

Testosterona en saliva: Aplicación al seguimiento en el cáncer de próstata

M. A. Navarro-Moreno* y A. Rivera-Coll

Sección de Hormonas
Servicio de Bioquímica Clínica
Hospital de Bellvitge «Príncipes de España»
08902 Hospitalet de Llobregat
Barcelona (España)

(Recibido el 19 de diciembre de 1989)

M. A. NAVARRO-MORENO and A. RIVERA-COLL. *Salivary Testosterone: Applications to the Follow-up in the Prostatic Cancer*. Rev. esp. Fisiol., 46 (1), 63-68, 1990.

The basic aspects of steroid hormones transport, their tissular release and the interpretation of salivary testosterone values as a reflect of the free hormone in serum are reviewed in this article, as well as the salivary testosterone applications in several disorders, with a special emphasis on prostatic carcinoma. The usefulness of salivary testosterone in the short-term (n = 4) and long-term (n = 13) follow-up of patients affected by prostatic carcinoma after medical or surgical orchiectomy has also been studied. Our results show a correlation (r = 0.62) between salivary and serum concentration values, as well as a significative decrease (p < 0.001) in both quantities after treatment. Both these findings and the advantages inherent to the sampling optention, lead to the conclusion that salivary testosterone is a good alternative to serum testosterone.

Key words: Testosterone, Saliva, Prostatic carcinoma, Hormonal transport, Testosterone metabolism.

TRANSPORTE HORMONAL

La testosterona (T) plasmática, considerada tradicionalmente como el mejor indicador de expresión androgénica, es secretada desde las células intersticiales de Leydig a la circulación sanguínea, donde se encuentra en un 95-99 % unida a diferentes proteínas de transporte: SHBG (*sex hormone binding globulin*), albúmina, transcortina y glicoproteína ácida, aunque

a estas dos últimas su unión es apenas perceptible y de papel no aclarado. La unión más importante tiene lugar con la SHBG, por la que tiene una elevada afinidad (2-3 órdenes de magnitud mayor que para con la albúmina) aunque una baja capacidad, contrariamente de lo que sucede con la albúmina.

Es generalmente aceptado que la actividad biológica de la testosterona está relacionada con su fracción libre en plasma (1-5 %), la cual está regulada por la concentración de SHBG, de forma que la tes-

* A quien debe dirigirse la correspondencia.

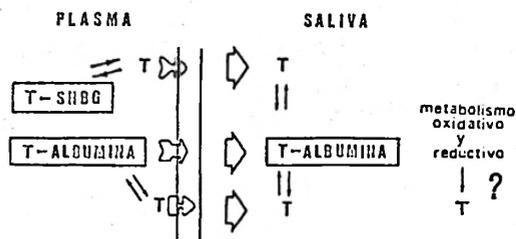


Fig. 1. Representación del transporte de testosterona (T) en plasma y su entrada en saliva (14).

tosterona unida a SHBG constituiría un «reservorio» de hormona disponible (6, 29, 31). Debido precisamente a la importancia fisiológica que representa su acción en los órganos diana, se han estudiado exhaustivamente métodos para cuantificar la misma en suero, si bien todos ellos adolecen de problemas diversos (3, 5, 9, 11, 13, 25, 32).

Mecanismos de entrada en saliva. — En esta década, a partir de los estudios del grupo de Sydney (35), se postula que los esteroides tendrían dos formas de entrar en saliva, dependiendo de que fueran conjugados o no; los no conjugados y solubles en lípidos, como es el caso de la testosterona, entrarían por difusión pasiva (fig. 1), y los no conjugados e insolubles en lípidos por ultrafiltración.

Reparto tisular de la hormona. — Las teorías de reparto hormonal en los tejidos no son coincidentes, y así hay dos opuestas entre sí, pero que intentan dar luz sobre la entrada de hormonas en saliva. EKINS *et al.* (7) postula que dependiendo del aclaramiento del órgano, las fracciones libres estarían influenciadas en mayor o menor medida por sus proteínas de transporte, y en el caso concreto de la glándula salival, al tener un alto aclaramiento, esta influencia sería aún mayor. Por su parte TAIT y BURSTEIN (30) defienden la idea de que las fracciones libres no tienen que es-

tar condicionadas por la tasa de proteínas de transporte, y en todo caso la albúmina tendría un papel en términos de captación tisular. Los resultados obtenidos por diferentes autores (19) parecen estar más de acuerdo con esta última teoría. De esta forma cabría pensar que la T presente en saliva dependerá, y de ello será reflejo, de la T libre en plasma (1, 10, 18, 20, 21); además, la concentración de T salival parece no ser dependiente de la velocidad de flujo de saliva, debido precisamente a su rapidez en difundir libremente (27).

Aunque se ha encontrado buena correlación entre concentraciones de T libre en suero y T salival, estudios efectuados con diálisis de equilibrio encuentran que en suero, la T libre dializable representa el 78 % de la T salival, y el 22 % restante no era dializable, pudiendo estar unida a una gran molécula secretada por la propia glándula salival. Otros autores (8) justifican esta diferencia al demostrar que la glándula salival y los componentes celulares de la saliva pueden metabolizar otras hormonas esteroides por vías oxidativas o reductivas. Finalmente, otros consideran que la T libre plasmática representaría la fracción de hormona circulante que puede alcanzar los tejidos, mientras que la salival sería una medida directa de la hormona que ha entrado en los mismos (23).

VENTAJAS DE LA CUANTIFICACIÓN EN SALIVA

La cuantificación de T en saliva es un buen reflejo de la fracción libre plasmática (1, 10, 18, 20, 21) que además elude las influencias de las proteínas de transporte sobre la T plasmática total, permitiendo en algunos casos, como el hirsutismo idiopático (31), una mejor discriminación. Además desde el punto de vista metodológico presenta considerables ventajas: método de recogida incruento, sin el estrés de la venopunción; toma de muestra por el propio paciente, que puede enviar la muestra por correo; permite efectuar es-

tudios secuenciales de la hormona en intervalos cortos de tiempo; y métodos de cuantificación más simples.

El estudio de las pautas de recogida salival ha demostrado la existencia de un ritmo circadiano en la concentración de T salival, encontrándose más elevada por la mañana temprano que por la tarde (4, 28); este ritmo parece ser dependiente de la situación sueño/vigilia o reposo/actividad más que de la hora del día. Se especula que estas variaciones son originadas por cambios en la producción de T más que por modificaciones en la unión de la misma a su proteína de transporte, ya que estas variaciones son observadas en paralelo para T plasmática total y libre (36).

APLICACIONES

Hoy podemos considerar que la determinación de T salival puede ser incorporada en el protocolo de toda aquella situación clínica para cuyo diagnóstico sea necesario evaluar el estado androgénico. Así se ha comprobado su utilidad en cuadros clínicos como los que siguen:

a) *Hirsutismo*. En este cuadro la determinación de T en suero da una información limitada, ya que si bien en muchos casos se encuentra elevada con respecto al grupo control, a veces se encuentran dentro del intervalo de referencia, sobre todo en hirsutismo idiopático. Aunque la producción de andrógenos está aumentada, aparece también un aumento de su aclaramiento metabólico y una disminución crónica de la SHBG por lo que aumentaría la fracción libre, pero la total se mantendría (1, 12, 33). En algunos trabajos se ha comprobado la T salival como mejor discriminante para hirsutas, encontrándose valores significativamente más altos con respecto al grupo control (tanto de la media como del 65 % de todas las hirsutas) (16, 34).

b) *Criptorquidias y varicoceles*. La dificultad de interpretar valores puntuales de T en estos casos se ve acentuada por el ca-

rácter rítmico de la secreción hormonal (28), por lo que la función endocrina necesita ser confirmada con un seguimiento más continuado de los parámetros hormonales, siendo la saliva un medio biológico idóneo para tal fin, sobre todo en niños, al no ser traumática la obtención de muestras (26).

Se ha demostrado que existe buena correlación entre los valores de T en suero y saliva, tanto en determinaciones basales como tras la administración de gonadotropina coriónica humana (prueba dinámica necesaria para asegurar la integridad funcional de las células de Leydig) (8, 22). Además en algunos casos la interpretación de T plasmática puede inducir a error ya que en niños prepuberales la tasa de SHBG es dos veces superior a la de postpuberales (2, 22).

c) *Aplicación al seguimiento de estados hiper e hipoandrogénicos*. Las concentraciones de T salival y sérica para el seguimiento de estos estados tras tratamiento médico, deben ser utilizadas con precaución, ya que en muchos casos el tratamiento farmacológico puede afectar a otros procesos (como transporte de hormonas). Así se han encontrado mejores correlaciones entre T salival y sérica en el seguimiento de estos cuadros cuando hay ausencia de medicación (tratamiento quirúrgico, por ejemplo) (14, 34).

TESTOSTERONA SALIVAL EN CÁNCER DE PRÓSTATA

La medida de T salival en pacientes con carcinoma prostático después de orquiectomía médica o quirúrgica es un buen método para evaluar la efectividad del tratamiento, tanto en el seguimiento inmediato como a largo plazo (15-17, 24).

Seguimiento inmediato. — A 4 pacientes (70 ± 10 años) con carcinoma prostático avanzado sin tratar, se les estableció el siguiente régimen de tratamiento: 1.º día: flutamida (450 mg en 3 dosis: 9 a.m., 2

Tabla I. Concentraciones de testosterona salival (T_s) y plasmática (T_p) en diferentes patologías.

Grupo	T_s (nmol/l)	n	T_p (nmol/l)	n
Control				
Hombres	$0,34 \pm 0,10$	25	$23,80 \pm 6,28$	20
Mujeres	$0,11 \pm 0,04$	55	$1,67 \pm 0,71$	18
Criptorquidias (n=16)	$0,14 \pm 0,09$		$11,00 \pm 10,31$	
Hirsutismo (n=14)	$0,19 \pm 0,08$		$2,31 \pm 1,37$	
Cáncer de próstata tratado	$0,11 \pm 0,07$	13		

p.m. y 9 p.m.). 2.º día: Flutamida + Leuprolide acetato (1 mg s.c. a 9 a.m.).

Se recogieron muestras de suero y saliva antes y a intervalos de 2 h durante 48 h después del tratamiento. Las concentraciones de T salival y sérica, una vez completado el bloqueo androgénico, estaban disminuidas significativamente respecto al grupo de referencia, habiendo fluctuaciones en la concentración de andrógeno asociado a cada caso individual. Estudiando cada enfermo por separado, los valores medios de T en saliva y plasma fueron: 0,20 y 11,80; 0,10 y 2,78; 0,19 y 13,19; 0,16 y 9,72 (nmol/l), respectivamente. Adicionalmente, se observó un incremento mantenido en T salival y sérica (más pronunciado en la primera) con la segunda alternativa de tratamiento (comenzando con la administración de Leuprolide).

Seguimiento a largo plazo. — Se hizo un estudio con 13 pacientes entre 59 y 80 años (66 ± 5) con carcinoma prostático bien o moderadamente diferenciado. Todos ellos fueron sometidos a orquiectomía quirúrgica bilateral o tratamiento médico con dietilestilbestrol o Estracyt o ambos. Se utilizó un grupo de referencia formado por 25 hombres (20-40 años) y 72 mujeres (20-55 años) que no tenían historia de enfermedad grave y que no recibían ninguna medicación.

Se recogieron muestras de suero y saliva (1-2 ml en 5-10 min) a las 9,00 h cada día, durante 6 meses consecutivos.

Los valores de T salival en el grupo orquiectomizado ($0,11 \pm 0,07$ nmol/l) fueron

significativamente más bajos ($p < 0,001$) que en el grupo control de hombres ($0,34 \pm 0,01$ nmol/l), pero similares a los obtenidos en mujeres control ($0,11 \pm 0,04$ nmol/l), no existiendo diferencias significativas en los valores obtenidos durante los 6 meses de seguimiento. La correlación global, antes y después del tratamiento, entre valores de T salival y sérica fue de $r = 0,62$; no existiendo correlación entre valores de T salival y la edad del paciente.

Aunque han sido publicados pocos trabajos sobre testosterona salival en hombres con cáncer de próstata, y menos sobre el seguimiento a largo plazo, nuestra experiencia nos lleva a considerar la determinación de T salival como una alternativa a la T sérica que, sin duda, puede aportar ciertas ventajas como la fácil recogida de la muestra que, incluso, puede ser efectuada por el propio paciente.

Se puede concluir que con los resultados obtenidos en diferentes patologías (tabla I), y más concretamente en cáncer de próstata, hay que potenciar la difusión de la buena práctica que supone utilizar la saliva como líquido biológico en los laboratorios.

Resumen

Se revisan los aspectos básicos del transporte de hormonas esteroideas, su distribución tisular y la interpretación de las concentraciones de testosterona salival como fiel reflejo de hormona libre en suero. Revisamos también las aplicaciones que tienen en distintas patologías las determinaciones de testosterona salival, en concreto en el cáncer de próstata. Se

estudia la utilidad de la testosterona salival en el seguimiento inmediato (n = 4) o a largo plazo (n = 13) de pacientes con cáncer de próstata tratado (orquiectomía médica o quirúrgica). Los resultados muestran, en ambos casos la existencia de correlación ($r = 0,62$) entre las concentraciones de testosterona salival y sérica; así como una disminución significativa ($p < 0,001$) en ambas magnitudes tras el tratamiento. Esto, junto con las ventajas de obtención de la muestra, permite concluir que la determinación de testosterona salival es una alternativa válida a la de la determinación de testosterona en suero, sobre la que tiene incluso ciertas ventajas.

Palabras clave: Testosterona, Saliva, Cáncer de próstata, Transporte hormonal, Metabolismo de testosterona.

Bibliografía

- Baxendale, P. M., Read, M. J. y James, V. M. T.: *J. Endocrinol.*, 87, 46-47, 1980.
- Belgorosky, A. y Rivarola, M. A.: *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 54, 698-704, 1972.
- Burke, C. W. y Anderson, D. C.: *Nature*, 240, 38-40, 1972.
- Campbell, I. T., Walker, R. F., Riad-Fahmy, D., Wilson, D. W. y Griffiths, K.: *Cronologia*, 389-396, 1982.
- De Moor, P. y Joossens, J. V.: *Steroidologia*, 1, 120-136, 1970.
- Dunn, J. F., Nisula, B. C. y Rodbard, A.: *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 53, 58-68, 1981.
- Ekins, R., Edwards, P. y Newman, B.: En «Free Hormones in Blood». (Albertini, A. y Ekins, R. P., eds.) Elsevier Biomedical, Amsterdam, 1982, 27.
- Elattar, T. M. A.: *J. Steroid. Biochem.*, 6, 1.455-1.461, 1975.
- Hammond, G. L., Nisker, J. A., Jones, L. A. y Siiteri, P. K.: *J. Biol. Chem.*, 255, 5.023-5.026, 1980.
- Khan-Dawood F. S., Choe, J. K. y Dawood, M.: *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 148, 441-445, 1984.
- Kley, H. K., Bartman, E. y Kruskemper, H. L.: *Acta Endocrinol.*, 85, 209-219, 1977.
- Luisi, M., Gasperi, M., Silvestri, D. et al.: *J. Steroid Biochem.*, 17, 581-583, 1982.
- Mol, G. M., Rosenfield, R. L. y Helke, J. H.: *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 52, 868-874.
- Navarro, M. A.: *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.*, 25, 751-752, 1987.
- Navarro, M. A., Aguiló, F., Guardia, M. et al.: *J. Steroid Biochem.*, 28 S. 745, 1987.
- Navarro, M. A., Aguiló, F., Villabona, C., Torrecilla, C. y Bonnin, R.: *Brit. J. Urol.*, 63, 306-308, 1989.
- Navarro, M. A. y Andrés, R.: En «Hormonas libres y sus aplicaciones». (Navarro, M. A., ed.) Barcelona: Travenol Clinical Assays 1985, 207-227.
- Navarro, M. A., Barragan, F., Villabona, C. et al.: *Med. Clin.*, 86, 179-182, 1986.
- Navarro, M. A., Gómez, J. M., Villabona, C. y Bonnin, R.: *Arch. Intern. Med.*, 147, 1.189, 1987.
- Navarro, M. A., Juan, L., Bonnin, R. y Villabona, C.: *Clin. Chem.*, 32, 231-232, 1986.
- Navarro, M. A., Juan, L., Rosel, P. et al.: *Endocrinología*, 34, 14-17, 1987.
- Navarro, M. A., Pujol, A. et al.: *Rev. Diag. Biol.*, 35, 329-334, 1986.
- Nieschlag, E., Hoogen, H., Bolk, M., Schuster, H. y Wickings, E. J.: *Contraception*, 18, 604-614, 1978.
- Panadero, A. M., Navarro, M. A. et al.: *III African Mediterranean and Near East Congress of Clinical Chemistry*. Sevilla, 1986. Abstract V-44.
- Plager, J. E., Schmidt, K. G. y Staubitz, W.: *J. Clin. Invest.*, 43, 1.066-1.071, 1964.
- Pujol, A., Barragan, F., Rodríguez-Tolra, J. y Bernart, R.: En «Hormonas libres y sus aplicaciones». (Navarro, M. A., ed.) Barcelona: Travenol Clinical Assays 1985, 197-309.
- Riad-Fahmy, J., Read, G. F., Walker, R. F. y Griffiths, K.: *Endocrin. Rev.*, 3, 367-395, 1982.
- Riad-Fahmy, D., Read, G. F. y Walker, R. F.: *J. Steroid Biochem.*, 19, 265-272, 1983.
- Siiteri, P. K., Murai, J. T. Hammond, G. L. et al.: *Recent. Prog. Horm. Res.*, 38, 457-510, 1983.
- Tait, J. F. y Burstein, S.: En «The Hormones» (Pincus, G., Thimann, K. V., Astwood, E. B., eds.) Academic Press, New York, 1964. Vol. V, 441.
- Vermeulen, A.: En «Androgens and antiandrogens» (Marti, L. and Motta, M., eds.) Raven Press, Nueva York, 1977, pp. 53-65.
- Vermeulen, A., Stoica, T. y Verdonck, L.: *J. Clin. Endocrinol.*, 33, 759-767, 1971.

33. Vermeulen, A., Verdonck, L., Vanden Straeten, M. *et al.*: *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 29, 1.470-1.480, 1969.
34. Villabona, C., Navarro, M. A., Montaña, E. *et al.*: *Med. Clin.*, 86, 183-186, 1986.
35. Vining, R. F., McGinley, R. A. y Symons, R. G.: *Clin. Chem.*, 29, 1.752-1.756, 1983.
36. Walker, R. F., Wilson, D. W., Read, G. F. y Riad-Fahmy, D.: *Int. J. Androl.*, 3, 105-120, 1980.