que los tejidos normales, los tumores requieren aporte de oxígeno y nutrientes, eliminación de los productos de desecho es decir necesidades metabólicas, el límite de difusión de oxígeno en los tejidos es cercano a 100



μm .^{8,10} Las células cancerosas pueden estimular la neoangiogenia, durante la cual brotan nuevos vasos desde capilares existentes previamente, y en algunos casos la vasculogenia en donde se reclutan células endoteliales de la médula osea.¹⁰

Los estímulos de la angiogénesis tumoral son la hipoxia, inflamación y lesiones genéticas en los oncogenes o los supresores tumorales que alteran la expresión génica de la célula tumoral. Consta de varios pasos en donde existe estimulación de células endoteliales (EC) por factores de crecimiento, degradación de matriz extracelular por proteasas, la proliferación de células endoteliales y la migración hacia el tumor, así como la formación de final de nuevos conductos capilares.⁹

El flujo sanguíneo tumoral es variable y caótico, los vasos tumorales se encuentran agujerados y dilatados, con un patrón de conexión caótico, una membrana basal discontinua o ausente, esto contribuye a una gran permeabilidad de estos vasos y junto con la falta de linfáticos intratumorales funcionales, produce hipertensión intersticial dentro del tumor, lo cual interfiere con la llegada de fármacos.^{8,10}

La base molecular del interruptor angiogénico implica un aumento de producción de factores angiogénicos y/o la pérdida de inhibidores angiogénicos. Estos factores pueden ser producidos directamente por las propias células tumorales o por células inflamatorias.⁸ Algunas proteínas como las proteasas, pueden liberar los factores de crecimiento fibroblástico básicos proangiogénicos (bFGF). El interruptor angiogénico está controlado por la hipoxia. Lo cual por falta relativa de oxígeno estimula un factor de transcripción sensible al oxígeno HIF1 α que entonces active la transcripción de citocina proangiogénicas como VEGF y bFGF creando un gradiente angiogénico que estimula la proliferación de células endoteliales y dirige el nuevo crecimiento de nuevos vasos hacia el tumor.^{8,10}



6.5 Invasión y metástasis

La invasión y metástasis son los marcadores biológicos de los tumores malignos. Los tumores malignos crecen en el tejido de origen, donde se agrandan e infiltran las estructuras normales. La metástasis (del griego, “desplazamiento”) es la migración de las células malignas desde un lugar a otro que no es contiguo, las células neoplásicas tienen la capacidad de invadir vasos linfáticos y sanguíneos en áreas distantes.¹⁰

Las células neoplásicas también pueden penetrar en los conductos vasculares y linfáticos a través de los cuales se diseminan hacia áreas distantes.

Un dogma histórico afirma que los tumores epiteliales metastatizan preferentemente a través de conductos linfáticos, mientras que las neoplasias mesenquimatosas se distribuyen vía hematógena, esta distinción no es del todo válida debido a que existen conexiones entre los sistema linfático y vascular.⁹

- **Siembra directa de las cavidades o superficies corporales:** Puede ocurrir siempre que una neoplasia maligna penetra en un “campo abierto” natural. La cavidad más frecuente es la cavidad peritoneal, seguida de la pleural, pericardiaca, subaracnoidea y espacio articular.
- **Metástasis hematógenas:** Las células cancerosas habitualmente invaden capilares y vénulas, mientras que las arteriolas y arterias son más resistentes. Algunas células tumorales liberadas dentro del sistema venoso sobreviven al pasar a través de la microcirculación, y por consiguiente transportadas hacia áreas más distantes.



- **Metástasis linfáticas:** Las membranas basales envuelven sólo los grandes conductos linfáticos, de modo que están ausentes los capilares linfáticos, por lo tanto las células tumorales pueden penetrar los conductos linfáticos con mayor facilidad que los vasos sanguíneos. Una vez en los vasos linfáticos, las células son transportadas hacia los ganglios linfáticos del drenaje regional, para después extenderse por todo el ganglio. Los ganglios linfáticos portadores de depósitos metastásicos pueden estar agrandados muchas veces con respecto a su tamaño normal y con frecuencia exceder el diámetro de la lesión primaria.^{9,10}

Para que las células tumorales se liberen de una masa primaria, entren a los vasos sanguíneos o linfáticos, deben realizar una serie de pasos que consiste en dos fases:

- **Invasión de la matriz extracelular:** Las células tumorales interactúan con la matriz extracelular, invadiendo la membrana basal subyacente, después atravesar el tejido conjuntivo intersticial y finalmente obtener acceso a la circulación, penetrando en la membrana basal vascular. La disociación de las células entre sí a menudo es el resultado de las alteraciones en las moléculas de adhesión intercelular, la adhesión mediadas por las E-cadherinas la cual en regulación negativa reduce la capacidad de las células para adherirse entre sí y facilita su liberación del tumor primario y su avance hacia los tejidos circundantes. El siguiente paso consiste en la degradación local de la membrana basal mediante enzimas proteolíticas para la elaboración de proteasas teniendo efectos quimiotácticos, angiogénicos y como promotores de crecimiento. El tercer paso de invasión implica cambios en la fijación de las células tumorales a las proteínas de la matriz extracelular, la pérdida de adhesión conduce a la apoptosis, sorprendentemente las células

tumorales son resistentes a esta forma de muerte celular, promoviendo la invasión y metástasis. El último paso de este proceso consiste en la migración de células tumorales a las membranas basales delgadas y zonas de proteólisis de la matriz extracelular.¹²

- **Diseminación vascular y alojamiento de las células tumorales:** En la circulación, las células tumorales tienden a agregarse en grupos, esto favorece la formación de agregados plaquetarios-tumorales, también puede unirse a factores de coagulación, activarlos y dar lugar a la formación de émbolos.^{9,10}

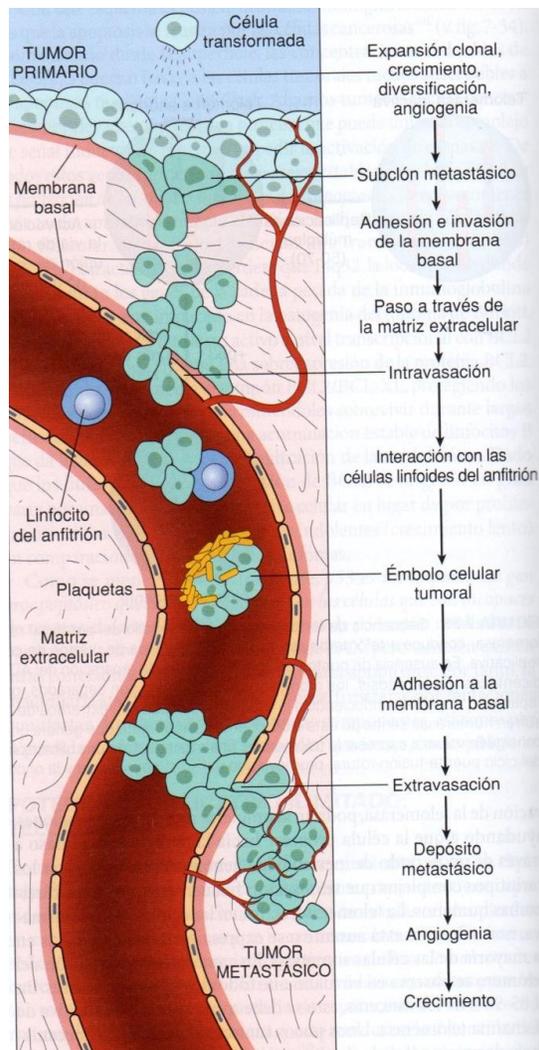


Figura 16. Esquematización del proceso de angiogénesis y metástasis.⁷



7. NEOPLASIAS

Neoplasia (del griego neo “nuevo” y plasma “cosa formada” es un crecimiento autónomo de los tejidos que escapa de las restricciones normales de la proliferación celular exhibiendo grados variables de fidelidad de sus células precursoras, escapando de mecanismos de muerte celular o un deterioro en la diferenciación celular. Al ocupar espacio se les denominan tumores (del griego, a través del latín, “tumefacción”) . La persistencia de los tumores aun después de pasar por el estímulo inicial, se debe a unas alteraciones genéticas que se transmiten a la progenie de las células tumorales. Estos cambios permiten una proliferación excesiva y no regulada que llega a hacerse autónoma, aunque sigue dependiendo del anfitrión para su nutrición e irrigación sanguínea.^{9,10}

La incidencia de la enfermedad neoplásica aumenta con la edad, lo cual acrecienta la población en riesgo. En general, las neoplasias son irreversibles, las cuales derivan de células que habitualmente mantienen una proliferación celular normal, puede presentar grados variables de diferenciación, que imitan a los tejidos normales hasta una acumulación de células que no pueden identificarse, el estímulo causal puede o no identificarse, originándose a partir de mutaciones en los genes que regulan el crecimiento celular, la muerte o la reparación de ADN.¹⁰

Todos los tumores benignos o malignos presentan dos componentes básicos: 1) células neoplásicas clonales que constituyen su parénquima, y 2) estroma reactivo formado por tejido conjuntivo, vasos sanguíneos y cantidades variables de macrófagos y linfocitos.^{9,10}

- **Neoplasia benigna:** Se dice que es benigno cuando sus características microscópicas y macroscópicas se consideran relativamente “inocentes” lo que implica que se mantendrá localizado,



que no puede diseminarse a otras localizaciones y que generalmente es susceptible a la extirpación quirúrgica local, con altos índices de supervivencia del paciente. Sin embargo, pueden producir masas no localizadas, y en ocasiones puede producir una enfermedad grave, además se debe considerar que la localización donde se aloje sea crítica.¹⁰

- **Neoplasia maligna:** Implica que la lesión puede invadir y destruir las estructuras adyacentes y diseminarse a localizaciones distantes (metástasis) causando la muerte. Se caracterizan por amplias variaciones en la diferenciación celular parenquimatosa, que va desde células bien diferenciadas hasta otras completamente indiferenciadas. La ausencia de diferenciación, o anaplasia, se considera un marcador de malignidad.^{9,10}



8. ANTECEDENTES HISTÓRICOS DEL CARCINOMA ADENOIDEO QUÍSTICO

Esta neoplasia fue descrita por primera vez por Theodor Birlouth en 1856, denominándolo cilindroma, ya que él estudió y describió sus características histológicas denominando su forma celular como cilindro, porque las células epiteliales están dispuestas en él, alrededor de un material homogéneo que forma un cilindro.^{1,9,10}

El cilindroma es un “lobo con piel de cordero”. Las células epiteliales son regulares y de apariencia benigna. Sin embargo aún cuando se sabía que este tumor producía comúnmente la muerte del paciente, se clasificó entre los adenomas pleomorfos hasta el año 1940. Esto se debía en parte al hecho de que en algunos casos aparecen metástasis de 10 a 20 años después de la extirpación quirúrgica.^{9,13}

Krompecher lo clasificó como un carcinoma de células basales pero no consideró sus características morfológicas ni su malignidad como Willis.Mulligan que observó que este tumor originaba frecuentes metástasis. Foote y Frazell popularizaron la denominación de Carcinoma Adenoideo Quístico.¹³ En 1952 ,Reid introdujo el término “Adenoideo Quístico”, usado anteriormente por Fotte y Frazell para la clasificación de tumores de glándulas salivales mayores y menores.^{14,15,16}

La primera clasificación documentada de tumores de glándulas salivales fue realizada por Froote y Frazell en 1953.Ellos presentaron 877 casos de tumores de glándulas salivales mayores y menores en el Memorial Hospital de Nueva York. A partir de este trabajo se han expuesto otras clasificaciones que se analizarán más adelante.¹⁷



Desde el punto de vista histológico se presentan lesiones similares en glándulas lagrimales, glándulas de senos paranasales, faringe, tráquea, bronquios, piel y senos. Tarpley y Giansanti estudiaron 50 casos de Carcinomas Adenoideos Quísticos bucales. Dónde sus resultados alojaron que la mucosa palatina es el sitio más frecuente donde se presentó.¹³



9. CARCINOMA ADENOIDEO QUÍSTICO

9.1 Definición

Es definido de acuerdo a la OMS como “un tumor basaloide que consiste en células epiteliales y mioepiteliales en varias configuraciones morfológicas, incluyendo tubular, cribiforme y sólido. Tiene un curso clínico implacable y por lo general un desenlace fatal” también agrega que “ estos tumores tienen una propensión para la invasión perineural y parálisis del nervio facial pudiéndose extenderse a lo largo de los nervios a una considerable distancia más allá de los límites clínicos aparentes del tumor ” concluyendo que “la influencia de la invasión perineural (IPN) de supervivencia ha sido contradictorio”.¹⁸

El Carcinoma Adenoideo Quístico es una neoplasia de crecimiento lento pero agresivo con una gran capacidad de recidiva. Se desarrolla como una hinchazón de crecimiento lento caracterizada por una infiltración local amplia.¹⁹ Puede seguir acompañado de dolor, con tendencia a la invasión perineural. La enfermedad loco-regional linfática es poco común, metástasis a distancia y recidivas locales son relativamente frecuentes.²⁰

El Carcinoma Adenoideo Quístico es un tumor basaloide que consiste en células epiteliales y mioepiteliales con una configuración morfológica variable, incluyendo patrones cribiforme, tubular y sólido.^{1,14,20}

En comparación con otros tumores de cabeza y cuello epiteliales, el Carcinoma Adenoideo Quístico es conocido por su predilección inusual para la infiltración perineural. La diseminación hematógena a sitios distantes ocurre en aproximadamente el 40-60% de los pacientes, especialmente en la enfermedad en etapa tardía.

La metástasis ósea se asocia con un rápido deterioro y progresión de la enfermedad como la respuesta a la quimioterapia es generalmente pobre.¹⁴



Desde el punto de vista histológico, los tumores malignos de las glándulas salivales de origen epitelial forman un grupo heterogéneo, con un alto grado de variabilidad citológico y estructural. De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS) esta clasificación proporciona los principales carcinomas junto con un código de morfología de la clasificación Internacional de enfermedades para oncología ICDO-O y Nomenclatura sistematizada de medicina (SNOMED). Seifert AG.²⁰

TIPO DE TUMOR	CODIGO ICD-O Y SNOMED*
CARCINOMAS	
Carcinoma de células acinares	8550/ 3
Carcinoma mucoepidermoide	8430/3
Carcinoma adenoideo quístico	8200/3
Adenocarcinoma polimorfo de bajo grado	
Carcinoma mioepitelial-epitelial	
Adenocarcinoma de células basales	8147/3
Carcinoma sebáceo	8410/3
Cistoadenocarcinoma papilar	8450/3
Adenocarcinoma mucinoso	8480/3
Carcinoma oncocítico	8290/3
Carcinoma del ductus salival	8500/3
Adenocarcinoma	8140/3
Mioepitelioma maligno	8982/3
Carcinoma adenoma pleomorfo	8941/3
Carcinoma de células escamosas	8070/3
Carcinoma de células pequeñas	8041/3
Carcinoma indiferenciado	8020/3

Cuadro 1. Clasificación de carcinomas de acuerdo a la OMS con su respectivo código internacional.²⁰



Los tumores de cabeza y cuello se clasifican según el sistema tumor, ganglios, metástasis (tumor,nodes,metastases, TNM) del American Joint Committee on Cancer (AJCC) Cuadro 2.; esta clasificación aporta un valor pronóstico fundamental que, junto a la clínica, orienta en la actitud terapéutica a seguir.^{1,8}

ESTADIO I	T1	N0	M0
ESTADIO II	T2	N0	M0
ESTADIO III	T3	N0	M0
	T1 a T3	N1	M0
ESTADIO IVa	T1 a 3	N2	M0
	T4a	N0 N1 N2	M0
ESTADIO IVb	T4b	N0 N1 N2 N3	M0
	T	N3	M0
ESTADIO IVc	T	N	M1

Cuadro 2. Clasificación de (tumor, nodos, metástasis)TNM. Propuesta por AJCC (American Joint Comitee on Cancer) 2010¹

T- TUMOR PRIMARIO

TX Tumor primario que no puede ser definido

TO No hay evidencia de tumor

T1 Tumor de 2 cm o menos sin extensión extra-parenquimatososa

T2 Tumor entre 2 y 4 cm sin extensión extra-parenquimatososa

T3 Tumor mayor de 4 cm y/o con extensión extra-parenquimatososa

T4a Invasión de piel, mandíbula, conducto auditivo o nervio facial

T4b Invasión de base de cráneo, pterigoides o arteria carótida



N- NÓDULOS LINFÁTICOS REGIONALES

NX Indefinidos

NO No metástasis linfáticas

N1 Adenopatía ipsilateral de 3 cm o menos

N2 N2a. Adenopatía ipsilateral entre 3 y 6 cm

N2b. Múltiples adenopatías ipsilaterales, ninguna mayor de 6 cm.

N2c. Adenopatías bilaterales o contralaterales de no más de 6 cm.

N3 Adenopatías de más de 6 cm

M- METÁSTASIS A DISTANCIA

MX Indefinidos

M0 No existen metástasis

M1 Metástasis a distancia



9.2 Epidemiología e incidencia

El Carcinoma Adenoideo Quístico representa el 4% del total de los tumores (12% de los carcinomas) en la serie norteamericana (AFIP), y el 5% (23% de los carcinomas) en la serie británica (BSGTP).¹

Presenta una tasa de morbilidad de 5 años en el 62% de los casos y 10 años en 40% de los casos.¹

Esta lesión es más común en adultos de mediana edad y es raro encontrar en pacientes jóvenes de 20 años en adelante. Puede distribuirse tanto en hombres como en mujeres pero tiene una predilección por el sexo femenino (3:2)^{1,21}. Estudios recientes demuestran que hay una gran predilección por pacientes de sexo femenino postmenopáusicas en una edad media de 60 años.²²

El Carcinoma Adenoideo Quístico es un raro tumor epitelial de cabeza y cuello, que representa el 7.5% de todas las neoplasias de glándulas salivales. En cavidad oral esta entidad comprende el 6.3 a 10.2% de todos los tumores de glándulas salivales menores.²³

El Carcinoma Adenoideo Quístico representa aproximadamente el 10% de todos los tumores malignos de glándulas salivales. Las glándulas menores de boca 75%, particularmente el paladar 25% y el tracto superior aereodigestivo, representan la mitad de todos los casos.^{1,21} Otros sitios comunes incluyen la parótida (21%) glándula submandibular (13%), y tracto sinusal (11%).¹

Otros reportes indican que representa el 70% de los casos en glándulas salivales, otro 20% en vías aéreas respiratorias y un 9% en otros sitios como la piel, mama, y glándulas lagrimales.¹⁴



En el Instituto de Cancerología de México (INCAN) de una muestra de 68 casos tumores de cabeza y cuello, 29.4% hombres y 70.6% mujeres, promedio de edad de 49 años, el sitio de predilección fue antromaxilar, seguido del paladar duro, lengua y glándula parótida. El patrón histológico predominante fue el cribiforme. El tiempo de seguimiento ha sido de 1 a 224 meses (promedio 47.3). La supervivencia global fue de 47 y 17% a 5 y 10 años respectivamente. El periodo libre de enfermedad (PLE) fue de 55% 5 años y de 33% a 10 años.²⁴

De acuerdo al anuario bioestadístico del INCAN se encuentra el registro de los años 2010-2011, de los pacientes diagnosticados con Carcinoma Adenoideo Quístico, el cual en ambos años representó el 0.2% de todas las neoplasias registradas en el Instituto.^{43,44}

CIE	GÉNERO		-19		20-29		30-39		40-49		50-59		60-69		+70	
	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
82003	5	3	0	0	0	1	2	0	0	2	1	0	2	0	0	0

Total de pacientes con diagnostico de CAQ: 8

Total de pacientes recibidos en INCAN: 4176

Representación de porcentaje: 0.2%

Cuadro 3. Pacientes diagnosticados con Carcinoma Adenoideo Quístico del Instituto Nacional de Cancerología en el año 2010.⁴³

CIE	GENERO		-19		20-29		30-39		40-49		50-59		60-69		+70	
	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
82003	3	6	0	0	0	1	2	0	0	2	1	0	2	0	0	0

Total de pacientes con diagnostico de CAQ: 9

Total de pacientes recibidos en INCAN: 4419

Representación de porcentaje: 0.2%

Cuadro 4. Pacientes diagnosticados con Carcinoma Adenoideo Quístico del Instituto Nacional de Cancerología en el año 2011.⁴⁴



9.3 Características clínicas

Son tumores sólidos, firmes, bien circunscritos, particularmente cuando son pequeños pero con marcada tendencia a la invasión local.¹ La mayoría no son encapsulados. El aspecto macroscópico oculta la verdadera extensión del tumor, como la infiltración neural no es descriptible en la examinación macroscópica.¹⁹

Destaca la existencia de dolor frecuente y la presencia de posible parálisis facial. En las neoplasias intraorales, es característica la ulceración y el dolor conforme la neoplasia crece.²⁷

El tumor usualmente presenta crecimiento lento de larga duración, con fijación a estructuras adyacentes en estadios avanzados. Puede presentar sensibilidad o dolor, lesiones de los nervios craneales, especialmente parálisis del nervio facial. Malins y Farrow (1991) describen un dolor facial en periodos de 18 meses y 7 años respectivamente, antes de ser localizado el carcinoma. Seifert y cols. cifran parálisis facial en un 20% para la forma cribiforme, un 40% en la forma tubular y un 65% en la forma sólida.^{1,27}

Los tumores de glándulas salivales menores a menudo presentan ulceración de la mucosa subyacente.¹⁴ Otros datos clínicos que puede presentar cuando está localizado en el seno maxilar son dolor, obstrucción nasal, epistaxis acompañado del crecimiento tumoral. Se puede confundir con alergias como sinusitis o rinitis, lo cual puede retrasar el diagnóstico correcto y el tratamiento adecuado.²⁸

La invasión perineural o intraneural es una característica común y frecuentemente visible y el tumor se puede extender a lo largo de los nervios en un área amplia. Existe invasión el hueso extensivamente antes de que haya evidencia radiológica de destrucción ósea se asocia con un rápido deterioro y progresión de la enfermedad. El compromiso de los ganglios

linfáticos a menudo se debe a las infecciones contiguas en el lugar de permeación linfática o embolización.^{27,28}

Generalmente el factor más importante para la supervivencia a largo plazo después de un tratamiento para el Carcinoma Adenoideo Quístico es el tamaño y la respuesta en escena de la lesión inicial.³⁰

Por otro lado, aunque los tumores localizados en la lengua móvil producen alteraciones funcionales y por lo tanto, deben ser diagnosticados en una etapa anterior, esto no se observó en una muestra de 68 casos el 11.8% que se encontraron en lengua, donde los tumores variaron en tamaño de 2 a 15 cm.¹

Conforme el tumor progresa invade a las estructuras óseas adyacentes y circundantes, causando más signos y síntomas como son otalgia, cefalea y convulsiones. Por desgracia, en muchos casos, los pacientes buscan atención médica tardía y el cáncer se diagnostica sólo cuando los síntomas disfuncionales graves están presentes, con un impacto negativo directo significativo en el pronóstico. Esta situación ha sido vista incluso en los estudios de los países con altas calificaciones en los índices de desarrollo humano y socio-económico.²⁸



Figura 17. Localización de la lesión de CAQ en paladar duro.⁸



Figura 18. Misma localización, lesión circunscrita, ulcerada y encapsulada.⁹



Figura 19. Paciente de 57 años, con lesión de CAQ en borde lateral de la lengua.⁹



Figura 20. Lesión de CAQ en piso de boca lado derecho.⁹

9.4 Características histológicas.

El Carcinoma Adenoideo Quístico es un tumor basaloide que consiste en células epiteliales y mioepiteliales con una configuración morfológica variable, incluyendo patrones cribiforme, tubular y sólido.

El Carcinoma Adenoideo Quístico tiene tres patrones morfológicos: cribiforme o cilindromatoso, tubular, y sólido, en ese orden está la frecuencia. Una mezcla de estos patrones puede observarse.

La variante cribiforme muestra cordones de células de apariencia poco atípica rodeando pseudoquistes pueden estar ocupados por material eosinófilo PAS positivo, material mucoso o hialino.^{1, 19} Este material corresponde a la membrana basal y moco producido por las células tumorales y que están rellenoando espacios extracelulares confiriendo el aspecto de “queso suizo”.^{1, 19}

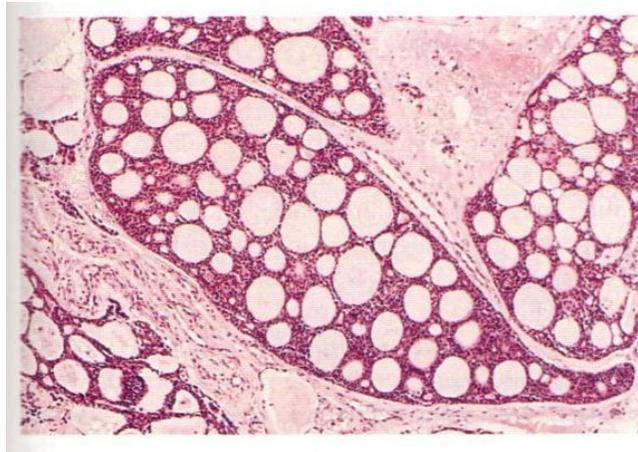


Figura 21. Patrón histológico cribiforme dando la apariencia de “queso suizo”.¹⁰

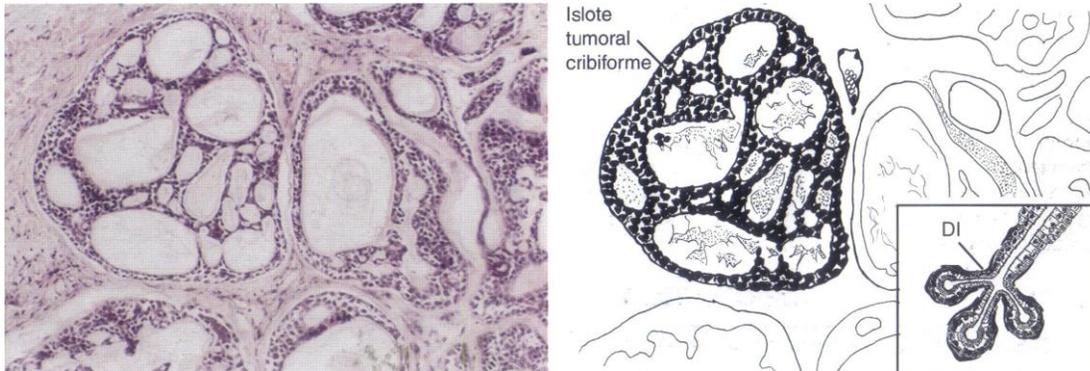


Figura 22. La apariencia trabecular es característica principal del patrón cribriforme.¹¹

Además de pseudoquistes se observan verdaderas microglándulas. Se compone de células ductales, y de células mioepiteliales modificadas. Este último tipo celular predominante, tiene bordes celulares indefinidos y citoplasma claro. Los núcleos son uniformes en tamaño, con cromatina pesada y puede ser redondeada o angular. El estroma del Carcinoma Adenoideo Quístico es usualmente hialinizado y en algunos casos, es tan abundante que las células tumorales se atenúan en filamentos.^{1,19,27}

La variante tubular es de doble capa y tiene la diferenciación ductal más visible. Se caracteriza por la presencia de los mismos pseudoquistes, rodeados por células mioepiteliales que dejan ver la continuidad entre el contenido de estos pseudoquistes y el estroma¹. Hay una capa interna eosinófila, células del conducto-revestimiento y las células mioepiteliales a menudo muestran citoplasma claro e irregular, y núcleos angulares.¹⁹ Está compuesto de conductos, que pueden estar formados por una o dos capas de células semejantes a las células mioepiteliales.²⁵

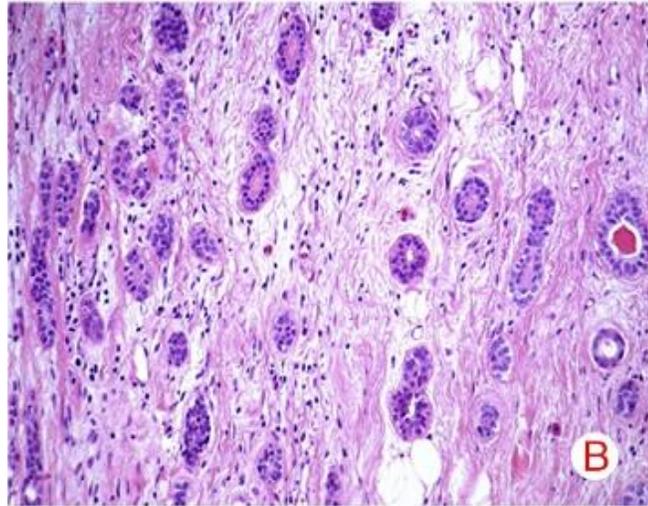


Figura 23. Patrón histológico tubular.¹¹

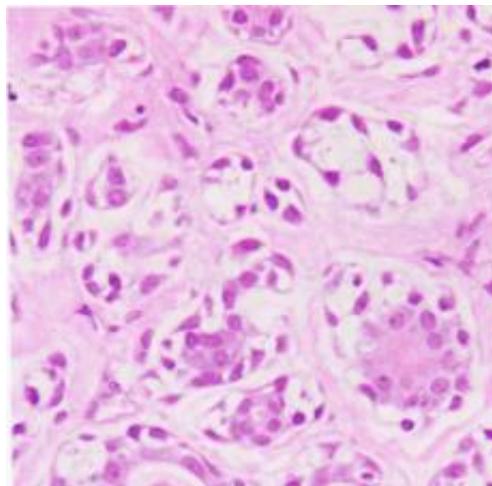


Figura 24. La variante tubular tiene una apariencia de doble capa con células ductales interiores y células mioepiteliales en el exterior.²⁴

La variante poco frecuente sólido consiste en islas de células basófilas con pocos núcleos largos y angulados. Se caracteriza por la presencia de agregados sólidos lobulados sin pseudoquistes.^{1,19} Presenta escasos conductos en las células de revestimiento, es común encontrar centros de necrosis.

Las mitosis son escasas en los patrones cribiformes y tubulares, pero pueden ser frecuentes en el tipo sólido.¹⁹

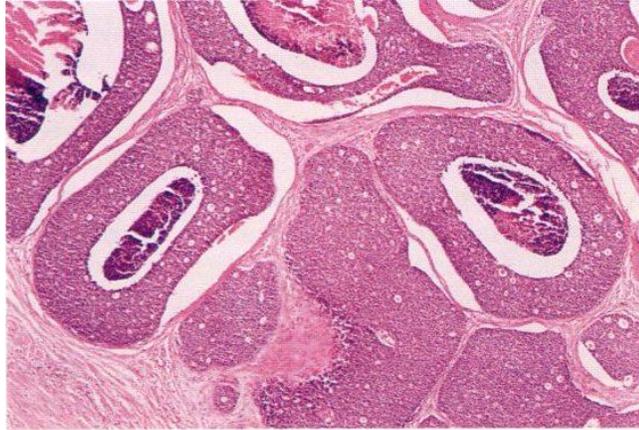


Figura 25. Patrón histológico sólido.¹²



Figura 24. Se observa grandes nidos de células con alta relación núcleo-citoplasma, con zonas de necrosis.¹¹



9.5 Métodos de diagnóstico y estudios auxiliares

La manifestación clínica más frecuente en la patología de glándulas salivales es el aumento del tamaño que puede acompañarse o no de otros síntomas. Por ello es importante realizar una correcta historia clínica la cual nos orientará con el diagnóstico preliminar.¹

Se debe registrar antecedentes de enfermedades como síndromes, malformaciones congénitas, radiaciones previas, enfermedades metabólicas, ingesta de medicamentos, enfermedades neurológicas que interfieran con la producción normal de saliva.^{1,26}

También se debe realizar un examen clínico y físico, partiendo de la premisa que los tumores benignos suelen manifestarse como una masa única bien delimitada, no adherida a planos superficiales ni profundos, sin alteración nerviosa e indolora; por el contrario, los tumores malignos tienen una evolución más rápida, son mal delimitados invadiendo planos profundos con afectación nerviosa.^{1,26}

Técnicas de imagenología

La finalidad fundamental de estos estudios es determinar la extensión del tumor y su localización principal, lo cual permitirá la estadificación del tumor. Nos deben permitir planificar la vía de abordaje más adecuada en función a su localización y extensión.³³

Ecografía (EC)

La ecografía representa un método de diagnóstico diferencial útil en las enfermedades de glándulas salivales. Para la detección de tumores presenta dificultad por la manera en que pueden mostrarse, pudiendo adoptar formas sólidas, quísticas, mixtas, etc. En general son signos de malignidad la presencia de focos hipoecogénicos y dismórficos de forma desordenada o

arbitraria, márgenes sinuosos, imprecisos e irregulares que presenta continuidad con los tejidos vecinos, evidencia de afectación de músculos y huesos vecinos.^{1,26}

El diagnóstico ecográfico de lesiones malignas es especialmente difícil cuando éstas no alcanzan los 20 mm de tamaño.²⁶

Tomografía computarizada (TC)

Constituye el método diagnóstico de elección cuando se sospecha un proceso inflamatorio, donde permite evaluar el parénquima glandular y los tejidos blandos adyacentes, evidenciar y detectar la presencia de complicaciones. Es muy útil en el estudio de la patología tumoral donde permite demostrar la lesión y sus relaciones con las estructuras vecinas, estableciendo la extensión loco-regional de procesos malignos. Constituye la técnica de elección para valorar si existe compromiso de las estructuras adyacentes (base de cráneo o mandíbula).^{1,26}

La tomografía computarizada con sialografía consiste en combinar simultáneamente una sialografía y una tomografía computarizada de la glándula. Tenía utilidad en el estudio de tumores con densidad semejante a la de la glándula salival.¹



Figura 25. Tomografía computarizada que muestra afectación extensa del maxilar anterior y antro.¹³

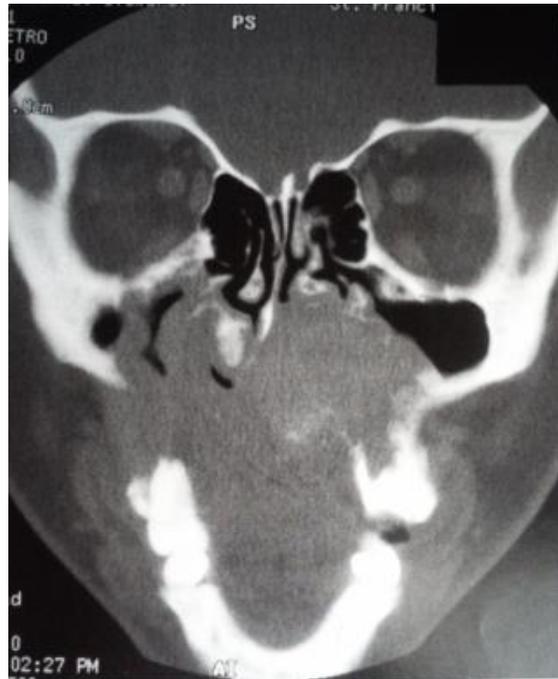


Figura 26. Tomografía computarizada que muestra tumor palatino con extensa destrucción del paladar duro con extensión dentro de la cavidad nasal y ambos maxilares.¹⁴

Resonancia magnética nuclear (RM)

Establece el diagnóstico de lesión salival maligna por la existencia de una tumoración de márgenes irregulares e infiltrantes. Es frecuente observar la presencia de adenopatías metastásicas. Las características de señal ayudan a establecer el diagnóstico diferencial entre benignidad y malignidad. Es decir en los tumores malignos muestra una masa heterogénea, con una intensidad de señal hipotensa, mientras que las lesiones tumorales malignas de bajo grado de agresividad puede presentar una hiperintensidad moderada esto quiere decir que cuanto más intensidad de señal, menor celularidad y por lo tanto menor agresividad.^{1,26}

El estudio más adecuado de la invasión perineural es una de las ventajas de la resonancia magnética, pudiendo observarse su trayecto

nítidamente cuando se realiza con gadolinio. Los engrosamientos de la duramadre se pueden detectar mejor con la resonancia magnética que con la tomografía computarizada.³⁴

En general sus indicaciones son las mismas que la tomografía computarizada, pero posee una mayor resolución de partes blandas y es la técnica de imagen para patología tumoral.^{26,33,34}

La inyección de una sustancia paramagnética como el gadolinio produce un aumento en la señal que va de ligero a intenso, en función del grado de vascularización del tumor.³³



Figura 27. Resonancia magnética que muestra la señal baja de una masa lobulada en glándula parótida derecha que se extiende en el lóbulo profundo.¹⁵



Figura 28. Misma resonancia magnética contrastada con gadolinio, que resalta la lesión.¹⁵

Tomografía por emisión de positrones (PET)

Es un estudio no invasivo, que utiliza una sustancia marcada por un isótopo emisor de positrones para medir la actividad metabólica de las células de los tejidos del organismo. En la práctica, se utiliza principalmente la fluorodexiglucosa marcada con Fluor-18 (FDG).¹

La combinación con otras técnicas como la TC o la RM ofrece ventajas, ya que facilita la interpretación de imágenes, permitiendo la correcta planeación de los tratamientos quirúrgicos y de radioterapia.^{1,26}

Su principio de basa en que las células tumorales utilizan una marcada mayor proporción de glucosa respecto a las células normales. Tiene

una utilidad en la detección de metástasis loco-regionales y a distancia ya que permite detectar ganglios metastásicos.^{1,26}



Figura 29. PET que muestra un falso negativo de Carcinoma Adenoideo Quístico, que muestra un resalta tejido en la fisura orbital inferior derecha y en la fosa infra-temporal derecha.¹⁶

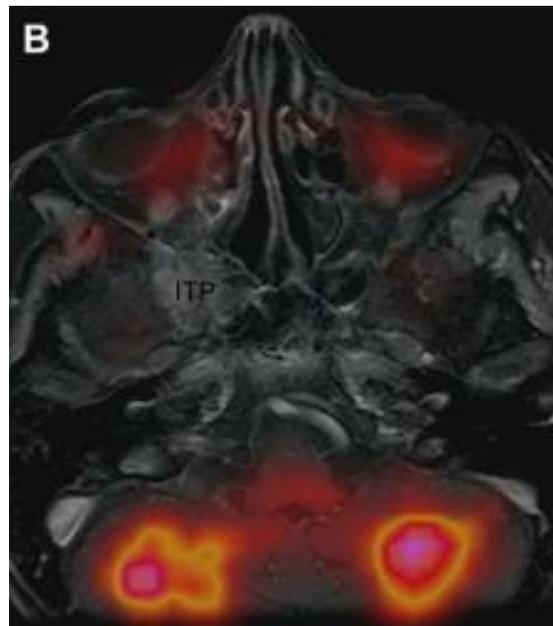


Figura 30. Misma imagen combinada con RM para confirmar diagnóstico, utilizaron biopsia.¹⁶



Aspiración por aguja fina

La sensibilidad de este procedimiento en la detección de tumores malignos oscila entre el 58-96% y la especificidad entre el 71-88%.¹

Aunque esta prueba reporta falsos negativos por arriba del 33% y especificidad cerca del 50%.^{1,40}

Esta prueba no tiene secuelas ni es un factor de recurrencias o diseminación tumoral local. Se realiza con una aguja calibre 22G y aunque la punción puede realizarse directamente en casos de lesiones superficiales, claramente palpables, resulta más precisa si se lleva a cabo guiada bajo control con tomografía computarizada o ecografía.^{1,40}

El Carcinoma Adenoideo Quístico contiene glóbulos esféricos de hialina que representan el material de la membrana basal reduplicada, íntimamente rodeada por las células neoplásicas, se observa mejor en preparaciones secadas con aire. Hay estructuras estromales a menudo redondeadas entre los nidos de células tumorales. Las células tumorales son cohesivas, a menudo una gran celularidad y superposición celular en aquellas células que tengan poco pleoformismo.^{19,40}

La cromatina se distribuye de forma pesada y gruesa. La aspiración con aguja fina para el Carcinoma Adenoideo Quístico es a menudo difícil de separar de un adenoma pleomórfico.^{19,40}

Biopsia incisional

La biopsia incisional está contraindicada en aquellas masas que se sitúan en la glándula parótida y submaxilar, por el riesgo de daño al nervio facial y la posibilidad de diseminación tumoral. Aunque no ocurre lo mismo en los casos en que existe una invasión cutánea o ulceración. Se acepta como procedimiento correcto de diagnóstico en tumores de glándula sublingual y glándulas salivales menores.¹El procedimiento se realiza bajo anestesia

local, y consiste en la sección de una parte representativa de la lesión, preferiblemente con un borde sano, dejando el resto de la lesión.²⁶

Diagnóstico histoquímico e inmunohistoquímico:

Las técnicas de inmunohistoquímica aportan nuevos datos acerca de la clasificación, diferenciación funcional y pronóstico. La aplicación de dicha técnica comenzó a principios de los años 80 con los estudios de filamentos de queratina, vimentina y desmina.¹

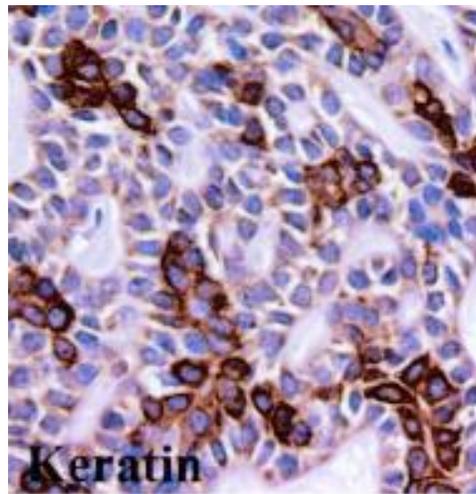


Figura 31. La inmunohistoquímica con queratina sobresalta las células epiteliales.¹²

Con el paso de los años fue detectada la proteína S-100 en glándulas normales, y ha sido el anticuerpo más utilizado para la identificación de células tumorales mioepiteliales. Por otra parte se han estudiado los anticuerpos policlonales y monoclonales. Las citoqueratinas (CKs) son un grupo de filamentos intermedios, que comprenden al menos 20 diferentes polipéptidos, con pesos moleculares que oscilan entre los 40 y los 68 kDa, con genes codificantes situados en los cromosomas 12 (CK1 a CK8) o 17 (CK9 a CK20). Los anticuerpos monoclonales han resultado positivos frente a subclases de citoqueratinas (CK14,CK13,CK19 y CK16).^{1,25}

Los pseudoquistes son positivos para PAS y azul alcian y reaccionan con anticuerpos a los componentes de la membrana basal, tales como laminina y colágeno tipo IV. Las células epiteliales son positivas para queratinas de bajo peso molecular y antígeno epitelial de membrana (EMA), las células mioepiteliales son positivas para marcadores como calponina, SMA, p63 y proteínas S-100.¹⁹

Las células basaloideas son positivas para actina de músculo liso, calponina, y p63. Las células que recubren el lumen glandular expresan queratina 7 y son negativos para p63, calponina y la miosina del músculo liso.¹

El uso de p63 se utiliza como un magnífico marcador nuclear de las células basales y mioepiteliales tanto en tejido salival no tumoral como en las neoplasias de glándulas salivales.²⁶

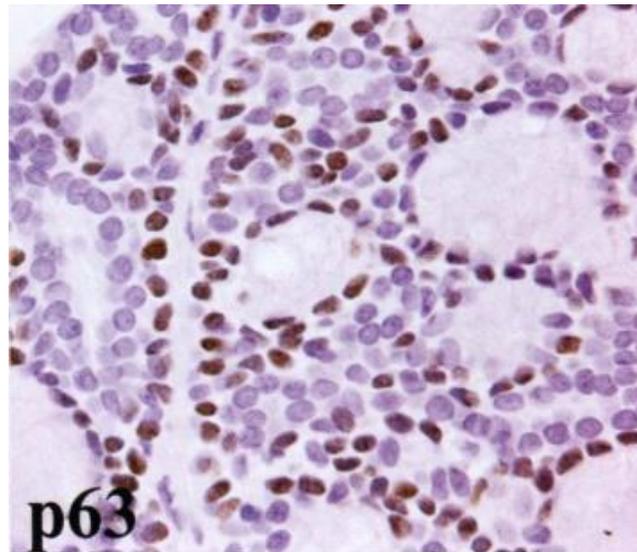


Figura 32. Inmunohistoquímica con p63 que resalta las células basales y mioepiteliales.¹²



Los fibroblastos producen una variedad de factores autocrinos y paracrinos que afectan el crecimiento y metástasis del tumor. La expresión de actina muscular (α -SMA) y matriz metalproteinasa (MMP2) revela la existencia de miofibroblastos y su relación con patrones agresivos.²⁶

Proteínas de desarrollo:

C-kit es un gen localizado en el brazo largo del cromosoma 4 que codifica un receptor transmembránico (C-kit/CD117) con actividad de tirosín quinasa trans-membrana que participa en la hematopoyesis, melanogénesis y gametogénesis. (Expresado durante las fases G1, S, G2, M), que confirman el diagnóstico y el comportamiento biológico maligno de la lesión.^{25,39} Específicamente se expresa cuando hay leucemia mielógena crónica, melanomas malignos y tumores de glándulas salivales, específicamente en el Carcinoma Adenoideo Quístico.^{26,25,33}

Tang et al, mostró que en los tumores de Carcinoma Adenoideo Quístico, la expresión de ckit se correlacionó con la expresión de Slug (factor de transcripción) y que por lo tanto se asociaron con un mayor estadio de TNM, invasión perineural, recurrencia local, regional y metástasis a distancia. Estos resultados proporcionan pistas sobre la vía por la que C-kit puede contribuir a la patogénesis de Carcinoma Adenoideo Quístico proporcionando áreas para futuras investigaciones.³³

MYB es un protooncogén para la transcripción de fusión que ha sido identificado en métodos citogenéticos.³³ Sin embargo, en un estudio propone que otra alteración genómica consistente en el Carcinoma Adenoideo Quístico parece ser la fusión de los factores de transcripción MYB-NFIB que se encuentran en los cromosomas 6 y 9. Aunque los mecanismos exactos de estas translocaciones aún no se han resuelto, el resultado claro es la sobreexpresión de la proteína MYB (o por lo menos sus primeros exones) en el 90% o más de los carcinomas adenoideo quístico. Además, esto indica la



importancia de la MYB como oncogén en la patogénesis de Carcinoma Adenoideo Quístico, así como la existencia de otros mecanismos para la activación de MYB.²⁸

Factores de crecimiento:

Otro grupo de genes que está implicado en la tumorigénesis del Carcinoma Adenoideo Quístico son los factores de crecimiento y sus receptores.

El factor de crecimiento epidérmico y sus receptores (EGFR) (ErbB-1) se encuentra sobreexpresado en el Carcinoma Adenoideo Quístico está relacionado con la patogenicidad, proliferación celular, angiogénesis, y metástasis.³³

El factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) durante mucho tiempo ha sido reconocido como una señal angiogénica importante en muchos tumores malignos humanos, y recientemente se ha encontrado relación con el Carcinoma Adenoideo Quístico. Sorprendentemente, la administración de un inhibidor dual de EGFR y VEGFR a ratones con el carcinoma adenoideo quístico en glándula parótida inhibió el crecimiento tumoral y la metástasis de pulmón, aumentando aún más la importancia de los factores de crecimiento en la enfermedad.³³

Un hallazgo frecuente en el Carcinoma Adenoideo Quístico es la invasión perineural. Esta complicación común puede hacer difícil la resección quirúrgica, que lleva a un mal pronóstico. La evidencia sugiere una relación con el factor cerebro neurotrófico (BDNF) y el factor de crecimiento nervioso (NGF), proteínas secretadas que pertenecen a la gran familia de las neurotrofinas, en la facilitación de invasión perineural.³³

El estudio realizado por El-Naggar y cols. (1997) sugiere que el cromosoma 8q parece proteger al gen supresor en el desarrollo de neoplasias salivales; las alteraciones en el brazo corto del cromosoma 17 puede representar alguna neoplasia salivales, y por último la pérdida de



heterocigosis en múltiples locus se relaciona con características biológicas más agresivas en las neoplasias de glándulas salivales.¹

El Carcinoma Adenoideo Quístico es un tumor diploide. Un estudio reciente utilizando hibridación de genotipo identificó una baja frecuencia de inestabilidad genética y el número de alteraciones en el carcinoma adenoideo quístico comparado con carcinomas ductales de tipo basal e invasivo. Las alteraciones genómicas más comunes incluyen las ganancias de 1p36, 12p35, 11p15.5, 12p13.31, 16p13.3, y 19p13, con pérdidas de los genes 6p25.3, 9p11.1.²⁸

Como se había explicado anteriormente el desarrollo y la progresión de los tumores se cree estar mediada por mutaciones de varios oncogenes y genes supresores de tumor. Los eventos moleculares que conducen a diferenciación de los tumores de las glándulas salivales se han disputado. El gen supresor de tumores localizado en el cromosoma 17p13 que codifica la proteína p53; esta amplificación indica, al igual que la delección de exones 5 al 8 encontradas en las recidivas del carcinoma adenoideo quístico, una mutación del gen. El gen p53 podría tener una importancia secundaria en los estadios iniciales de carcinogénesis, siendo su papel especial relevante en los fracasos terapéuticos de los casos más desfavorables. Otros autores sugieren que las mutaciones en p53 pueden no ser crítico en la tumorigénesis temprana del carcinoma adenoideo quístico, pero pueden ser importantes en etapas posteriores de la progresión del tumor y la recurrencia.³³ El estudio de Cheuk et al, basado en los estudios de inmunohistoquímica, sugieren un papel del gen p53 y gen ciclina D1 y en algunos casos de carcinoma adenoideo quístico. Con la tinción fuerte y difusa de la proteína p53 tiñe de forma selectiva en el componente indiferenciado, esto sugiere un papel fundamental de la aberración de p53 en la diferenciación de los Carcinomas Adenoideos Quísticos.³¹



9.6 Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial es básicamente histológico. Se debe diferenciarlo del adenoma pleomórfico, adenoma trabecular y adenoma tubular.²⁶

Se puede confundir con el tumor mixto benigno, ya que éste puede tener áreas de patrón cilindromatoso pero con la diferencia del Carcinoma Adenoideo Quístico es que tiene infiltración perineural que está ausente en el tumor mixto.^{1,45}

Con el adenocarcinoma polimorfo de bajo grado en las glándulas menores que presenta también un patrón de crecimiento cribiforme, tubular o fascicular, pero que está conformado por células con citoplasma eosinófilo y con núcleo vesicular claros y uniformes, pero con la inmuno-tinción c-Kit es negativo para el adenocarcinoma polimorfo de bajo grado.^{1,35,19}

Es importante un diagnóstico diferencial con otro tipo de neoplasias malignas que afectan a esta glándula, como el tumor mucoepidermioide y el adenocarcinoma. Existen otros tumores más raros como el carcinoma de células acinares, carcinoma de células ductales, carcinoma oncocítico y carcinoma escamoso primario.¹⁹

9.7 Metástasis

Las metástasis suelen aparecer después de largos periodos de tiempo, apareciendo en muchos casos de forma múltiple. Al igual que el tumor primario, las metástasis tienen un crecimiento lento, que no disminuye la tasa de supervivencia. Seifert y cols., cifraron las metástasis linfáticas y a distancia según el patrón histológico: 0% y 36% respectivamente del cribiforme, 4% y 58% del tubular y 33% y 67% en la forma sólida.^{1,45}

Otros datos desfavorables fueron el patrón de crecimiento sólido y el tamaño del tumor (mayor de 2-4 cm); también el pronóstico disminuye con la infiltración ósea local y los márgenes afectados en la escisión del tumor.^{1,18}

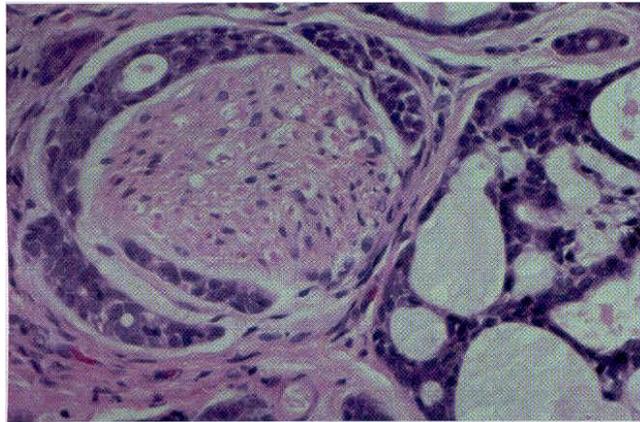


Figura 35. Invasión perineural en carcinoma adenoideo quístico.¹³

Los eventos moleculares que subyacen a la invasión perineural, son poco conocidos. La evidencia reciente sugiere que la expresión de genes de perfiles utilizando ADN puede identificar la expresión génica diferencial en las células del Carcinoma Adenoideo Quístico con y sin INP. La desregulación de algunos genes asociados con la matriz celular del ciclo celular y adherencias extracelulares puede inducir factores neurotróficos y moléculas de adhesión

tales como el factor neurotrófico derivado del cerebro y de células neuronales , moléculas de adhesión que puede ser responsable de INP.^{18,45}

La angiogénesis se caracteriza por el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos, esencial para la supervivencia del tumor y la propagación. Curiosamente, la sangre nueva y la densidad de los vasos linfáticos no difiere de la observada en el Carcinoma Adenoideo Quístico, se encontró que el mecanismo de activación común de hipoxia factor 1 α (HIF-1 α) inducible, uno de los reguladores clave de la angiogénesis. Estos hallazgos pueden proporcionar un beneficio terapéutico explotable porque la evidencia reciente indica que la baja regulación de HIF-1 α través de la señalización de EGFR puede producir una respuesta positiva a la terapia EGFR.^{1,18.}

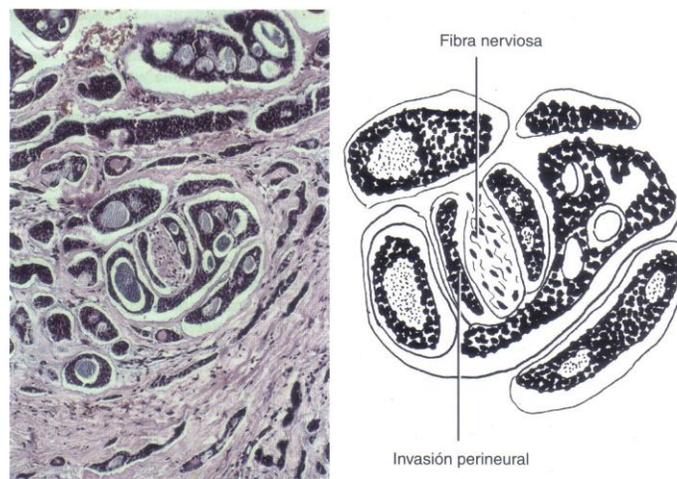


Figura 36. Células tumorales invadiendo el espacio perineural.¹³



9.8 Pronóstico y Tratamiento

Los principales factores pronósticos son el sitio, el tamaño del tumor, estadio clínico y el patrón histológico. La afectación al hueso y el fracaso de la primera cirugía están asociados a un pronóstico desfavorable. Las correlaciones entre la morfología del tumor y los resultados han arrojado resultados contradictorios debido al mal pronóstico general a largo plazo. Sin embargo, parece que la variante tubular y cribiforme tienen un mejor resultado que los tumores con un componente sólido, especialmente si el componente sólido excede el 30% del volumen del tumor.^{1,41,42}

La tasa de supervivencia de 5 a 10 años es de 62% y 40% respectivamente, aunque la mayoría de los pacientes suelen morir, con el tumor. La recurrencia local suele ser muy común, especialmente en los primeros 5 años después de la cirugía. Los tumores en las glándulas submandibulares tienen un peor pronóstico que en la glándula parótida. La relación entre la afectación de nervios y la supervivencia también es discutible, pero la invasión de los nervios más grandes parece correlacionarse con un comportamiento más agresivo.^{1,26}

La afectación ganglionar es relativamente poco común, pero la metástasis distante a pulmón, hueso, cerebro e hígado se puede ver en más de los 60% de los casos. Una escisión local amplia, junto con radioterapia adyuvante, ofrece la mejor esperanza para un control local.¹⁹

La cirugía se considera el principal tratamiento de la enfermedad; sin embargo, los márgenes quirúrgicos claros son difíciles de lograr debido a la naturaleza infiltrativa de la neoplasia y la alta probabilidad de invasión perineural del Carcinoma Adenoideo Quístico. Un número reciente de publicaciones han demostrado que la combinación de radioterapia con la cirugía podría lograr un mejor control locorregional. Sin embargo, no se ha confirmado el efecto de la radioterapia adyuvante para supervivencia del



paciente. Garden et al., estudió 198 pacientes con carcinoma adenoideo quístico de cabeza y cuello tratados con cirugía seguida de radiación, demostrando las tasas de control local de 95%, 86%, y 79% a los 5, 10 y 15 años, respectivamente.⁴¹

Debido a la baja fracción de crecimiento y al largo tiempo de duplicación celular, los tumores de glándulas salivales son más sensibles a la irradiación con neutrones que otros tumores malignos. Douglas y cols., consiguieron un control local a 5 años del 57% y una supervivencia actuarial del 72% en 159 pacientes con Carcinoma Adenoideo Quístico localmente avanzados.¹

En irradiaciones postoperatorias, el volumen de radiación estará determinado por los hallazgos patológicos, como la invasión al nervio mayor. Se debe incluir todo el lecho tumoral más un margen de 1,5 a 2 cm para cubrir la posible extensión microscópica de la enfermedad, en el caso del Carcinoma Adenoideo Quístico por la propensión a la invasión perineural es importante irradiar el trayecto del nervio facial desde la glándula parótida hasta la base del cráneo.^{1,26}

La irradiación de los tumores de glándulas salivales menores necesita una individualización mayor dependiendo del lugar de origen. En el caso de la glándula submandibular con invasión perineural, el intento de incluir todo el trayecto del nervio lingual hasta la base del cráneo en el volumen de irradiación puede causar una morbilidad excesiva y sólo estaría justificado en caso de invasión del nervio.¹

La dosis de irradiación postoperatoria en pacientes con enfermedad mínima residual varía entre los 50 y 60 Gy, con fraccionamiento diario de 2 Gy a nivel del tumor primario. Si hay invasión de un nervio mayor, se recomienda una dosis entre 60 y 65 Gy, incluyendo todo el trayecto del nervio hasta la base del cráneo. En caso de irradiación exclusiva en tumores irresecables, pacientes inoperables o pacientes con residuo macroscópico la dosis recomendada es de 70 Gy (rango 66-70 Gy).^{1,26}



Vander Wal et al informaron de que la RT postoperatoria fue eficaz para el control local en los casos en que muestra los márgenes positivos quirúrgicamente.³⁶

Otros investigadores también describieron la eficacia de radioterapia postoperatoria en pacientes con Carcinoma Adenoideo Quístico. Algunos autores han reportado que es necesario escisión para el control local del Carcinoma Adenoideo Quístico debido a la extrema tendencia de invasión difusa, mientras que otros recomiendan la radioterapia después de la cirugía. La utilidad de la radioterapia para los pacientes con Carcinoma Adenoideo Quístico, sin embargo, es todavía controvertido el tema.³⁷

El efecto de la radioterapia en el Carcinoma Adenoideo Quístico de glándulas salivales menores entre 1980-1990. La cirugía era el método principal de tratamiento de tumores primarios, pero la radioterapia también se realizó en pacientes con tumores avanzados, inoperables o metástasis a distancia o cuando los pacientes se niegan a una operación.³⁷

La recurrencia local y metástasis a distancia se observaron a menudo en el Carcinoma Adenoideo Quístico incluso después de la cirugía radical agresiva y terapia de radiación. Varios estudios han informado de que la tasa de aparición de metástasis a distancia fue de aproximadamente 40% en los pacientes del Carcinoma Adenoideo Quístico.³⁸

Terapia sintomática

En aquellos pacientes donde son sintomáticos y/o con el curso clínico progresivamente rápido, se lleva a cabo tratamiento paliativo que consiste en la quimioterapia de uno o más medicamentos que a continuación se presentará en el siguiente cuadro.¹



	Nº DE PACIENTES	% DE RESPUESTA
CISPLATINO	5	0%
PACLITAXEL	17	23%
VINORELBINE	5	40%
ADRIAMICINA- CICLOFOSAMIDA	1	100%
ADRIAMICINA-CISPLATINO +/- 5Fu	14	57%
ADRIAMICINA- CICLOFOSAMIDA- CISPLATINO +/-5Fu	37	62%
CISPLATINO-VINORELBINE	5	20%
PACLITAXEL-CARBOPLATINO	1	100%
TRASTUZUMAB	7	0%
GEFINTINIB	2	0%
ANTIANDRÓGENO	1	100%

Cuadro 5. Actividad del tratamiento sistémico.¹

El papel de la quimioterapia en el tratamiento de los restos del Carcinoma Adenoideo Quístico se define de forma incompleta, pero en general se reserva para enfermedad local o metastásica avanzada que no es susceptible de resección quirúrgica o radioterapia. Varios regímenes adyuvantes han sido reportados, pero no están claramente asociados con cualquier ventaja de supervivencia y un pequeño número de pacientes incluidos que la interpretación de los resultados es difícil.⁴²

La quimioterapia podría tener un beneficio paliativo para una pequeña proporción de pacientes con Carcinoma Adenoideo Quístico salival recurrente que tienen enfermedad progresiva, sintomática, después de la debida consideración de otras terapias paliativas, radiación, metastasectomía de lesiones solitarias.^{1,26}



10. CASO CLÍNICO

A continuación se presentará un caso clínico de Carcinoma Adenoideo Quístico, archivado en el Instituto Nacional de Cancerología (INCAN)

Paciente de sexo femenino de 42 años de edad con síntomas obstructivos nasales de 2 años y medio de evolución.

Biopsia:

El informe de la biopsia realizada por septoplastía, el resultado del informe fue de Carcinoma Adenoideo Quístico, con patrón mayormente cribiforme, que lo describen como islotes celulares atravesados por numerosos espacios pseudoquísticos y pseudoglandulares de diferentes tamaños delimitados por una estructura semejante a la lámina basal.

Hallazgo de PET:

Biodistribución fisiológica normal del parénquima cerebral, glándulas salivales y tracto gastrointestinal.

Se observan zonas de incremento de metabolismo con un engrosamiento y aumento de la densidad del pliegue salpingoplatino derecho, nasofaringe y ganglio cervical izquierdo.

Ganglio cervical nivel II derecho con eje corto de 7 mm y SUV máx. de 1.7.

Hallazgo tomográfico:

Glándula tiroides y submaxilar de morfología y densidad normal.

Presencia mínima de desviación septal hacia la izquierda. Engrosamiento de la mucosa del antro maxilar. A nivel de nasofaringe se observa ocupación de la fosa Rosenmüller, y asimetría por ocupación de tejido blando hacia la región del techo.



Diagnóstico:

Carcinoma Adenoideo Quístico en fosa nasal con involucración de nasofaringe, grado II.

Tratamiento:

El tratamiento consistió únicamente en Radioterapia con una dosis inicial de 50 Gy en Abril del 2012, y finalizando con una dosis de 70 Gy en Junio del 2012.

El reporte final con fecha del 7 de Octubre del 2014 indica que tiene una evolución favorable, con revisiones periódicas cada 6 meses.



Figura 37. Tomografía computarizada inicial, un aumento de masa de lado derecho.¹⁷



Figura 38. Tomografía computarizada después del tratamiento con radioterapia, se observa disminución de la neoplasia, aunque hay cierta desviación de la fosa.¹⁷



CONCLUSIONES

Al realizar esta revisión bibliográfica podemos concluir que las neoplasias de glándulas salivales, en especial el Carcinoma Adenoideo Quístico es poco común en la población mexicana, sin embargo se decidió investigar debido a su comportamiento maligno pero que a su vez clínicamente tiene un curso benigno.

El diagnóstico se basa fundamentalmente en muestras histológicas, complementado estudios de imagen, pero recientemente la biología molecular ha estudiado los componentes intrínsecos que le dan esa característica de malignidad, con ello se ha tratado de relacionar los componentes inmunohistoquímicos y citoquímicos con el potencial de malignidad.

Los factores etiológicos aunque no se plantearon en el trabajo, esto debido a que no hay un estudio específico que nos diga los factores carcinógenos relacionados con las neoplasias de glándulas salivales; pero es bien sabido que la exposición a componentes de níquel o caucho y antecedentes de historia previa de cáncer, son factores que pueden ser considerados como predisponentes.

El tratamiento y pronóstico dependerá del estadio que tan avanzado se encuentre, el patrón histológico, edad del paciente y principalmente la localización anatómica en la que se presente, siendo la localización sublingual y palatina con gran tendencia a la invasión perineural y metástasis.



El diagnóstico oportuno y temprano, logra un mejor pronóstico, por lo que el Cirujano Dentista debe realizar una anamnesis correcta, realizar un correcto examen físico intraoral y extraoral, evaluando también los ganglios linfáticos; así mismo tener la capacidad de discernir el tránsito clínico del paciente, remitiendo al especialista indicado.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Martín-Granizo López R, Redondo González LM, Sánchez Cuellar LA. ***Patología de las glándulas salivales***. 1ª Ed. Madrid. Editorial Ripano,2011
2. Latarjet M. ***Anatomía Humana***. 3ª Ed. Madrid. Editorial Medica Panamericana, 1995
3. Gómez de Ferrarris Mª E,Campos Muñoz A. ***Histología,Embriología e Ingeniería tisular bucodental***. 3ª Ed. Madrid. Editorial Panamericana, 2009
4. Brand R, Isselhard D. ***Anatomía de las estructuras orofaciales***. 6ª Ed. España. Editorial Harcourt Brace. 1999
5. Snell R. ***Neuroanatomía clínica***. 3ªEd. Argentina. Editorial Panamericana. 1994.
6. Cate Ten R. ***Oral Histology Development, Structure and Function*** 5ª Ed. Estados Unidos. Mosby.1998.
7. Mans Freese A. ***Sistema estomatognático, Fisiología y sus correlaciones clínico-biológicas***. 1ª Ed. Madrid. Editorial Ripano.2011.
8. Fauci A, Kasper D, Lango D. ***Harrison Principios de medicina interna***. 17ª Ed. Editorial Mc Graw-Hill. México D.F. 2008.
9. Cotran R, Kumar V, Collins T. ***Patología estructural y funcional Robbins***. 6ª Ed.Mexico D.F. Editorial Mc Graw-Hill. 2001
10. Rubin R, Strayer D. ***Patología Fundamentos clinicopatológicos en medicina***. 6ª Ed. España. Editorial Walter Klower Health. 2012.



11. Gorlin R, Goldma H. **Patología oral.**1ª Ed. Barcelona España. Salvat Editores.1983.
12. Al-Sukhun J, Lindqvist C, Hietanen J. **Central adenoid cystic carcinoma of the mandible: Case report and literature review of 16 cases.** OOOOE. 2006. (101). 304-308,
13. Safer W, Hine M, Levy B. **Tratado de patología bucal.** 4ª Ed. Mexico, D.F. Editorial Interamericana.1986.
14. Bianchi B, Copelli C, Cocchi R,. **Adenoid cystic carcinoma of intraoral minor salivary glands.** Oral Oncology. 2008. (44) 1026-1031.
15. Yoshioka N, Mese H, Okui T. **Familial adenoid cystic carcinoma of sublingual salivary glands.** Journal of Oral and Maxillofacial Surgery Medicine and Pathology. 2014. (28). 128-134.
16. Carlinfante G, Lazzaretti M. **p53, bcl-2 and Ki-67 expression in adenoid cystic carcinoma of the palate.A clinico-pathologic study of 21 cases with long-term follow-up.** Pathology, research and practice. 2005. (20). 791-799.
17. Toranzo JM, Colunga R. **Incidencia de tumores benignos y malignos de glándulas salivales mayores en el Hospital Central de San Luis Potosí.** ADM. 2008. (65). 291-295.
18. Barrett B, Speight P. **Perineural invasion in adenoid cystic carcinoma of the salivary glands: A valid prognostic indicator?.** Oral Oncology. 2009. (45). 936-940.
19. Thompson L. **Head and Neck Pathology.** 1a. Ed. Estados Unidos. Editorial Elsevier. 2006.



20. Seifert AG. *The World Health Organization's histological classification of salivary gland tumors. A commentary on the second edition.* *Cancer.* 1992; (80): 379-85.
21. Neville B, .*Oral and Maxillofacial Pathology.* 3^a Ed. Estados Unidos. Editorial Elsevier. 2009.
22. Vramic S, Bender R. *A review of adenoid cystic carcinoma of the breast with emphasis on its molecular and genetic characteristics.* *Human Pathology.* 2013. (44). 301-309
23. Mücke T, Tannapfel A. *Adenoid cystic carcinomas of minor salivary glands.* *International Journal of Oral & HNS.* 2010. (37). 615-620.
24. Luna K, Carmona T. *Carcinoma adenoideo quístico de cabeza y cuello.* *Gaceta Mexicana de Oncología.* 2007. (6). 168.
25. Carrasco D, Aldape B. *Carcinoma adenoideo quístico del dorso de la lengua: Presentación de un caso clínico.* *Oral Patol Oral Cir Bucal* 2006;(11):417-20.
26. Bagán J, Jiménez Y. *Fisiopatología de las glándulas salivales.* 1^a Ed. España. Editorial Medicina Oral. 2010.
27. Navarro Vila C, Garcia Marin F. *Tratado de cirugía oral y maxilofacial Tomo II.* 2^a Ed. Madrid. Editorial Arán. 2009
28. Andrade M, de Faria P, Cardosos F. *Adenoid cystic carcinoma of the maxillary sinus: a clinical– pathological report of 10 years of experience from a single institution.* *Oral and Maxillofacial Surgery.* 2014; (45),216-222.



29. Luna K, Carmona T. **Adenoid cystic carcinoma of the tongue – clinicopathological study and survival analysis**. Head & Neck Oncology 2009, (15) 1-6.
30. De Angelis A. F, Tsui A, **Outcomes of patients with adenoid cystic carcinoma of the minor salivary glands**. International journal of oral and maxillofacial surgery. 2011. (40). 710-714.
31. Chau Y, Hongyo C. **Diferentiation of adenoid cystic carcinoma: Report of a case. Implicating p53 gene mutation**. (Internet) (Fecha de consulta Octubre de 2014).
32. Huri MP, Vargas CM, López SR, Rizo RP. **Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas** (Internet). México: RHNM; 2001 (Fecha de consulta Noviembre 2010).
33. Liu J, Shao C, Tan M. **Molecular biology of adenoid cystic carcinoma**. Wiley Online Library. (Internet) 2012. 1665-1677. (Fecha de consulta Octubre de 2010).
34. Suarez C, Gil-Carcedo, Marco J. **Tratado de otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello**. 2ª Ed. Buenos Aires. Editorial Medica Panamericana 2008.
35. Ojeda R, Sanchez M, Umbert P. **Carcinoma adenoide quístico de glándulas salivares**. Med Cutan Iber Lat 2006;(34),133-134.
36. Van der Wal JE, Snow GB, Karim AB, Van der Waal. **Intraoral adenoid cystic carcinoma: the role of postoperative radiotherapy in local control**. Head Neck Surgery 1989;(11):497-9.
37. Umeda M, Nishimatsu N, Yokoo Satoshi, et al. **The role of radiotherapy for patients with adenoid cystic carcinoma of the salivary gland**. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2000; (89),724-729.



38. Yeo S, Woo D, Suk Y, et al. ***Treatment outcomes of sinonasal adenoid cystic carcinoma: 30 cases from a single institution.*** Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery 2014 (42)171-75.
39. Kolude B, Olumuyiwa A, et al. ***Strong immunohistochemical expression of C-kit may characterize adenoid cystic carcinoma of the salivary gland.*** Journal Of Oral And Maxillofacial Surgery, Medicine, And Pathology 2014, (24) 216-221.
40. Santos J, Menezes A. ***Fine-needle aspiration biopsy as an auxiliary diagnostic tool on intraoral minor salivary gland adenoid cystic carcinoma.*** OOOE. 2008 (16), 242-246.
41. Shen C, Xu T et a. ***Treatment outcomes and prognostic features in adenoid cystic carcinoma originated from the head and neck.*** Oral Oncology. 2012. (48) 445-449.
42. Shingaki S, Kanemaru S et al. ***Distant metastasis and survival of adenoid cystic carcinoma after definitive treatment.*** Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology 2014 (26) 312–316.
43. Anuario bioestadístico del Instituto Nacional de Cancerología año 2010.
44. Anuario bioestadístico del Instituto Nacional de Cancerología año 2011.
45. Sapp JP, Eversole L et al. ***Patología oral y maxilofacial.*** 2ª Ed. España. Elsevier. 2005.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS DE IMÁGENES

1. Companioni Landín Félix. **Anatomía aplicada a la estomatología.** 1^a Ed. Cuba. Editorial Ciencias Medicas. 2012.
2. Latarjet Michael. **Anatomia Humana.** 3^a Ed. Madrid. Medica Panamericana 1998.
3. Moore Keith, Dalley Arthur. **Anatomía con orientación clínica.**6^a Ed. Barcelona. Wolters Kluwer. 2010.
4. Contreras C., Moret de González Y. **Ubicación anatómica de las glándulas salivales linguales ó glandulas salivales menores presentes en la lengua.**Acta odontológica venezolana. 2008.(46). 102-104.
5. Gómez de Ferrarris M^a E,Campos Muñoz A. **Histología,Embriología e Ingeniería tisular bucodental.** 3^a Ed.Madrid. Editorial Panamericana, 2009.
6. Cate Ten R. **Oral Histology Deveopment,Structure and Function** 5^a Ed.United States Moshy 1998.
7. Cotran R, Kumar V, Collins T. **Patología estructural y funcional Robbins.** 6^a Ed.Mexico D.F. Editorial Mc Graw-Hill. 2001
8. Fuente directa. Foto propocionada por el Mto. Daniel Quezada Rivera.
9. De AngelisA. F,Tsui A, **Outcomes of patients with adenoid cystic carcinoma of the minor salivary glands.** International journey of oral and maxilofacial surgery. 2011. (40) 710-714.
- 10.Cawson R, Langdom J. **Surgical Pathology of the mouth and jaws.** Ed 1^a-Escocia.Editorial Wright . 2000.
- 11.Thompson L. **Head and Neck Pathology.** 1a. Ed. Estados Unidos. Editorial Elsevier. 2006.



12. Cawson R, Langdom J. **Surgical Pathology of the mouth and jaws.** Ed 1^a-Escocia. Editorial Wright . 2000.
13. Sapp JP, Eversole L et al. **Patología oral y maxillofacial.** 2^aEd. España. Elsevier. 2005.
14. Neville B, .**Oral and Maxillofacial Pathology.** 3^a Ed. Estados Unidos. Editorial Elsevier. 2009.
15. Shah G. **MR imaging of salivary glands.** Neuroimag Clin N Am. 2004. (14). 777-808.
16. Loevner L, Kim A, et al. **PET/CT-MR Imaging in Head and Neck Cancer Including Pitfalls and Physiologic Variations.** (Internet). Elsevier. 2009 335-353. (Fecha de consulta Octubre 2014).
17. Fuente propia. Octubre de 2014.