



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO
BIOQUÍMICA Y USOS FARMACOLÓGICOS
DEL CORTISOL**

Autor: MARÍA MORA DE MINGO

Fecha: JUNIO 2019

Tutor: CESÁREO RONCERO ROMERO

ÍNDICE

1. RESUMEN	3
2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES	4
3. OBJETIVOS	4
4. MATERIAL Y MÉTODOS	5
5. RESULTADOS	5
5.1.Desarrollo y diferenciación adrenal	5
5.2.Biosíntesis	5
5.3.Vías de señalización en la esteroidogénesis	7
5.4.Liberación mediada por el eje pituitario adrenal	9
5.5.Receptor glucocorticoide	10
5.6.Transporte-metabolismo-excreción	13
5.7.Efectos biológicos y usos farmacológicos	14
5.8.Principales indicaciones del cortisol	17
5.9.Papel del cortisol en estrés, memoria e insomnio	19
6. CONCLUSIÓN	20
7. BIBLIOGRAFÍA	20

RESUMEN

El cortisol, o hidrocortisona, es la principal hormona esteroidea secretada por la corteza suprarrenal. Es sintetizada a partir del colesterol y se encuentra en la sangre como cortisol libre o unido a la α_2 globulina glicosilada también llamada transcortina. La liberación es controlada por la hormona adrenocorticotropa (ACTH), que es producida en la pituitaria anterior, y esta a su vez depende de la liberación hipotalámica de la hormona liberadora de corticotropina (CRH), la cual es estimulada en situaciones de estrés. El cortisol experimenta un ciclo circadiano donde los niveles plasmáticos de la hormona son más altos por la mañana y disminuyen a lo largo del día, sincronizándose con el ritmo sueño-vigilia.

Entre las funciones principales de la hormona se encuentran incrementar el nivel de azúcar en la sangre a través de la gluconeogénesis, suprimir el sistema inmunológico y cooperar con el metabolismo de las grasas, proteínas y carbohidratos.

El uso farmacológico del cortisol es relevante en patologías relacionadas con la corteza suprarrenal, tales como el síndrome de Cushing, la enfermedad de Addison y tumores suprarrenales.

Palabras clave: cortisol, biosíntesis, regulación hipotalámica, vías de señalización, efectos biológicos, efectos adversos, insuficiencia suprarrenal, Síndrome de Cushing.

ABSTRACT

Cortisol, or hydrocortisone, is the main steroid hormone secreted by the adrenal cortex. It is synthesized from cholesterol and is found in the blood as free cortisol or linked to α_2 glycosylated globulin also called transcortin. Cortisol release is controlled by the adrenocorticotrophic hormone (ACTH), which is produced in the anterior pituitary, and this in turn depends on the hypothalamic release of the corticotropin releasing hormone (CRH) which is stimulated in stressful situations. The cortisol undergoes a circadian cycle where plasma levels of the hormone are higher in the morning and decrease throughout the day, synchronizing with the sleep-wake rhythm.

Among the main functions of the hormone are to increase the level of sugar in the blood through gluconeogenesis, suppress the immune system and cooperate with the metabolism of fats, proteins and carbohydrates.

The pharmacological use of cortisol is relevant in pathologies related to the adrenal cortex, such as Cushing's syndrome, Addison's disease and adrenal tumors.

Keywords: cortisol, biosynthesis, hypothalamic regulation, signaling pathways, biological effects, adrenal insufficiency, Cushing syndrome.

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

El sistema endocrino es un conjunto de órganos y tejidos que trabajan coordinados con el fin de regular ciertas funciones del organismo a través de unas sustancias que se liberan a sangre denominadas hormonas.

Las principales glándulas endocrinas son el hipotálamo, hipófisis, glándula tiroidea, paratiroidea, suprarrenal, páncreas, testículos y ovarios.

El hipotálamo es el área del cerebro que se encuentra debajo del tálamo y se encarga de segregar hormonas y sustancias que estimulan la secreción de hormonas hipofisarias; por otro lado, la hipófisis es una glándula situada en la base del cráneo que posee dos partes diferenciadas: la adenohipófisis o lóbulo anterior y la adenohipófisis o lóbulo posterior.

La adenohipófisis o pituitaria anterior es la encargada de la síntesis, secreción y liberación de seis hormonas esenciales, entre las que se encuentra la hormona corticotropina. El hipotálamo y la hipófisis se encuentran conectados a través del sistema porta hipotalámico-hipofisario, una red vascular que transporta factores hipotalámicos (hormona hipotalámica estimulante o liberadora RH; e inhibidora: IH) hasta la adenohipófisis. De esta forma se logra regular la liberación de otras hormonas por parte de la adenohipófisis.

El tercer componente de este eje hipotálamo-hipófisis es la glándula adrenal, situada en el polo superior de ambos riñones. Consta de la corteza, la cual constituye el 80% de la glándula, y la médula el 20%. De la periferia al centro la corteza se divide en tres capas; la glomerulosa encargada de liberar mineralocorticoides, la capa fascicular siendo la capa intermedia y más ancha desde donde se liberan los glucocorticoides y por último la capa reticular que sintetiza y libera andrógenos. ⁽¹⁾

Por lo tanto, el control primario del cortisol es el péptido de la glándula hipofisaria, la hormona adrenocorticotropa (ACTH), que a su vez es estimulada por la hormona liberadora de corticotropina (CRH) que el hipotálamo libera. La hormona adrenocorticotropa se dirige a la corteza suprarrenal, en concreto a la capa fascicular, donde finalmente se libera el cortisol.

El descubrimiento de esta hormona ocurre a mediados del siglo XIX donde el médico inglés Thomas Addison observó que al destruir las glándulas suprarrenales ciertos individuos presentaban una serie de síntomas como fatiga, anemia, problemas del tracto digestivo y uno muy llamativo, pigmentación de la piel. Por ello el trastorno se denominó enfermedad de Addison. A finales de 1920, se logró fabricar un extracto de la corteza de estas glándulas, y fue en 1934 cuando Edward Tendam consiguió purificar parte del extracto y se definió la sustancia E, la cual al administrarla a aquellas personas que padecían dichos síntomas se les revertía la enfermedad. Es Phillippe Hench quien hace la aplicación clínica de los glucocorticoides en pacientes con artritis reumatoide, hasta llegar al concepto del ciclo circadiano que sigue esta hormona, descubierto por Meyer Hermann. ⁽²⁾

OBJETIVOS

Con este trabajo se pretende realizar una descripción detallada del cortisol, dándole una mayor importancia a su fisiología y bioquímica, así como a su posible utilidad terapéutica.

Mediante una revisión bibliográfica se pretende estudiar los distintos aspectos más importantes de la molécula, como son la biosíntesis, liberación-secreción y regulación, así como la circulación, metabolización, mecanismos de acción, receptor, vías de señalización, y sus efectos en el metabolismo. Asimismo, se explicarán distintas enfermedades originadas tanto por déficit como por exceso de esta hormona y su relación con el ciclo circadiano.

MATERIAL Y MÉTODOS

Para el desarrollo del trabajo se realizó una búsqueda bibliográfica basada en diferentes artículos científicos encontrados en la base de datos ScienceDirect, PubMed, así como publicaciones universitarias reflejadas en la bibliografía. Además, se obtuvo información de revistas científicas como las encontradas en la biblioteca virtual Scielo. Por último, se hizo uso de libros de textos académicos, y apuntes pertenecientes a las asignaturas de Fisiología, Fisiopatología humana y Farmacología.

Toda la información recopilada a través de las diferentes fuentes tendrá como finalidad contribuir al desarrollo de los objetivos previamente fijados.

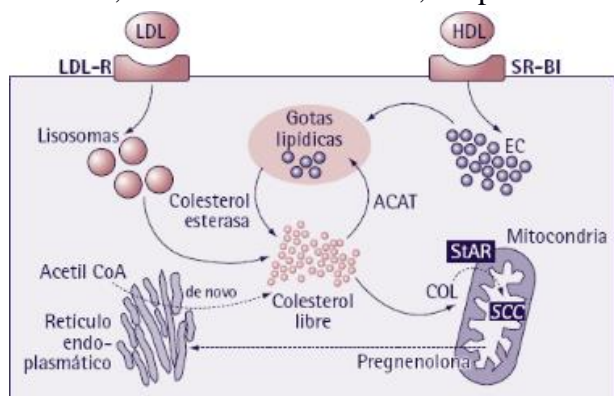
RESULTADOS

1. Desarrollo y diferenciación adrenal

El cortisol es el glucocorticoide natural más potente, que como se ha comentado anteriormente se sintetiza en la capa fascicular de las glándulas suprarrenales. Existe un gen denominado SF-1 (Steroidogenic Factor 1) que codifica un receptor huérfano, lo que significa que no se conoce la hormona que le une. Dicho gen es necesario para la síntesis tanto de las glándulas suprarrenales como para las gónadas y, se localiza en el cromosoma 9. Por otro lado, existe un gen denominado DAX 1, ubicado en el brazo corto del cromosoma 10, que codifica una proteína relacionada con la familia de los receptores nucleares, y cuya depleción y mutación provoca una insuficiencia de las hormonas suprarrenales y células gonadotropas.⁽³⁾

2. Biosíntesis

El precursor de todas las hormonas esteroideas es el colesterol, por lo que tienen en común la estructura ciclopentanoperhidrofenantreno. La fuente principal de dicho colesterol para la esteroidogénesis procede de las lipoproteínas plasmáticas de baja densidad (LDL), que son captadas por las glándulas suprarrenales a través de unos receptores específicos, y es a nivel lisosomal donde ocurre la hidrólisis, liberándose finalmente el colesterol libre. Por otro lado, el colesterol restante puede ser generado *de novo* a partir del Acetil-CoA en la corteza adrenal. Además, tras varias evidencias, se puede demostrar que las glándulas suprarrenales captan parte del colesterol que se encuentra en las HDL a través de unos receptores HDL caracterizados (SR-BI).⁽⁴⁾



(FIGURA 1): Biosíntesis del cortisol

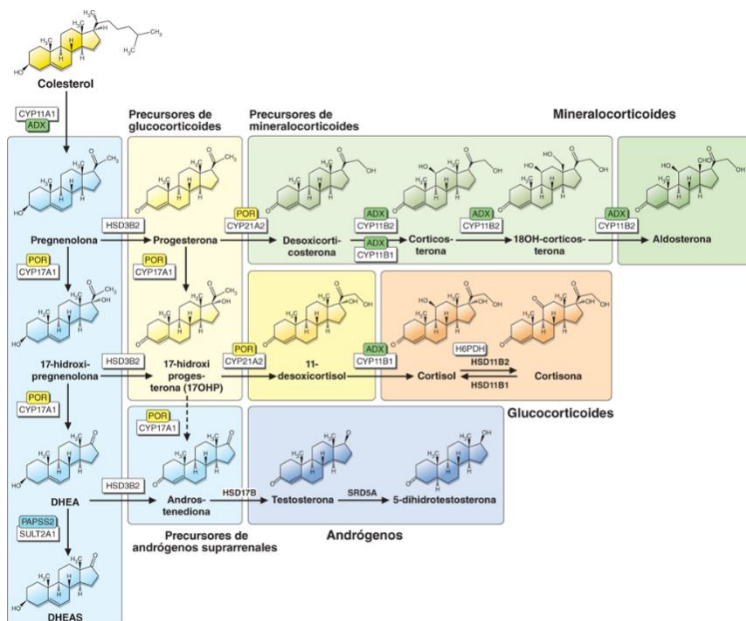
El colesterol, independientemente de su procedencia, debe ser transportado al interior mitocondrial donde ocurre la ruptura de la cadena lateral del colesterol, con la consecuente formación de la pregnelona. En esta entrada interviene la proteína STAR, relacionada estructuralmente con una chaperona. Ésta interactúa con los fosfolípidos de la membrana externa mitocondrial, cambiando de conformación y adquiriendo una estructura más desplegada que permite la entrada del colesterol. La hormona ACTH aumenta el número de receptores LDL y la actividad de la enzima colesterol esterasa (CE), la cual favorece la hidrólisis de los esteres, aumentando con estas dos acciones la concentración de colesterol libre intracelular.

Las hormonas esteroideas son sintetizadas en múltiples pasos donde intervienen citocromos (CYP-450) y deshidrogenasas (β -HSD). En la corteza suprarrenal las proteínas p450 están localizadas en la mitocondria o en el retículo endoplásmico (microsomales): Los citocromos mitocondriales requieren una proteína sulfatoférrica y una flavoproteína como transportadores intermedios de electrones, mientras que los microsomaes sólo requieren una flavoproteína. Durante el primero y último paso de la ruta biosintética del cortisol y la aldosterona, los citocromos que intervienen se localizan en la mitocondria, mientras que en el resto de las etapas tanto los citocromos como las deshidrogenasas que intervienen son de localización microsomal.

Como ya se ha comentado, el primer paso es la escisión de la cadena lateral del colesterol para su transformación a pregnenolona mediado por una enzima del citocromo P-450 llamada colesterol desmolasa (P450_{sc}, CYP11A1). Esta primera reacción constituye el paso limitante en la regulación crónica de los tejidos esteroideogénicos. La enzima colesterol desmolasa es una hemoproteína anclada a la membrana. Acepta electrones de un sistema transportador de electrones mitocondrial dependiente de NADPH que consta de dos proteínas complementarias, la adrenodoxinoreductasa (una flavoproteína) y la adrenodoxina (una

proteína pequeña que contiene hierro no hemo). Una vez formada la pregnenolona esta difunde después al exterior de la mitocondria y entra en el retículo endoplasmático. A continuación, en función de la zona de la corteza suprarrenal ocurrirán unas reacciones u otras.⁽⁵⁾

En lo que a este trabajo concierne las principales enzimas que intervienen en la síntesis del cortisol son 21-hidroxilasa y 11-hidroxilasa.



(FIGURA 2): Esteroidogénesis suprarrenal

2.1. Relación estructura-actividad

El cortisol es el primer corticoide utilizado por sus acciones antiinflamatorias, sin embargo, los efectos colaterales como la retención de sodio llevaron a modificar químicamente la estructura del cortisol. A través de dichas transformaciones químicas se generan derivados que diferencian mejor la actividad glucocorticoide del mineralocorticoide, además de ser más potentes y tener efectos más prolongados.

Tanto los efectos antiinflamatorios como los metabólicos son mediados por el mismo receptor glucocorticoide, por lo que no existe una diferenciación clara entre ambos efectos. Mediante los cambios estructurales se modifica la afinidad y la especificidad por el receptor

glucocorticoide, así como la unión por las proteínas plasmáticas, la transformación metabólica y la excreción.

En el anillo A, el grupo ceto en el C3 y el doble enlace entre el C4 y C5 son imprescindibles para la actividad tanto glucocorticoide como mineralocorticoide. A través de una deshidrogenación entre el C1 y C2, se produce un aumento en la actividad antiinflamatoria, potenciándose la actividad glucocorticoide y originándose la prednisona y prednisolona.

En cuanto al anillo B, la fluoración en la posición C9 α , aumenta tanto la actividad glucocorticoide como mineralocorticoide, sin embargo, cuando se complementa esta modificación con el doble enlace entre C1 y C2 del anillo A junto con variaciones en el C16 del anillo D, estos derivados fluorados presentan una marcada actividad glucocorticoide, desapareciendo prácticamente la actividad mineralocorticoide. (Ej. Dexametasona)⁽⁶⁾

La presencia del hidroxilo en el C11 es indispensable para la actividad antiinflamatoria mientras que es innecesaria para la acción mineralocorticoide.

Por último, en el C17 α del anillo D, se encuentra un OH, el cual es necesario para mantener la actividad glucocorticoide, mientras que la metilación o hidroxilación en el C16, eliminan la actividad mineralocorticoide y potencian la actividad antiinflamatoria.

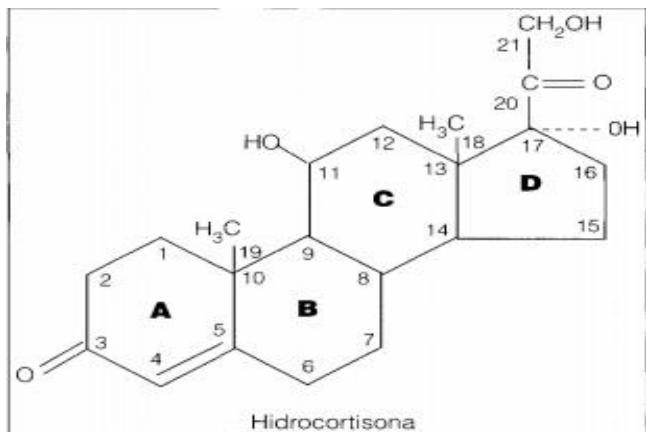
3. Vías de señalización en la esteroidogénesis

La biosíntesis comentada anteriormente es necesaria para mantener la homeostasis y función reproductiva, y es llevada a cabo principalmente en las glándulas suprarrenales, las gónadas, la placenta y el sistema nervioso central. Dependiendo del tejido ocurre una regulación a corto o a largo plazo, siendo en las glándulas suprarrenales y en las gónadas una regulación aguda, mientras que en el cerebro y en la placenta es crónica.

La cascada de señalización más relevante en la esteroidogénesis es la mediada por la cinasa de proteínas dependiente del adenosín-monofosfato cíclico/AMPC (PKA) sin embargo, hay certeza de la existencia de la participación de otras vías de señalización activadas tanto por hormonas como por factores derivados de macrófagos y factores de crecimiento que actúan a través de PKA o bien a través de otras vías independientes de AMPC y que pueden estar mediadas por la proteína cinasa dependiente de calmodulina (PKC), iones de cloruro y calcio, metabolitos derivados del ácido araquidónico o proteínas cinasas activadas por mitógeno (MAPK). Estas últimas vías son las encargadas de modular y potenciar la esteroidogénesis de manera sinérgica con la PKA.⁽⁷⁾

3.1. Regulación mediada por receptores acoplados a proteínas G

La esteroidogénesis comienza a través de unos estímulos primarios que desencadenan reacciones de fosforilación y desfosforilación sobre factores de transcripción y proteínas que participan en la regulación de dicho proceso.

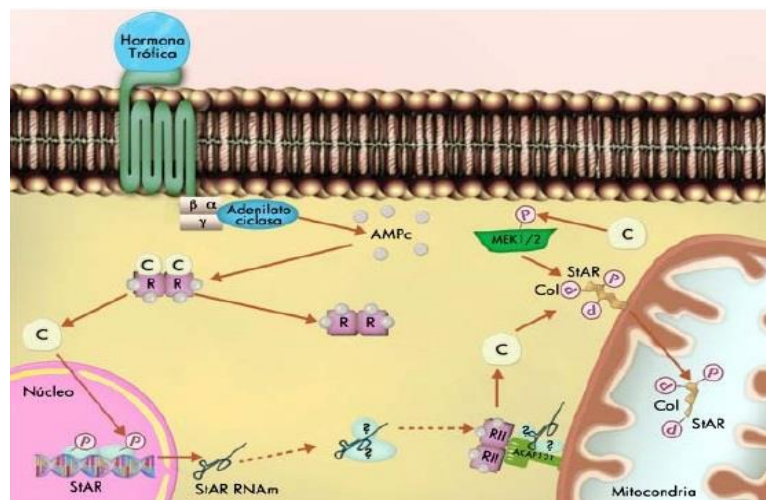


(FIGURA 3): Estructura química del cortisol

El primer mensajero (hormona trófica) debe interactuar con receptores de siete dominios transmembranales que están acoplados a proteínas G. Estas proteínas activan el adenilato ciclasa (AC) cuyo resultado es la transformación del ATP en AMP cíclico. La proteína cinasa A (PKA) es activada mediante dicho AMPc.

Estructuralmente la PKA es un tetrámero conformado por cuatro subunidades reguladoras (RIa, RIIa, RIP y RIIP) y tres catalíticas (Ca, CP y CY). En función de la subunidad que intervenga se sintetiza una isoforma u otra; existiendo isoforma I y II. La afinidad por el AMPc, así como la distribución tisular y celular depende de la isoforma; de manera que se puede regular la respuesta en función de la tasa de activación, duración y magnitud del estímulo. La ubicación subcelular de la PKA está determinada por el anclaje de las subunidades regulatorias a las proteínas AKAPs (Akinase anchoring proteins) asegurando que se ubique cerca del sitio donde se genera el AMPc que la activa y de los sustratos que serán fosforilados.

La proteína AKAP-2 fija la isoforma II de la PKA a la membrana mitocondrial externa formando un complejo; pero se ha visto también que fija ARNm e incluso una fosfatasa que es regulada por la PKA denominada PTPD1 (protein tyrosine phosphatase). Este hecho explica que ciertos procesos de fosforilación y desfosforilación implicados en ciertas vías celulares sean más eficientes. En la regulación aguda de las gónadas y las glándulas suprarrenales, donde interviene la vía AMPc-PKA, ocurre la fosforilación de enzimas como la hidrolasa de ésteres del colesterol o de proteínas que participan en el transporte de colesterol hacia la mitocondria como es el caso de la STAR. La tasa de expresión estacionaria de dicha proteína está ligada con la actividad AMPc-PKA. (7)



(FIGURA 2): Regulación mediada por PKA/AMPc

En tejidos de regulación crónica, como la placenta y el sistema nervioso central, los procesos de fosforilación y desfosforilación ocurren a nivel de los factores de transcripción como el esteroideogénico 1(SF-1), GATA-4 y la proteína fijadora de los elementos de respuesta a AMPc (CREB).

3.2. Regulación mediada por PKC

La unión de sustratos a proteínas cinasas de tirosinas conlleva la inducción de la fosfolipasa C, encargada de producir IP3 (inositol 1,3,5 trifosfato) y DAG (diacilglicerol). Los canales de Ca^{+2} se abren como consecuencia de la presencia de IP3, siendo el calcio el responsable a su vez de inducir otras cinasas, amplificando así el efecto de fosforilación mediado por la PKC.

En cuanto a la participación del DAG, se realizó un estudio con PMA, un éster de forbol, análogo al DAG. Se efecto pareció ser principalmente a nivel transcripcional sin alterar directamente la tasa de fosforilación; aunque no se obtuvieron resultados esclarecedores, ya

que en algunas situaciones los eventos de fosforilación se relacionan con un aumento hormonal mientras que por otro lado, se observa inhibición o directamente ausencia de efecto. Por otra parte, la activación de PKC con PMA puede activar cinasas efectoras de MAPK, como ERK1/2, que a su vez pueden fosforilar a proteínas como CREB. Estos resultados sugieren que PKC y sus activadores actúan modulando la esteroidogénesis a través de efectos transcripcionales y postraduccionales de proteínas asociadas a la síntesis de hormonas esteroideas.

3.3.Regulación mediada por MAPK (cinasas mediadas por mitógeno)

Esta vía es iniciada por factores de crecimiento como IGF-1 (factor de crecimiento semejante a la insulina), EGF (factor de crecimiento epidérmico) e IL-1 (interleucina-1). La unión de estos ligandos a su receptor, activa una cadena secuencial de cinasas como MEK/ERK1, MAPK, que producen la fosforilación de una serie de factores de transcripción asociados a la biosíntesis de esteroides (CREB/ATF1) que finalmente tienen un efecto sobre la expresión de STAR. Esta vía es minoritaria.⁽⁷⁾

3.4.Regulación mediada por Ácido Araquidónico.

En las glándulas suprarrenales a través de la inducción de la enzima acil-CoA tioesterasa mitocondrial, también denominada ARTIS (de sus siglas en inglés AA-rthioesterase involved in steroidogenesis) y la ACS4 (AA-preferring acyl-CoA synthase), se sintetiza dicho ácido araquidónico necesario para la expresión de STAR.

En la regulación aguda, la cual determina la respuesta al estrés, STAR juega un papel imprescindible, pues constituye el paso limitante en este proceso ya que viene determinado por la entrada de colesterol al interior de la mitocondria.⁽⁷⁾

4. Liberación mediada por el eje pituitario-adrenal

El eje hipotálamo-hipófisis-adrenal constituye un sistema donde se integra la hormona liberadora de corticotropina hipotalámica (CRH), la hormona adrenocorticotropa hipofisaria (ACTH) y por parte de la glándula suprarrenal, el cortisol. Existen influencias y retroalimentaciones complejas entre dichos órganos que controlan las respuestas al estrés, y regulan ciertos procesos del organismo como la digestión, el sistema inmune, y el metabolismo energético.

La hormona adrenocorticotropa es un polipéptido de 39 aminoácidos, cuyo origen deriva del gen que codifica para la POMC (pro-opiomelancortina). En humanos, dicho gen tiene una longitud de 8 kb y se haya en el cromosoma 2, constituido por tres exones separados por dos intrones. El exón tres codifica prácticamente la totalidad de la proteína POMC. Una vez sintetizada dicha proteína que se compone de 241 aminoácidos, es sometida a un proceso proteolítico llevado a cabo por una convertasa denominada PC1 (prohormona convertasa 1). Los principales productos generados por el procesamiento de la POMC son la ACTH, la pro- γ MSH (pro γ -melanocyte-stimulating hormone), la β -lipotropina y la β -endorfina. La hormona ACTH es el único producto resultante del procesamiento de POMC cuya importancia fisiológica está claramente establecida.⁽⁸⁾

Además de la adenohipófisis, el gen que codifica la pro-opiomelancortina se expresa en otros tejidos como cerebro, hígado, riñón, gónadas o placenta. Sin embargo, la expresión de dicha proteína ocurre de manera distinta a la generada en la adenohipófisis, ya que el ARNm originado en este caso, es más pequeño debido a la ausencia de las regiones codificadas por

los exones 1,2 e inicio del exón 3. La importancia fisiológica de los péptidos derivados de POMC en estos tejidos se desconoce actualmente, excepto la proteína MSH, la cual desarrolla en el hipotálamo un papel fundamental en el control de la ingesta.

La hormona hipotalámica liberadora de corticotropina (CRH) constituye un péptido de 41 aminoácidos, y es producida por las neuronas del núcleo paraventricular y liberada en la eminencia media (zona del hipotálamo en contacto con el tallo hipofisario). Su principal objetivo es estimular la liberación de ACTH a través de ciertas situaciones como el estrés tanto físico (infecciones, hipoglucemia, sobreesfuerzo), como psíquico (miedo, ansiedad). Tras varias evidencias obtenidas con un estudio realizado en ratones, se observó que la ausencia del gen codificante para CRH no repercute en la síntesis de POMC ni en la secreción basal de ACTH, sin embargo, ante ciertas situaciones críticas, las células corticotropas por sí solas son incapaces de elevar la respuesta incrementando la liberación de ACTH. En el núcleo paraventricular del hipotálamo se localizan además unas neuronas productoras de ADH (hormona antidiurética), considerada un secretagogo auxiliar de CRH, pues co-estimula la secreción de ACTH en respuesta al estrés.

Los elementos claves de este sistema es por tanto, el núcleo paraventricular del hipotálamo, donde se encuentran las hormonas neuroendocrinas que sintetizan y liberan, entre otros péptidos, la hormona liberadora de corticotropina, la cual a través del sistema porta-hipofisario estimula la secreción de la hormona adrenocorticotropa en el lóbulo anterior de la glándula pituitaria. A su vez, la ACTH se transporta por la sangre al córtex adrenal donde estimula la biosíntesis de glucocorticoides, entre ellos el cortisol.

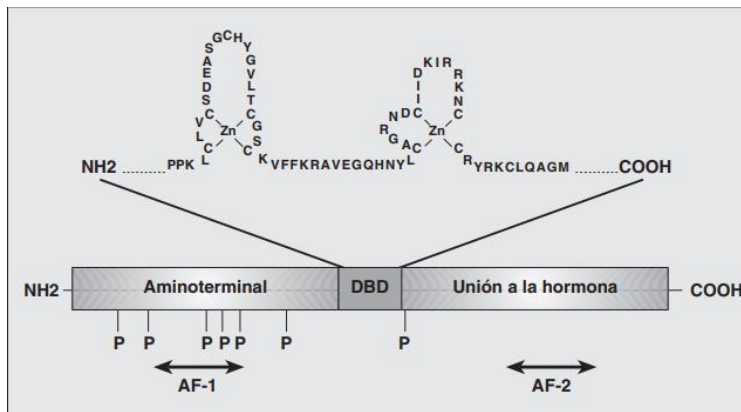
La regulación depende principalmente de los glucocorticoides liberados por parte de la corteza suprarrenal. El cortisol ejerce un feed-back negativo sobre el hipotálamo y la hipófisis. En el caso de la hipófisis actúa inhibiendo la transcripción del gen POMC y la liberación de ACTH, mientras que en el hipotálamo suprime la secreción tanto de CRH como de ADH. A su vez, la administración exógena de cortisol también frena la liberación de estas dos hormonas. Las citoquinas, concretamente las interleucinas 1,2 y 6 y el TNF α , en gran medida, juegan un papel importante en la regulación hipotálamo-hipófisis-adrenal. Por un lado, en el hipotálamo estimulan la liberación de CRH, y sobre la hipófisis incrementan la secreción de ACTH.

Todo ello provoca un aumento de glucocorticoides que a su vez inhiben la producción de citoquinas, creándose un circuito de regulación entre los sistemas endocrino e inmune.⁽⁹⁾

5. Receptor de glucocorticoides (RG)

El receptor de glucocorticoides (RG) también conocido como NR3C1 (“*nuclear receptor subfamily 3, group C, member 1*”) pertenece a una gran familia de receptores que incluye el receptor de mineralocorticoides, hormonas sexuales, hormonas tiroideas, ácido retinoico y vitamina D.

Todos estos receptores tienen en común la zona de unión al ADN (DBD), la cual tiene a un lado el dominio N-terminal variable y al otro extremo el dominio carboxiterminal relativamente variable. Existe una región denominada AF-1 localizada en el extremo N-terminal, independiente a la hormona, relacionada con una actividad transcripcional y la unión de proteínas co-activadoras. La región donde se une la hormona se denomina AF-2, situada en el dominio carboxiterminal; además, tras varias evidencias, se demuestra que también existe interacción entre factores transcripcionales y proteínas co-activadoras con esta zona.



(FIGURA 4): **Receptor glucocorticoide**

La zona de unión al ADN (DBD) está constituida por dos iones de zinc junto con ocho residuos de cisteína de la cadena peptídica del receptor, dando lugar a dos pliegues denominados "dedos de zinc", que interactúan con la doble hélice del DNA, en el surco mayor del mismo, para modular la transcripción de ciertos genes.

En esta misma zona existe una región de cinco aminoácidos

formando una hélice y cuya función es permitir la dimerización nuclear.⁽¹⁰⁾

Los receptores mineralocorticoide (MR) y glucocorticoide (GR) tienen una gran homología estructural pero diferente distribución tisular y afinidad por las sustancias. El cortisol muestra más afinidad que la aldosterona por el receptor mineralocorticoide, sin embargo, esto no ocurre por el llamado metabolismo pre-receptor llevado a cabo por las isoenzimas 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa (11 β HSD). Existen dos tipos de enzimas 11 β HSD, por un lado, la isoenzima I, presente mayoritariamente en el hígado, tejido adiposo y huesos, transforma la cortisona a cortisol, utilizando el cofactor NADPH, aumentando así los niveles circulantes. Por otro lado la isoenzima II se encuentra únicamente en los tejidos que expresan el receptor MR como en el túbulo distal, y promueve la inactivación del cortisol al transformarlo a cortisona gracias al cofactor NAD⁺, permitiendo de esta manera que la aldosterona actúe.⁽¹¹⁾

Los glucocorticoides ejercen su efecto, por tanto, a través de un receptor intracitoplasmático específico, el cual es codificado en humanos por el gen *GHNC NR3C1* localizado en el brazo largo del cromosoma 5. Dicho gen está constituido por 9 exones y tras varios estudios se descubre la existencia de tres promotores distintos para el gen localizados en el exón 1.

Existen dos isoformas moleculares distintas para el receptor glucocorticoide que difieren en el número de aminoácidos. Por un lado, existe en RG α , con 777 aminoácidos, siendo mayoritario y encontrándose en la mayor parte de los tejidos, y por otro lado, el RG β constituido por 742 aminoácidos. Ambas isoformas son idénticas desde el aminoácido 1 al 727, la diferencia reside en el extremo C-terminal como consecuencia de un mecanismo alternativo de maduración del pre-ARN mensajero, mediante corte y empalme, en inglés denominado *splicing*⁽¹⁰⁾. El hecho de diferir en los últimos aminoácidos del extremo C-terminal podría repercutir en la unión del receptor β con la hormona. Un aumento de la isoforma β podría anular el efecto de los glucocorticoides al actuar mediante un mecanismo competitivo con la isoforma α , y así perder eficacia antiinflamatoria. Ciertas citoquinas producen un aumento de receptores β , provocando un menor efecto de los glucocorticoides, es por esto que es señalado como un mecanismo de resistencia.

En primer lugar, el receptor glucocorticoide se encuentra en el citoplasma inactivo, unido a ciertas proteínas chaperonas activadas por calor o hsp90, la inmunofilina p59 y la pequeña fosfoproteína p23. El papel de la proteína hsp90 es impedir el anclaje del receptor glucocorticoide al núcleo donde es activado, además de mantener la estructura del dominio c-terminal para la posterior unión del ligando.

Dicho receptor es una proteína que actúa como factor de transcripción activado por ligando, con lo cual una vez se une el cortisol al receptor, este se libera de las proteínas chaperonas induciendo un cambio conformacional que lo activa y transloca al núcleo el binomio GR-cortisol, quedando expuesta la zona de unión al ADN (DBD). En dicha localización, se produce la dimerización de los receptores α , formando GR α /GR α y uniéndose dicho dímero a una zona específica del ADN, localizada en el centro, y denominada GRE (*“elementos de respuesta a glucocorticoides”*) capaz de controlar la transcripción de varios genes. Estas zonas del ADN son secuencias palindrómicas formadas por 15 pares de bases (GGTACA n nnTGGTCT) situada en la región 5' de la zona promotora.

Con el tiempo, los dímeros pierden espontáneamente su estructura, las chaperonas devuelven al receptor su conformación terciaria funcional y lo reposicionan al citoplasma a través de gasto ATP.

La mayor parte de las acciones metabólicas del cortisol se basan en la *“trans-activación”*, proceso por el que la unión del homodímero al ADN, concretamente a la zona GRE, aumenta la transcripción de genes provocando la apertura de la cromatina y la síntesis de mRNA. La mayor parte de las acciones metabólicas de los corticoides y por tanto sus efectos secundarios se basan en este mecanismo. Un ejemplo con papel antiinflamatorio es el gen que codifica para la lipocortina, proteína que inhibe la fosfolipasa A2, disminuyendo así la concentración de ácido araquidónico disponible para la vía ciclooxigenasa y lipooxigenasa. Este proceso es normalmente lento, tardando entre 24-48 h en sintetizar las proteínas, por lo que suele utilizarse con un papel antiinflamatorio a largo plazo.

Por otro lado, se han descrito lugares de GRE (GREn) en los cuales se inhibe la transcripción, proceso denominado *“cis-represión”*, como es el caso de la represión del gen proopiomelanocortina (POMC) y osteocalcina. La unión del cortisol al receptor también puede provocar *“trans-represión”*, la cual no ocurre en la zona GRE del ADN, en este caso se produce la unión del receptor unido a la hormona en forma de monómero junto a otros factores de transcripción como AP-1 y NF-Kb a regiones promotoras del gen en el ADN.

La AP-1 es una proteína heterodímera de las oncoproteínas Fos y Jun, y por otro lado, el NF-KB es también un heterodímero que, en su forma inactiva, se localiza en el citoplasma unido a una proteína inhibidora (I-KB). A través de determinadas citoquinas proinflamatorias, como IL-2 o el TNF- α , se induce la activación de estos factores de transcripción, los cuales, tras ser activados, se unen a sus propias secuencias consensuadas en el ADN (ERT y KB, respectivamente) y activan la transcripción de una gran variedad de genes proinflamatorios. La unión por tanto del receptor glucocorticoide junto con la hormona y los factores de transcripción conlleva a una represión mutua al verse impedida la unión a las respectivas zonas del ADN.⁽⁶⁾

Existen numerosos co-activadores y co-represores, generalmente no específicos, con numerosos sitios de unión a receptores nucleares, que se unen a la región AF-2 en presencia de la hormona, modulando así la respuesta transcripcional. Entre los complejos co-activadores más estudiados se encuentra P/CAF, con actividad intrínseca acetil-transferasa de histonas (HAT).

Muchas de las propiedades antiinflamatorias de los glucocorticoides se deben a estos mecanismos comentados anteriormente, es decir, al inhibirse la transcripción genética mediante la unión del RG activo a las secuencias ERGn o a través de la interacción directa

entre el RG y determinados factores de transcripción. Además reducen la estabilidad de enzimas relacionadas con el proceso inflamatorio, como las MAPK, e intervienen en el reclutamiento y actividad de las enzimas histona acetiltransferasa (HAT) e histona deacetiltransferasa.

El síndrome de Crousos, constituye una alteración genética causada por mutaciones en el gen del receptor de los glucocorticoides, lo que produce una reducción en su expresión, cambios en la afinidad con el ligando, disminución de la habilidad de unirse al ADN, o incremento en la expresión de factores de transcripción que compiten con el GR para esta unión. Se caracteriza por la disminución en la sensibilidad tisular al cortisol, y un aumento compensatorio en la actividad del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, provocando una elevación de los mineralocorticoides, el cortisol y los andrógenos suprarrenales. Esta elevación origina cuadros de hipertensión e hiperandrogenismo. El tratamiento se basa en frenar la excesiva liberación de hormona adenocorticotropa, con el objetivo de disminuir la liberación de mineralocorticoides y andrógenos suprarrenales, provocando un descenso de la sintomatología asociada. Además se pretende prevenir la aparición de un tumor hipofisario como consecuencia de la estimulación persistente. Para ello, se utilizan glucocorticoides con mínima actividad mineralocorticoide, como el caso de la dexametasona, en dosis de 1-3 mg/día en la noche.⁽¹²⁾

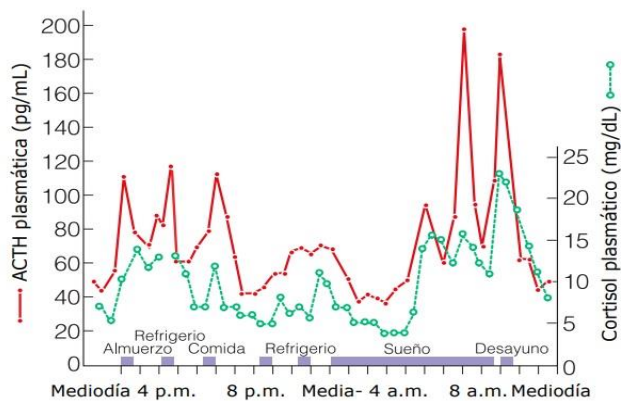
6. Transporte metabolismo y excreción del cortisol

El cortisol puede encontrarse circulando por el plasma en tres estados fisiológicos distintos: por un lado, circula mayoritariamente unido a una proteína denominada α 2-globulina glicosilada o transcortina CBG (CorticosteroidBindingGlobulin) con alta afinidad y baja capacidad, por otro, unido a la albúmina con baja afinidad y alta capacidad y minoritariamente libre (0,2-0,5 μ g/dL). Cuando la concentración del cortisol alcanza niveles de 20-30 μ g/dL en la sangre, la CBG se encuentra saturada y los niveles de cortisol plasmáticos aumentan rápidamente. El 95% aproximadamente circula unido, siendo un 70% la unión con CBG, aunque este dato puede variar debido a la interacción de otras hormonas naturales o sintéticas que desplazan el cortisol, como por ejemplo la progesterona, aldosterona y prednisona. Es el cortisol libre el que se encuentra disponible para llevar a cabo sus funciones biológicas.

El metabolismo del cortisol, como el de los demás esteroides, tiene lugar principalmente en el hígado.

En primer, lugar se produce la reducción del doble enlace que hay entre los carbonos C4 y C5 de la molécula, mediante la enzima 4-reductasa, originando un compuesto llamado dihidrocortisol.

A continuación, ocurre la reducción del grupo cetónico del carbono C3 en el hígado, a través de la enzima 3-hidroxiesteroide deshidrogenasa, originando tetrahidrocortisol. Como tal o hidroxilados en C20 (β -cortol) se conjugan por el 3-hidroxilo con ácido glucurónico y en menor proporción son sulfatados, mayoritariamente en el hígado y en menor proporción en el riñón, todo ello con la finalidad de aumentar la solubilidad. El 90% del cortisol junto con sus metabolitos son excretados por la vía urinaria y en menor porcentaje por la vía intestinal.



(FIGURA 6): **Ritmo circadiano del cortisol y ACTH**

circadiano, además de estar influenciado por el estrés, la actividad física, la dieta y la ingesta de fármacos.⁽¹³⁾

Únicamente los dihidro y tetrahidroderivados pueden competir, aunque muy débilmente, con el cortisol libre, por los sitios de unión a la transcortina.

La vida media oscila entre 90-190 minutos.

7. Efectos biológicos y usos farmacológicos del cortisol

El cortisol, como los demás glucocorticoides (GCC), tiene principalmente efecto antiinflamatorio, antialérgico e inmunosupresor, siendo estas acciones la base terapéutica. También regulan la función circulatoria y renal además de influir sobre el crecimiento, el desarrollo, el metabolismo óseo y la actividad del SNC.

El cortisol en concreto se agrupa dentro de los corticoides de acción corta, pues tiene una duración entre 6-12 horas.

7.1. Efectos antiinflamatorio, antialérgico e inmunosupresor

El **efecto antiinflamatorio** se manifiesta tanto macroscópicamente como microscópicamente; la disminución de la tetrada inflamatoria constituida por el rubor, dolor, edema y calor forma parte de los signos macroscópicos. Por otro lado, microscópicamente, se observa una disminución de la acumulación de líquidos en la zona del edema, así como del depósito de fibrina, dilatación capilar y reclutamiento de macrófagos. Su acción se basa en la estimulación o inhibición de citoquinas, transcripción de genes, así como la expresión de mediadores, moléculas de adhesión y receptores.⁽¹⁴⁾

En cuanto a las citoquinas, los glucocorticoides inhiben la síntesis de gran parte de ellas (IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, TNF α , IFN- γ , GM-CSF), actuando en diferentes células como macrófagos, linfocitos, monocitos, células epiteliales o endoteliales. Al impedir la acción de estas citoquinas, por ejemplo, la IL-1, se inhibe la síntesis de eicosanoides, la estimulación de proliferación de fibroblastos, y la atracción química de los leucocitos. Por otro lado, se produce un aumento de los neutrófilos circulantes, no por aumento de síntesis, sino por una disminución de la adherencia y aumento de vida media.⁽⁶⁾

Los glucocorticoides pueden inhibir directamente la transcripción del gen codificante para la citoquina mediante la interacción del receptor glucocorticoide con la zona ERG negativa del ADN, o mediante el bloqueo de síntesis de proteínas al destruir el ARNm. Además son

capaces de impedir el efecto de las citoquinas en las células diana de distintas formas, por un lado bloquean la síntesis de sus receptores y por otro lado, algunas citoquinas ejercen sus efectos a través de factores de transcripción como AP-1, y se ha demostrado recientemente que la interacción proteína-proteína entre el receptor glucocorticoide activado y el factor transcripcional conlleva a una represión mutua, tanto del efecto GCC como del factor transcripcional al impedir la unión de ambos a sus respectivas zonas del ADN.

Por otro lado, la acción antiinflamatoria se debe a la actuación de los glucocorticoides sobre los mediadores. Como se ha comentado anteriormente, los GCC inducen la formación de lipocortina, la cual inhibe la acción de la fosfolipasa A 2 (PLA-2) y con ello la cascada de ácido araquidónico donde se forman metabolitos tales como los leucotrienos y prostaglandinas. Además los glucocorticoides son capaces de interrumpir la síntesis de dichos metabolitos, al inhibir la transcripción del que gen codificante para la enzima que los sintetiza como son la PLA-2 y ciclooxigenasa-2 (COX-2).⁽⁶⁾

En referencia a las moléculas de adhesión, como ELAM-1 o ICAM-1, éstas son necesarias para la migración de las células inflamatorias a la zona que presenta flogosis. Mediante el bloqueo de la síntesis de números citoquinas, se impide el efecto de dichas moléculas. Además, los GCC pueden directamente actuar sobre la expresión génica que las codifica.

Por último, los glucocorticoides reducen la supervivencia de los eosinófilos al impedir directamente la síntesis de citoquinas como IL-5, GMCSF e IL-3, o indirectamente al activar las endonucleasas e inducir la apoptosis, provocando un bloqueo en el efecto de las citoquinas sobre los eosinófilos.

Es importante recordar que dosis elevadas crónicamente de glucocorticoides, minimizan las respuestas inflamatorias, pero a la vez producen un aumento de susceptibilidad a determinadas infecciones bacterianas y víricas.

Los glucocorticoides tienen un papel relevante en los procesos de trasplante actuando como **inmunosupresores** al prevenir el rechazo. Este efecto se consigue gracias a la disminución leve de las inmunoglobulinas, así como de la producción de anticuerpos. Además, alteran el receptor superficial de la célula blanco, por lo que interfieren en el contacto entre el anticuerpo y/o el complemento con dicha célula. A través de los linfocitos activados se libera el factor activador de plasminógeno (PAF) y el factor activador de la migración de macrófagos (MAF). Los glucocorticoides bloquean los efectos del MAF y la síntesis del PAF ya que producen una linfopenia transitoria al bloquear la liberación de IL-2, principal factor trófico de los linfocitos T, ejerciendo el efecto inmunosupresor en enfermedades autoinmunes como la poliomielitis.

El **efecto antialérgico** esta mediado por la inhibición de la respuesta de los mastocitos a la IgE con la consiguiente inhibición de la degranulación y liberación de histamina. Este proceso se debe a la represión ejercida por los glucocorticoides sobre la transcripción de genes tales como IL-4, IL-5, e IL-13, necesarios para la liberación de IgE. Como consecuencia de la cronicidad de las enfermedades alérgicas, se recomienda el uso de corticoides locales durante periodos prolongados, y en el caso de exacerbaciones está justificado el uso de corticoides de uso sistémico en fases cortas o la administración de fármacos de acción corta como la adrenalina.

7.2. Efectos sobre el metabolismo.

El metabolismo de los hidratos de carbono, así como de los lípidos y proteínas se ve interferido por los glucocorticoides.

En relación con los hidratos de carbono, aumentan la concentración de glucosa (hiperglucemia) mediante la gluconeogénesis hepática a partir de aminoácidos, y al disminuir la expresión de GLUT impidiendo la utilización de glucosa por parte de tejidos como la piel, el músculo y el tejido adiposo. Sin embargo, los glucocorticoides pueden actuar de manera paralela a la insulina al favorecer la glucogenogénesis hepática a partir de la glucosa formada por los aminoácidos, ayudando a proteger al cuerpo ante un ayuno prolongado. A través de dichos mecanismos se produce un incremento en la intolerancia a la glucosa, y un exceso de GCC puede derivar en diabetes.⁽³⁾

Respecto a los lípidos, aumentan los ácidos grasos libres como consecuencia de estimular la lipólisis. Además, al impedir la entrada de glucosa a la célula y disminuir la producción de glicerol necesario para re-esterificar los ácidos grasos, se aprecia una disminución de la lipogénesis. Este aumento marcado de la lipólisis ocurre principalmente en las extremidades favoreciendo la obesidad visceral y puede verse incrementado por acción de catecolaminas como la adrenalina o noradrenalina.

El efecto sobre las proteínas se considera catabólico, pues estimulan la liberación de aminoácidos a partir de proteínas favoreciendo su desaminación y promoviendo gluconeogénesis hepática. La consecuencia biológica se manifiesta en una atrofia de la masa muscular, así como debilidad y retraso en la cicatrización entre otras repercusiones.

7.3. Efectos sobre el crecimiento.

Los glucocorticoides tienen un papel esencial en el desarrollo y crecimiento, siendo relevante su función en la diferenciación celular y el desarrollo de un feto. Sin embargo, a dosis altas y durante periodos prolongados, los GCC son capaces de detener la maduración ósea y disminuir el crecimiento lineal.⁽³⁾ Su mecanismo no se encuentra bien definido, pero existen evidencias de poder estar relacionado con el mecanismo inhibitorio de los GCC sobre la epífisis, mediado por una disminución del factor de crecimiento insulínico libre (IGF-1) al aumentar la proteína transportadora de IGF-1.

7.4. Efectos circulatorios y renales

Cuando al enzima 11β -HSD renal se satura por altas concentraciones de glucocorticoides, aparece un efecto mineralocorticoide al activarse el receptor. Hay una retención de sodio y excreción de potasio observándose con frecuencia estados de hipertensión y retenciones de líquidos provocando edemas. Además, los GCC tienen una acción inotrópica positiva sobre el ventrículo izquierdo y sensibilizan los vasos sanguíneos a las acciones de las catecolaminas al inhibir la captación extraneuronal de ellas. Por lo tanto, en ausencia de éstos puede observarse una disminución del gasto cardiaco y shock, así como una insuficiencia cardiaca en situaciones de exceso hormonal al producirse una sobrecarga de volumen vascular.

7.5. Efectos óseos

Las concentraciones séricas de glucocorticoides por encima del nivel fisiológico ocasionan numerosas alteraciones en el metabolismo óseo.

Por un lado, antagonizan el efecto de la vitamina D en el ribete intestinal, por lo que provocan una disminución de la absorción de calcio. Además, disminuyen la reabsorción cálcica a nivel renal y favorecen la excreción renal a partir de la movilización del calcio proveniente del

hueso. La hormona paratiroidea (PTH) puede estar influenciada por los glucocorticoides, aumentando la sensibilidad renal y de los osteoclastos a la acción paratiroidea, provocando un aumento en la resorción ósea y la consiguiente pérdida de hueso. De esta manera disminuyen las reservas corporales de calcio y aparecen eventos adversos como la osteoporosis.⁽¹⁵⁾

7.6. Efectos sobre el SNC

Los glucocorticoides pueden considerarse fármacos estimulantes del sistema nervioso central, concretamente sobre el hipotálamo, provocando cuadros de euforia, hiperactividad motora, excitación, insomnio y alucinaciones, desencadenando psicosis corticoidea. A pesar de ello algunos pacientes manifiestan depresión psíquica o fatiga.

Por otro lado, pueden alterar el electroencefalograma debido a una reducción de la frecuencia y de la amplitud de las ondas alfa.

8. Principales indicaciones farmacológicas del cortisol

En función de las dosis utilizadas tienen distintas finalidades terapéuticas. A dosis fisiológicas, se utiliza para el tratamiento de insuficiencia suprarrenal, en cambio, a dosis farmacológicas, se busca un efecto antiinflamatorio o inmunosupresor.

La **insuficiencia suprarrenal (IS)** es el cuadro clínico resultante del déficit de las hormonas de la corteza adrenal causado por la destrucción primaria de la glándula, también llamado Enfermedad de Addison, o secundario al déficit de la hormona adrenocorticotropa (ACTH) hipofisaria, o de la hormona liberadora de hormona adrenocorticotropa (CRH) hipotalámica.

La dosis tradicional de cortisol que se utiliza en el tratamiento de mantenimiento de la insuficiencia primaria es de 30 mg/día, habitualmente repartidos 20 mg por la mañana y 10 mg por la noche, aunque existen otros esquemas de tratamiento en los que se recomienda el 75 % en la dosis nocturna, con el objetivo de inhibir la secreción de ACTH matinal o repartir la dosis total en 3, para asemejar más la secreción fisiológica de cortisol⁽¹⁶⁾, siempre con un aumento de la dosis en situaciones de estrés. Además, suele acompañarse de un esteroide con actividad mineralocorticoide, como la fludrocortisona (0.05-0.2 mg/día, oral única dosis), y se controla periódicamente la presión arterial, el ionograma y la reninemia.

Por otro lado, la insuficiencia corticosuprarrenal aguda, también llamada crisis addisoniana, es una enfermedad menos frecuente pero grave, causada por la repentina producción defectuosa de esteroides suprarrenales.

Entre las causas más comunes se encuentra la interrupción súbita de un tratamiento prolongado de esteroides, como el caso de pacientes que sufren la enfermedad de Addison. También puede producirse por un accidente vascular en las glándulas suprarrenales sanas o por procesos que las destruyen provocando una hemorragia bilateral masiva como el síndrome Waterhouse-Friderichsen. Por último, puede desencadenarse por un fallo suprarrenal primario o secundario agravado por una situación de estrés (infección grave, tratamiento farmacológico o intervención quirúrgica).

Los signos clínicos no son específicos, pero el diagnóstico se sospecha si un paciente cursa con hipotonía o shock, además de presentar cuadros de hipoglucemia, hiponatremia, natriuresis, hipercalcemia, hipocloremia, insuficiencia renal funcional, incremento de ACTH e hipocortisolemia, acompañado de una respuesta insuficiente al test de estimulación rápido con ACTH.

El tratamiento debe ser inmediato, dada la gravedad potencial del cuadro. La administración de 100 mg de hidrocortisona intravenosa, seguida de 100 o 200 mg durante 24 horas, acompañado de 1L de solución salina durante la primera hora y 500 ml durante la segunda hora, constituye el tratamiento estándar para una crisis suprarrenal. En el caso de los niños, la dosis está basada en 2 mg/kg cada 6 horas junto con reequilibrio hidroelectrolítico.

Por otro lado, y de manera contraria, encontramos el **Síndrome de Cushing**, también llamado hipercortisolismo, el cual resulta de un aumento excesivo y prolongado de cortisol en sangre.

Existen varios tipos de síndrome en función de la causa que lo provoque. Por un lado, encontramos el exógeno, también llamado iatrogénico, provocado por una causa externa al cuerpo. Un ejemplo es la toma continuada de corticoides como consecuencia de enfermedades inflamatorias (asma, artritis reumatoide) o con el fin de evitar un rechazo en un trasplante gracias a su papel inmunosupresor.

Por otro lado, el trastorno también puede deberse a una producción excesiva de cortisol por parte del propio cuerpo. Esta variedad de síndrome puede ocurrir principalmente debido a las siguientes causas:

- Un adenoma hipofisario: Se secreta de manera excesiva la hormona adrenocorticotropa (ACTH), la cual estimula a su vez las glándulas suprarrenales resultando en un aumento sanguíneo de cortisol. Esta forma de síndrome es la más frecuente en cuanto al Cushing endógeno.
- Un tumor ajeno a la hipófisis: En ocasiones, órganos como el pulmón, el páncreas o la tiroides desarrollan un tumor que eleva los niveles de ACTH.
- Adenoma suprarrenal: consiste en una enfermedad primaria de las glándulas suprarrenales donde independientemente de la estimulación por parte de la hormona adrenocorticotropa existe una secreción excesiva de cortisol.

Es común en ambas variedades padecer obesidad centrípeta, intolerancia a la glucosa, hipertensión, desmineralización de los huesos con la consiguiente aparición de fracturas, depresión, ansiedad, o aumento en la susceptibilidad a las infecciones entre otras complicaciones.

En el caso de tratarse de un adenoma, el tratamiento consistiría en una operación quirúrgica con el fin de extraerlo, y posteriormente el paciente debe recibir el tratamiento propio de una insuficiencia adrenal. Mientras que, si es consecuencia de la administración de un fármaco, se debe disminuir las dosis lentamente con el fin de evitar una insuficiencia suprarrenal aguda.

Por último, en cuanto a los trastornos adrenales, el desorden caracterizado por una alteración de las enzimas implicadas en la síntesis de cortisol, por ejemplo, la enzima 21 hidroxilasa, se denomina **hiperplasia adrenal congénita**. Si el paciente se encuentra en una insuficiencia adrenal aguda se debe tratar como tal y posteriormente cuando se encuentre estable, se trata con hidrocortisona 12 - 18 mg/m²/día en 3 dosis. El reemplazo con fludrocortisona requiere dosis altas, ya que varios esteroides acumulados en la deficiencia de 21-hidroxilasa son antagonistas de la aldosterona.

El cortisol y sus análogos sintéticos debido a sus efectos antiinflamatorios e inmunosupresores desarrollados anteriormente, son útiles en el tratamiento de diversas patologías como el asma a través de vía inhalatoria y sistémica, trastornos de la piel tales como dermatitis mediante vía

tópica, artritis reumatoide al inhibir el depósito de colágeno, en terapia preventiva ante un trasplante, y en enfermedades neoplásicas como en leucemias agudas linfoblásticas.

9. Papel del cortisol en el estrés, memoria e insomnio

El estrés se define como una alteración de la homeostasis, frente a la cual responde el organismo activando el eje hipotalámico-pituitario-adrenal y sistema adrenérgico llevando a cabo numerosas respuestas adaptativas.

La respuesta de nuestro organismo al estrés es compleja pues compromete numerosas zonas como son el hipotálamo, la amígdala, el hipocampo y el *locus coeruleus*.

El mecanismo general de respuesta al estrés se compone de tres etapas. Al inicio aparece el estímulo estresor que inicia la fase de alerta. El hipotálamo activa la zona medular de las glándulas suprarrenales, liberando a sangre adrenalina para suministrar la energía necesaria en caso de urgencia. A continuación, en caso de persistir el estímulo se inicia la fase de resistencia donde entra en juego el cortisol encargado de mantener nutrido al corazón, músculos y cerebro. Finalmente si el estrés se convierte crónico, hay una acumulación de las hormonas en sangre siendo cada vez menos eficaces y teniendo un impacto negativo en la salud, apareciendo patologías como insomnio, depresión, falta de concentración, problemas gastrointestinales y alteración en la memoria entre otros muchos.

Durante estas tres fases existe una coordinación entre el eje neural encargado entre otros aspectos de aumentar el tono muscular, por otro lado el eje neuroendocrino secretando la adrenalina y por último el eje endocrino, el cual se caracteriza por la activación del eje hipotalámico hasta liberar cortisol por la corteza suprarrenal.

Las acciones sostenidas del cortisol como consecuencia del estrés crónico provocan una degeneración neuronal localizada en el hipocampo y corteza prefrontal, relacionada con la memoria y personalidad del individuo. Además provoca una hipertrofia de la amígdala repercutiendo en la ansiedad y agresividad. Por último afecta al núcleo paraventricular desde donde se libera la hormona liberadora de corticotropina. Todo ello disminuye la capacidad para aprender y recordar, así como un aumento de ansiedad y agresividad de la persona.⁽¹⁷⁾

En cuanto al aprendizaje y la memoria, la repercusión del cortisol dependerá de si la elevación es aguda, o si por el contrario, se trata de un estrés crónico donde hay una elevación permanente de la hormona. La duración del nivel de estrés es uno de los factores con mayor repercusión en los procesos cognitivos, de manera que en función de la concentración se puede potenciar la memoria o provocar daños cerebrales. Además, como se ha comentado anteriormente, los niveles elevados de cortisol provocan una atrofia de las neuronas piramidales en el hipocampo, interfiriendo así con la memoria.

Existen evidencias acerca del papel que ejerce el receptor glucocorticoide en la consolidación de la memoria. Tras administrar un antagonista del receptor al inicio de un proceso de aprendizaje, se manifestó la dificultad posterior para repetir la conducta aprendida, sin embargo, al bloquear dichos receptores previamente a una recuperación cognitiva, esta no se vio afectada, concluyendo que el receptor glucocorticoide tenía mayor relevancia en la consolidación que en la recuperación del proceso estudiado.

En relación con el insomnio, una alteración en el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal puede provocar alteraciones del sueño. Es necesario que disminuya la actividad de dicho sistema para conciliar el sueño, y es por este motivo por el que patologías que provocan una

hiperactividad adrenal, aumentando la concentración de CRH inhiben el sueño y aumentan los despertares nocturnos.

CONCLUSIÓN

El cortisol es producido por las glándulas suprarrenales y se encuentra controlado por la secreción de la hormona ACTH. A su vez la secreción de ACTH por la hipófisis está controlada por la acción del CRH, una hormona hipotalámica que se ve estimulada por situaciones de estrés. Así pues, existe una conexión entre el sistema nervioso, la hipófisis y las glándulas suprarrenales.

Entre las funciones se encuentra aumentar el nivel de azúcar en sangre y suplir el déficit de glucocorticoides, teniendo un papel relevante en la insuficiencia suprarrenal. A su vez como consecuencia de su papel como antiinflamatorio, antialérgico e inmunosupresor es utilizado en indicaciones como asma, dermatitis y para evitar el rechazo ante un implante.

Tiene una importante participación en la respuesta del organismo al estrés. La disfunción del eje neuroendocrino por alteraciones medioambientales o de orden genético produce trastornos en el organismo. Un mayor conocimiento de los efectos moleculares del cortisol en los procesos de memoria y aprendizaje, o en los trastornos del sueño y el insomnio, permitirá el avance en la prevención y tratamiento tanto psicológico como farmacológico de las personas con mayor vulnerabilidad y exposición a estrés.

BIBLIOGRAFÍA

1. G367: Tema 4. Glándula suprarrenal [Internet]. [cited 2019 May 17]. Available from: <https://ocw.unican.es/mod/page/view.php?id=585>
2. Martínez Cordero Humberto, Montenegro González Pablo, Restrepo José Félix, Rondón Herrera Federico, Quintana Gerardo, Iglesias Gamarra Antonio. Historia de los Glucocorticoides. Revista Colombiana de Reumatología. 2010; 10(1):1-6
3. Brandan D, Ayudante Alumno Por Concurso FA. Hormonas de la corteza adrenal [Internet]. [cited 2019 May 16]. Available from: <https://med.unne.edu.ar/sitio/multimedia/imagenes/ckfinder/files/files/Carrera-Medicina/BIOQUIMICA/CORTEZA SUPRARRENAL 2014.pdf>
4. Damián Gastón Romero Director L, Néstor Cozza E. Regulación de la esteroidogénesis Adrenal [Internet]. [cited 2019 May 17]. Available from: https://digital.bl.fcen.uba.ar/download/tesis/tesis_n3228_Romero.pdf
5. Hormonas esteroideas adrenales [Internet]. [cited 2019 May 17]. Available from: <http://med.unne.edu.ar/catedras/bioquimica/>
6. Mullol J, Pujols L, Picado C. Mecanismos de acción de los glucocorticoides. Aplicación al tratamiento de la inflamación respiratoria. Arch Bronconeumol. 2015;32(10):527–34.
7. Gómez-Chang E, Larrea F, Martínez-Montes F, De Revisión A. Vías de señalización asociadas a la esteroidogénesis [Internet]. Vol. 24, D.R. © TIP Revista Especializada en Ciencias Químico-Biológicas. 2012 [cited 2019 May 17]. Available from: <http://www.scielo.org.mx/pdf/tip/v15n1/v15n1a3.pdf>

8. Cortisol-propiomelanocortina [Internet]. [cited 2019 May 17]. Available from: <https://www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/3736/sdzb1de3.pdf?sequence=2>
9. El eje HPA: Hipotálamo–Pituitaria–Adrenal - The Weston A. Price Foundation [Internet]. [cited 2019 May 17]. Available from: <https://www.westonaprice.org>
10. B.G.Cosío T e IMA. Mecanismos Moleculares de los Glucocorticoides [Internet]. [cited 2019 May 17]. Available from: <http://www.archbronconeumol.org>
11. Metabolismo prerreceptor y mecanismo de acción corticoide. [Internet]. [cited 2019 May 17]. Available from: https://www.researchgate.net/figure/Arriba-Metabolismo-prerreceptor-y-mecanismo-de-accion-corticoide-segun-los-tejidos_fig2_262470823
12. Robles Torres E LCL. Síndrome de resistencia a los glucocorticoides [Internet]. [cited 2019 May 17]. Available from: http://bvs.sld.cu/revistas/end/vol25_3_14/end14314.htm
13. Glucocorticoides y andrógenos suprarrenales. Endocrinología básica y clínica, McGraw-Hill Medical [Internet]. [cited 2019 May 17]. Available from: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1497§ionid=92781006>
14. Sociedad Argentina de Investigación Clínica. HA, Roganovich JM, Rizzo LFL. Medicina : órgano de la Sociedad Argentina de Investigación Clínica. [Internet]. Vol. 72, Medicina (Buenos Aires). La Sociedad; 2012 [cited 2019 May 17]. 158–170 p. Available from: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802012000200015
15. Osteoporosis inducida por glucocorticoides [Internet]. Vol. 26, Anales del Sistema Sanitario de Navarra. Gobierno de Navarra, Departamento de Salud; 2003 [cited 2019 May 17]. 63–80
16. Tratamiento sustitutivo en la insuficiencia suprarrenal crónica [Internet]. Vol. 25, Revista Cubana de Endocrinología. Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas; 1990 [cited 2019 May 17]. 191–197 Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532014000300007
17. Glucocorticoides: sus acciones en la respuesta de estrés. [Internet]. [cited 2019 May 17]. Available from: https://www.anestesia.org.ar/search/articulos_completos/1/1/280/c.php