

El cortisol: función y su papel en la genética con procesos biológicos normales y procesos patológicos

Cortisol: function and its role in genetics with normal biological processes and pathological processes

Francisco d. Galindo Carrillo ^a, Laura R. Cornejo Roldán ^b, Eva M. Molina Trinidad ^c,
Zaira B. Castillo Jiménez ^d

Abstract:

Cortisol, a glucocorticoid hormone, has different functions within the body (such as stress response) and is affected by different factors. These mechanisms are regulated by the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. Depending on the population studied (age, race, sex, etc.) and its state of health, cortisol levels can vary and thus can be related to different states that may or may not be involved with a series of genes or external factors. The objective of this text is to explain, first of all, how cortisol functions under normal conditions and then to explain its relationship with normal biological processes and pathological processes.

Keywords:

Cortisol, saliva, physiology, gene, pathology, circadian cycle

Resumen:

El cortisol, una hormona glucocorticoide, consta de distintas funciones dentro del organismo como la respuesta al estrés y se ve afectado por distintos factores. Estos mecanismos que desempeña se encuentran regulados por el eje hipotalámico-pituitario-suprarrenal. Dependiendo de la población estudiada (edad, raza, sexo, etc.) y su estado de salud, los niveles de cortisol pueden variar y con ello se pueden relacionar a distintos estados que pueden, o no, estar implicados con una serie de genes o factores externos. El objetivo de este texto es explicar, primeramente, cómo es que el cortisol funciona en condiciones normales para posteriormente explicar su relación con procesos biológicos normales y procesos patológicos.

Palabras Clave:

Cortisol, saliva, fisiología, gen, patología, ciclo circadiano

Definición

El cortisol es una hormona de tipo esteroide lipofílica también denominada como glucocorticoide. Es

synthesized in the fasciculated zone of the cortex in the adrenal gland as a response to the regulation by the hypothalamic-pituitary-adrenal axis [1]. Within its functions, cortisol is in charge of regulating the

^a Autor de Correspondencia, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo | Instituto de Ciencias de la Salud | San Agustín Tlaxiaca-Hidalgo | México, <https://orcid.org/0009-0000-4710-3929>, Email: ga295086@uaeh.edu.mx

^b Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo | Instituto de Ciencias de la Salud | San Agustín Tlaxiaca-Hidalgo | México, <https://orcid.org/0000-0002-5034-5993>, Email: cornejor@uaeh.edu.mx

^c Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo | Instituto de Ciencias de la Salud | San Agustín Tlaxiaca-Hidalgo | México, <https://orcid.org/0000-0001-9654-5918>, Email: eva_molina8849@uaeh.edu.mx

^d Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo | Instituto de Ciencias de la Salud | San Agustín Tlaxiaca-Hidalgo | México, <https://orcid.org/0009-0007-2746-404X>, Email: berecastillo.uaeh@gmail.com

metabolismo energético, las reacciones al estrés y la respuesta inmune [2]. Varios factores influyen en la secreción del cortisol, incluidos el estrés y la luz [3].

Eje hipotalámico-pituitario-suprarrenal

El eje hipotalámico-pituitario-suprarrenal (HPS) es un sistema primario de respuesta al estrés que modula y se ve afectado por el sueño/vigilia y el ritmo circadiano [4].

Para efecto de esta investigación, explicaremos su mecanismo frente al estrés.

El hipotálamo, al recibir estímulos por estrés agudo, secreta hormona liberadora de corticotropina (CRH, por sus siglas en inglés) que ejerce su efecto en la hipófisis para activar la producción de hormona adrenocorticotropa (ACTH, por sus siglas en inglés) que se encarga de regular la producción de cortisol y, por consiguiente, su función es la de provocar a la glándula suprarrenal sintetizar cortisol. Dependiendo de los niveles de cortisol que se encuentren en el organismo este puede, a su vez, regular su producción mediante una retroalimentación directamente en el hipotálamo y la glándula pituitaria (ver Figura 1)

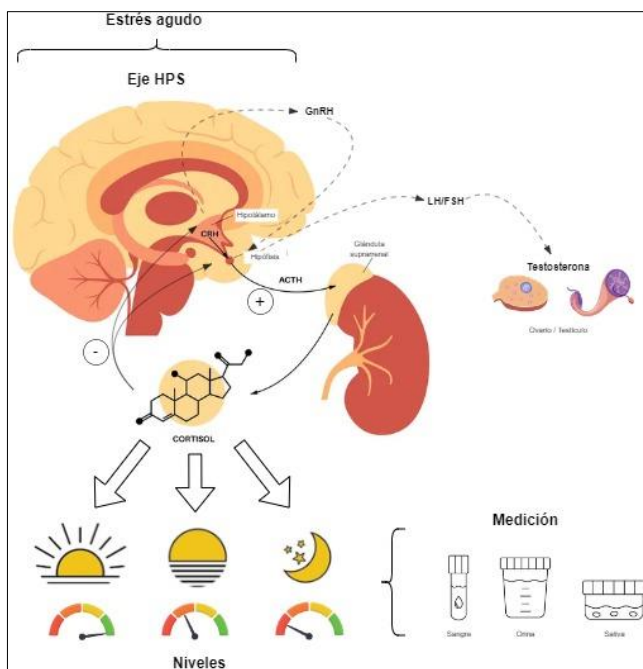


Figura 1. Eje Eje hipotalámico-pituitario-suprarrenal, niveles y medición.

Niveles de cortisol

Al analizar los niveles de cortisol presentados por distintos autores podemos encontrar niveles variados a lo largo del día y que cambian dependiendo de la población en que se estudia (ver Tabla 1). De manera general, la concentración de cortisol es mayor por la mañana, se encuentra un pico máximo en lo que se conoce como

respuesta de despertar del cortisol (CAR, en inglés) que, como lo describe Steptoe [5], es el aumento de cortisol que normalmente tiene lugar durante los primeros 30 a 45 minutos después de despertarse. CAR es un componente importante de la función del eje HPS y se regula independientemente de la producción de cortisol durante el resto del ciclo diurno.

Luego de presentar niveles altos por la mañana, el cortisol comienza su descenso hasta llegar a su punto más bajo (Nadir) en las horas próximas a la noche (19:00 a 20:00) [7].

Basado en un estudio espectrofotométrico UV/VIS realizado por Molina-Trinidad et al. [6] para cuantificar el cortisol en muestras de saliva tomadas por la mañana en sujetos mestizos mexicanos cuyas edades oscilaban entre 18 y 24 años y entre 45 y 55 años se encontró que la concentración en jóvenes fue de $52,58 \pm 8,59 \mu\text{g/dL}$ (mujeres) y $49,75 \pm 7,65 \mu\text{g/dL}$ (hombres); en adultos mayores $38,83 \pm 2,82 \mu\text{g/dL}$ (mujeres) y utilizando este método $25,76 \mu\text{g/dL}$ (hombres) como se muestra en la tabla 1.

Tabla 1: Mediciones de cortisol por distintos métodos en poblaciones distintas.

Estudio	Población		
	Jóvenes (18 a 24 años de edad)	Hombres $49.75 \pm 7.65 \mu\text{g/dL}$	Mujeres $52.58 \pm 8.59 \mu\text{g/dL}$
Cuantificación de cortisol matutino en saliva por espectrofotometría (México) [6].	Adultos mayores (45 a 55 años de edad)	Hombres $25.76 \mu\text{g/dL}$	Mujeres $38.83 \pm 2.82 \mu\text{g/dL}$
Evaluación de cortisol salival matutino por electroquimioluminiscencia (Argentina) [11].	Lactantes (0 a 12 meses de edad)	$0.1979 \mu\text{g/dL}$	
Análisis de los niveles de cortisol en saliva por método de ELISA (México) [12].	Mixto (14 a 68 años de edad)	$0.8338 \mu\text{g/dL}$ (promedio en 1 día) $1.45 \mu\text{g/dL}$ (30 minutos después de despertar)	
Cuantificación de cortisol en mujeres que cursan el tercer trimestre del embarazo (México) [13].	Realizado en 14 personas voluntarias	$0.87 \pm 0.37 \mu\text{g/dL}$ (a las 08:00) $0.115 \pm 0.036 \mu\text{g/dL}$ (a las 23:00)	

Elaboración propia, 2024

Cortisol y su relación con patologías neuropsiquiátricas

Se ha descubierto que la interrupción del sueño es un precipitante común de episodios maníacos y depresivos [8]. Además, el estado de salud y los biorritmos influyen en la secreción de hormonas en el cuerpo asociada con el estado de enfermedad. Los pacientes con depresión suelen tener niveles de cortisol más altos en comparación con los controles. Esto se manifiesta aún más por el hecho de que los individuos no deprimidos mostraron una mayor reducción en los niveles de cortisol con el aumento de la actividad diaria en comparación con los pacientes deprimidos [9].

Medición del cortisol

El cortisol existe en la orina en forma libre (no conjugado) y conjugado. Aproximadamente 1 a 2% del cortisol circulante libre de proteínas se excreta en la orina; por lo tanto, el nivel de cortisol en la orina refleja el nivel de la forma de cortisol libre de proteínas (biológicamente activa o libre) en el plasma. Las mediciones de cortisol libre en orina no se ven afectadas por la variación diurna o los cambios en las proteínas de unión a cortisol en el suero. El cortisol salival refleja los cambios en el cortisol sérico libre (no unido) y se considera una alternativa confiable para medir el cortisol libre en el suero. Aproximadamente el 80 % del cortisol circulante está unido a la globulina fijadora de cortisol (CBG), el 10 % está unido a la albúmina y el 10 % está libre. Aunque la medición del cortisol plasmático libre es de gran interés clínico, requiere mucha mano de obra, tiempo y metodológicamente es difícil de implementar en la práctica clínica habitual debido a la necesidad de un paso previo al análisis para separar las fracciones de cortisol unidas y no unidas mediante diálisis de equilibrio, filtración en gel o ultrafiltración [10].

Genes relacionados con procesos biológicos normales y su papel frente al cortisol

El gen **HSD11B2** tiene como función catalizar la reacción de cortisol a cortisona al codificar la isoforma tipo II de la 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa, mientras que, la isoforma de tipo I codificada por el gen **HSD11B1** consta de 2 procesos enzimáticos diferentes: 11-beta-deshidrogenasa (cortisol activo a cortisona inactiva) y 11-oxoreductasa (cortisona inactiva a cortisol activo). **NR3C1** es un receptor que se desempeña como factor de transcripción al regular la expresión de genes que responden a glucocorticoides. La enzima **HSD3B2** se encuentra en distintas rutas metabólicas, cataliza la síntesis de la pregnenolona a progesterona y la 17-hidroxipregnenolona a 17-hidroxiprogesterona. **NR4A1** promueve la síntesis de cortisol con su expresión transitoria en conjunto con **HSD3B2** bajo la regulación de ACTH (ver Figura 2, Tabla 2 y Tabla 4).

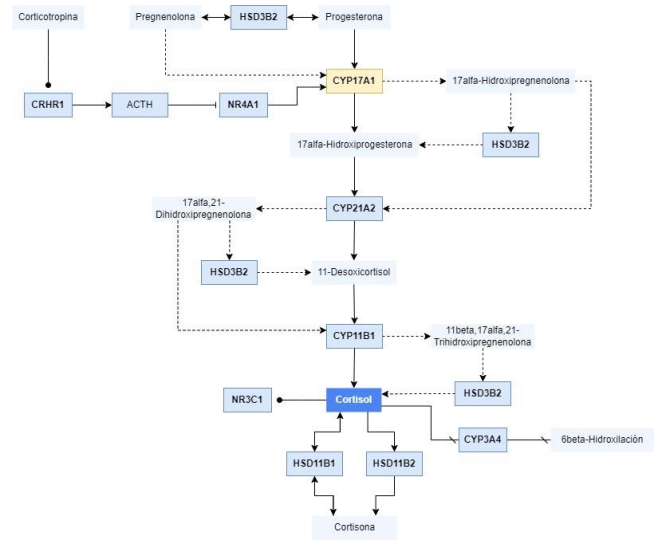


Figura 2. Genes relacionados con procesos biológicos normales y su papel frente al cortisol.

Genes relacionados con procesos patológicos y su papel frente al cortisol

Los distintos genes relacionados con procesos patológicos son representados en el siguiente esquema (ver Figura 3) y explicados en una tabla posterior (ver Tabla 3 y 5)

Los genes implicados directamente con el cortisol se encuentran relacionados mediante una flecha normal, los que guardan una relación de aumento se encuentran unidos por una doble flecha rellena, los que conllevan a una disminución están unidos por una doble flecha vacía, los relacionados a un receptor tienen dos líneas paralelas y, finalmente, los que no guardan relación tienen una "x" al final de la unión.

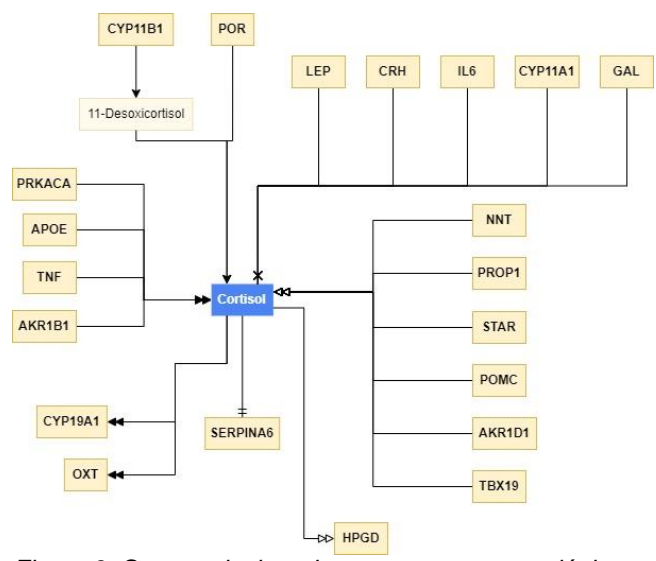


Figura 3. Genes relacionados con procesos patológicos y su papel frente al cortisol.

Tabla 2: Sitios OMIM en los que el cortisol está relacionado con procesos biológicos normales. *

No.	Número OMIM del fenotipo	Nombre del gen	Símbolo genético aprobado por HGNC	Localización citogenética
3	* 614232	11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa, tipo II	HSD11B2	16q22.1
5	* 138040	Receptor nuclear subfamilia 3, grupo C, miembro 1	NR3C1	5q31.3
9	* 600713	11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa, tipo I	HSD11B1	1q32.2
24	* 613890	3-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa 2	HSD3B2	1p12
35	* 139139	Subfamilia de receptores nucleares 4, grupo A, miembro 1	NR4A1	12q13.13
36	* 613815	Citocromo P450, familia 21, subfamilia A, polipéptido 2	CYP21A2	6p21.33
48	* 122561	Receptor 1 de la hormona liberadora de corticotropina	CRHR1	17q21.31
107	* 124010	Citocromo P450, subfamilia III A, polipéptido 4	CYP3A4	7q22.1

- HGNC: HUGO Gene Nomenclature Committee.

Tabla 3: Sitios OMIM en los que el cortisol está relacionado con procesos patológicos.

No.	Número OMIM del fenotipo	Nombre del gen	Símbolo genético aprobado por HGNC	Localización citogenética
11	* 122500	Inhibidor de la serpina peptidasa, clase A, miembro 6	SERPINA6	14q32.13
14	* 107741	Apolipoproteína E	APOE	19q13.32
16	* 609300	Citocromo p450, familia 17, subfamilia a, polipéptido 1	CYP17A1	10q24.32
17	* 610613	Citocromo P450, subfamilia XI B, polipéptido 1	CYP11B1	8q24.3
22	* 300473	Subfamilia de receptores nucleares 0, grupo B, miembro 1	NR0B1	Xp21.2
23	* 607878	Nucleótido de nicotinamida transhidrogenasa	NNT	5p12
24	* 601538	Prop paired-like homeobox 1	PROP1	5q35.3
25	* 164160	Leptina	LEP	7q32.1
26	* 191160	Factor de necrosis tumoral	TNF	6p21.33
34	* 122560	Hormona liberadora de corticotropina	CRH	8q13.1
37	* 147620	Interleucina 6	IL6	7p15.3
38	* 600617	Proteína reguladora aguda esteroideogénica	STAR	8p11.23
47	* 107910	Citocromo P450, familia 19, subfamilia A, polipéptido 1	CYP19A1	15q21.2
49	* 601639	Quinasa de proteína, dependiente de AMPc, catalítica, alfa	PRKACA	19p13.12
50	* 601688	15-hidroxi prostaglandina deshidrogenasa	HPGD	4q34.1
64	* 176830	Proopiomelanocortina	POMC	2p23.3
65	* 137035	Galanina	GAL	11q13.2
66	* 167050	Oxitocina	OXT	20p13
67	* 619914	Familia SEL1L, miembro 3	SEL1L3	4p15.2
105	* 103880	Familia de la aldo-ceto reductasa 1, miembro B1	AKR1B1	7q33
106	* 118485	Citocromo P450, subfamilia XIA, polipéptido 1	CYP11A1	15q24.1
108	* 124015	Citocromo P450 oxidoreductasa	POR	7q11.23
109	* 603729	Esfingosina-1-fosfato liasa 1	SGPL1	10q22.1
110	* 600983	Subfamilia 3 de receptores nucleares, grupo C, miembro 2	NR3C2	4q31.23
111	* 603390	Fosfodiesterasa 8B	PDE8B	5q13.3
112	* 300005	Proteína 2 de unión a metil-CPG	MECP2	Xq28
113	* 604614	Factor de transcripción 19 de la caja T	TBX19	1q24.2
114	* 604741	Familia de la aldo-ceto reductasa 1, miembro D1	AKR1D1	7q33
116	* 606418	24-dehidrocolesterol reductasa	DHCR24	1p32.3

*Búsqueda realizada en *Online Mendelian Inheritance in Man* (OMIM) de entradas asociadas a cortisol con un total de 120 resultados, de los cuales, 8 corresponden a interacciones biológicas normales [tabla 2], 31 se relacionan con procesos patológicos con descripción del gen [tabla 3] y el resto de resultados patologías con base molecular conocida.

Tabla 4: Función de los genes relacionados con procesos biológicos normales.

Número OMIM del fenotipo	Símbolo genético aprobado por HGNC	Función génica
* 614232	HSD11B2	<ul style="list-style-type: none"> - La especificidad del tejido diana en la acción de los mineralocorticoides está mediada por una enzima, no por el receptor. Se cree que la actividad deshidrogenasa del HSD11B2, que convierte el cortisol activo en cortisona inactiva, es necesaria para proteger el receptor de mineralocorticoides renales de concentraciones séricas normalmente más altas de cortisol, lo que permite que la aldosterona regule la homeostasis del sodio. - HSD11B2 confiere especificidad al receptor de mineralocorticoides al convertir los glucocorticoides biológicamente activos en metabolitos inactivos (cortisol activo a cortisona inactiva). - La HSD11B2 placentaria está involucrada no solo en la regulación del paso de glucocorticoides activos maternos a la circulación fetal, sino también en la regulación del transporte materno-fetal de electrolitos y agua en la placenta, como en otros órganos diana mineralocorticoides.
* 138040	NR3C1	<ul style="list-style-type: none"> - De las isoformas alfa y beta del receptor de glucocorticoides generadas por empalme alternativo, GR-alfa es un factor de transcripción activado por ligando que, en el estado unido a hormonas, modula la expresión de genes que responden a glucocorticoides al unirse a una secuencia de ADN específica del elemento de respuesta a glucocorticoides (GRE). - GR-beta puede ser un inhibidor endógeno fisiológica y fisiopatológicamente relevante de la acción de los glucocorticoides y puede participar en la definición de la sensibilidad de los tejidos a los glucocorticoides. - El ADN es un ligando alostérico específico de secuencia del receptor de glucocorticoides que adapta la actividad del receptor hacia genes diana específicos. - El aumento de la expresión de la proteína GR-beta se correlacionó con el desarrollo de resistencia a los glucocorticoides.
* 600713	HSD11B1	<ul style="list-style-type: none"> - En el ovario humano, se observó inmunorreactividad en el ovocito en desarrollo y en las células de la granulosa luteinizada del cuerpo lúteo. No se observó tinción en las células de la granulosa, las células tecales o el estroma ovárico, lo que contrastó con la marcada expresión de 11-beta-HSD2 en la capa de células de la granulosa. Secciones de decidua humana mostraron una alta expresión de 11-beta-HSD1 en células deciduales. En el tejido adiposo del epiplón, se observó inmunorreactividad de 11-beta-HSD1 tanto en las células estromales como en las de los adipocitos. - Los aumentos en la expresión/actividad de la HSD11B1 por las membranas intrauterinas durante la gestación tardía pueden resultar en un mayor potencial para un aumento local en la producción de cortisol y que las membranas fetales deben considerarse como una fuente extra suprarrenal de cortisol durante la gestación tardía. Esta producción local de cortisol puede estar involucrada en diferentes vías que contribuyen a la regulación del parto. - El ARNm de 11-beta-HSD1, pero no de 11-beta-HSD2, se expresa en el hipocampo, la corteza frontal y el cerebelo humanos.
* 613890	HSD3B2	<ul style="list-style-type: none"> - Utilizando inmunohistoquímica, Goto et al. (2006) analizaron secciones de la corteza suprarrenal de 121 fetos humanos y demostraron la síntesis de cortisol mucho antes de lo que se había documentado anteriormente, asociada con la expresión transitoria del receptor nuclear NGFIB (NR4A1; 139139) y su objetivo regulador, HSD3B2. La síntesis de cortisol fue máxima a las 8 a 9 semanas postconcepción bajo la regulación de ACTH; La retroalimentación negativa fue evidente en los corticótrofos de la hipófisis anterior. Goto et al. (2006) concluyeron que esto representa un mecanismo distintivo para el desarrollo humano normal en el que la producción de cortisol, determinada por la expresión transitoria de NGFIB y HSD3B2, proporciona retroalimentación en la hipófisis anterior para modular la biosíntesis de andrógenos y salvaguardar la diferenciación sexual femenina normal.
* 139139	NR4A1 = NGFIB	
* 613815	CYP21A2	<ul style="list-style-type: none"> - El gen CYP21A2 codifica la enzima 21-hidroxilasa (EC 1.14.99.10), que es esencial para la esteroidogénesis suprarrenal.

* 122561	CRHR1	- Leproult et al. (2001) examinaron los efectos de la luz brillante en los perfiles de hormonas que se sabe que se ven afectadas por la privación del sueño (TSH; ver 188540) o involucradas en la activación conductual (cortisol). La transición matutina de la luz tenue a la brillante suprimió la secreción de melatonina, indujo una elevación inmediata de los niveles de cortisol superior al 50% y limitó el deterioro del estado de alerta normalmente asociado con la privación del sueño durante la noche. No se detectó ningún efecto sobre los perfiles de TSH. Los autores concluyeron que estos datos demuestran inequívocamente un efecto de la luz sobre el eje corticotrópico que depende de la hora del día. Luz, melatonina, ciclo sueño-vigilia.
* 124010	CYP3A4	- El citocromo P450 3A4 es uno de los P450 más abundantes en el hígado humano (Wrighton y Stevens, 1992). Es inducible por una variedad de agentes, incluidos los glucocorticoides y el fenobarbital. Cataliza la 6-beta-hidroxilación de una serie de esteroides, como la testosterona, la progesterona y el cortisol. Es de los P450 más abundantes del hígado humano, inducido por glucocorticoides y cataliza la 6beta-hidroxilación del cortisol.

Fuente: <https://www.omim.org/>
Elaboración propia, 2024.

Tabla 5: Función de los genes relacionados con procesos patológicos.

Número OMIM del fenotipo	Símbolo genético aprobado por HGNC	Función génica
* 122500	SERPINA6	- Los autores concluyeron que, dado que los trastornos de fatiga idiopática se asocian con un cortisol plasmático relativamente bajo, las anomalías del CBG pueden ser patogénicas.
* 107741	APOE	- Peskind et al. (2001) sugirieron que los efectos del genotipo APOE en el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HPA) pueden estar involucrados en la patobiología de la EA. Examinaron el genotipo APOE y los niveles de cortisol en LCR en 64 sujetos con enfermedad de Alzheimer y 34 controles y encontraron que los niveles más altos de cortisol se asociaron con una mayor frecuencia del alelo E4 y una menor frecuencia del alelo E2.
* 609300	CYP17A1	- El gen CYP17 codifica el esteroide 17-alfa-hidroxilasa, también conocido como esteroide 17-alfa-monooxigenasa (EC 1.14.99.9), que media tanto la actividad de la 17-alfa-hidroxilasa como la de la 17,20-liasa. Estas funciones permiten que las glándulas suprarrenales y las gónadas sinteticen glucocorticoides 17-alfa-hidroxilados (a través de la actividad de la 17-alfa-hidroxilasa) como esteroides sexuales (a través de la actividad de la 17,20-liasa).
* 610613	CYP11B1	- El gen CYP11B1 codifica un esteroide 11-beta-hidroxilasa (EC 1.14.15.4) que funciona principalmente en las mitocondrias de la zona fasciculata de la corteza suprarrenal para convertir el 11-desoxicortisol en cortisol y la 11-desoxicorticosterona en corticosterona.
* 601538	PROP1	- Los autores concluyeron que una silla turca grande y un lóbulo anterior hipofisario agrandado con una señal T1 mejorada hiperintensa en la RM sugiere deficiencia de PROP1; que la morfología hipofisaria puede cambiar durante el seguimiento de los pacientes con mutaciones en PROP1; y que las deficiencias hormonales asociadas con las mutaciones de PROP1 pueden incluir el eje suprarrenal.
* 300473	NR0B1 = DAX1	- Reincke et al. (1998) concluyeron que la alta expresión de DAX1 en tumores de corteza suprarrenal se asocia con un fenotipo no funcional, mientras que la baja expresión de DAX1 favorece la secreción de mineralocorticoides, y que estos efectos sobre la esteroidogénesis están mediados por mecanismos distintos a la represión de la expresión génica de STAR. Sugirieron que DAX1 puede ser uno de los factores que influyen en la biosíntesis de esteroides de las neoplasias de la corteza suprarrenal.
* 607878	NNT	- En un paciente con deficiencia de glucocorticoides (GCCD4; 614736), que se presentaron a los 18 meses de edad con hipoglucemia, hiperpigmentación, un nivel bajo de cortisol y ACTH elevada, Meimaridou et al. (2012) identificaron homocigosis para una deleción de 1 pb (c.600_601delG, GRCh37) en la unión de empalme del intrón 4 y el exón 5 del gen NNT, lo que provocó un cambio de marco que se predijo que resultaría en una terminación prematura en el residuo 202. La mutación no se encontró en los controles.
* 164160	LEP	- Haffner et al. (1997) examinaron la relación de los niveles de leptina con la globulina fijadora de hormonas sexuales, la testosterona total y libre, el sulfato de

		dehidroepiandrosterona, el estradiol y el cortisol en 87 hombres normoglucémicos. Los niveles de leptina se correlacionaron significativamente con la testosterona libre, la globulina fijadora de hormonas sexuales, la testosterona total y el cortisol. Sin embargo, después de ajustar el índice de masa corporal (o, alternativamente, la circunferencia de la cintura o la cadera), no se encontró que las concentraciones de leptina estuvieran significativamente relacionadas con las hormonas sexuales o el cortisol. Los autores concluyeron que las hormonas sexuales no son modificadores independientes importantes de las concentraciones de leptina en los hombres.
* 191160	TNF	- Rosmond et al. (2001) sugirieron que el aumento en la secreción de cortisol asociado con este polimorfismo podría ser el mecanismo endocrino subyacente a la asociación previamente observada entre el polimorfismo Ncol TNFA y la obesidad, así como la resistencia a la insulina.
* 122560	CRH	- Campbell et al. (1987) midieron los niveles plasmáticos de CRH durante el tercer trimestre del embarazo, durante el trabajo de parto y el posparto en 80 mujeres embarazadas normales y 49 mujeres con hipertensión inducida por el embarazo (PIH; ver PEE1, 189800). Los niveles plasmáticos totales de cortisol variaron poco durante el tercer trimestre, pero aumentaron durante el trabajo de parto y permanecieron elevados durante 2 a 3 días después del parto. Por lo tanto, no hubo correlación entre el cortisol plasmático y la CRH, lo que implica que la CRH placentaria no está involucrada principalmente en el control del eje suprarrenal hipotálamo-pituitario materno durante el embarazo.
* 147620	IL6	- Redwine et al. (2000) evaluaron los efectos del sueño nocturno, la privación parcial del sueño nocturno y las etapas del sueño sobre las concentraciones circulantes de IL6 en relación con los perfiles secretores de GH (ver 139250), cortisol y melatonina. El perfil de GH a lo largo de las 2 noches fue similar al de IL6, mientras que las hormonas circadianas cortisol y melatonina no mostraron concordancia con el sueño.
* 600617	STAR	- González et al. (2004) reportaron el caso de una paciente femenina de 2 meses de edad, cariotipo 46, XY, que presentó retraso en el crecimiento, convulsiones, deshidratación, hipoglucemia, hiponatremia, hipotensión e hiperpigmentación severa sugestiva de insuficiencia suprarrenal. Los niveles séricos de cortisol, 17-hidroxiprogesterona, sulfato de dehidroepiandrosterona, testosterona, 17-hidroxipregnenolona y aldosterona fueron indetectables en presencia de niveles altos de ACTH y actividad de renina plasmática. El análisis inmunohistoquímico de los tejidos testículos reveló la ausencia de la proteína STAR.
* 107910	CYP19A1	- La aromatasa (EC 1.14.14.1), también llamada estrógeno sintetasa, es un miembro de la superfamilia del citocromo P450. La enzima cataliza la conversión de andrógenos en estrógenos, un paso limitante de la biosíntesis de estrógenos (Harada et al., 1992). - McTernan et al. (2002) investigaron la regulación glucocorticoide de la expresión de la aromatasa en el tejido adiposo, específicamente para definir cualquier diferencia específica del sitio y del sexo. Los autores concluyeron que, en las mujeres, pero no en los hombres, el cortisol aumenta la actividad de la aromatasa en los sitios subcutáneos, y esto puede facilitar la predilección por la adiposidad subcutánea en las mujeres. Sugirieron que las diferencias observadas en el sitio, el sexo y la menopausia en la regulación glucocorticoide de esta enzima pueden contribuir a los patrones de distribución de grasa específicos del sexo y la menopausia.
* 601639	PRKACA	- Beuschlein et al. (2014) identificaron una mutación heterocigota somática en el gen PRKACA en 8 de cada 10 adenomas suprarrenales secretores de cortisol de pacientes con síndrome de Cushing manifiesto (ver 615830).
* 601688	HPGD	- El cortisol reduce la actividad de la PGDH en las células placentarias humanas. 11-beta hidroxisteroide deshidrogenasa tipo II (HSD11B2; 614232) convierte el cortisol en cortisona. Schoof et al. (2001) investigaron una posible correlación entre la expresión génica de HSD11B2 y PGDH en la placenta de pacientes con preeclampsia. Concluyeron que, en la preeclampsia, HSD11B2 expresión de ARNm se reduce, lo que lleva a una disminución de la actividad HSD11B2. Además, por medio de un mecanismo autocrino o paracrino, la disminución de la conversión del cortisol placentario puede conducir a una reducción de la expresión de ARNm de PGDH.
* 176830	POMC	- En una mujer de 18 años, nacida de padres consanguíneos de ascendencia norteafricana, con OBAIRH, Clement et al. (2008) identificaron una mutación homocigota de cambio de marco en el gen POMC (176830.0008). La mutación, que se encontró mediante secuenciación directa basada en la presentación clínica del paciente, se segregaba con el trastorno en la familia y no se encontró en 363 controles emparejados

		por edad en Francia. No se realizaron estudios funcionales de la variante, pero el paciente presentaba niveles indetectables de cortisol plasmático, ACTH y hormona lipotropina.
* 137035	GAL	- Avrat et al. (1995) encontraron que la infusión intravenosa de galanina porcina en 7 mujeres jóvenes normales, de 25 a 30 años de edad, causó un aumento en los niveles séricos de GH (139250), pero no logró modificar significativamente la secreción espontánea de prolactina (PRL; 176760), LH, FSH (ver 136530), TSH (ver 188540), ACTH (ver 176830) o cortisol.
* 167050	OXT	- Carbillon (2007) comentó el artículo de Tyzio et al. (2006) y sugirió que existe un conjunto de pruebas que apoyan la posibilidad de que la oxitocina se libere no solo de la madre, sino también de la hipófisis fetal durante el parto, particularmente en condiciones de estrés hipóxico. Tyzio et al. (2007) probaron la hipótesis de que la liberación de oxitocina fetal inducida por el cortisol desencadena un interruptor inhibitor perinatal en la señalización de GABA.
* 619914	SEL1L3	- Kleppe et al. (2013) identificaron sel1l3 como un factor putativo relacionado con la citogénesis regulado al alza a nivel de ARNm en huevos de bacalao y embriones después del tratamiento con cortisol de hembras pre-desove.
* 103880	AKR1B1	- Lefrancois-Martinez et al. (2004) estudiaron si los cambios en la expresión de AKR1B1 podrían estar asociados con trastornos suprarrenales. La abundancia relativa de ARNm de AKR1B1 disminuyó en los carcinomas de corteza suprarrenal en comparación con los adenomas. La mayoría (7 de 8) de los carcinomas de corteza suprarrenal tenían concentraciones relativas de proteína AKR1B1 muy bajas en comparación con los tumores benignos (adenomas productores de cortisol, adenomas no funcionales, adenomas productores de aldosterona), hiperplasia de Cushing (ver 219080) o glándulas suprarrenales normales.
* 118485	CYP11A1	- Los corticosteroides tienen efectos específicos sobre la estructura y función cardíaca mediados por receptores mineralocorticoides y glucocorticoides (MR y GR (138040), respectivamente). La aldosterona y la corticosterona se sintetizan en el corazón de la rata. Para ver si también podrían sintetizarse en el sistema cardiovascular humano, Kayes-Wandover y White (2000) examinaron la expresión de genes de enzimas esteroideogénicas, así como genes de GR, MR y 11-hidroxiesteroide deshidrogenasa (HSD11B2; 614232), que mantiene la especificidad de la RM. Los autores concluyeron que estos hallazgos son consistentes con las funciones autocrinas o paracrinas de la corticosterona y la desoxicorticosterona, pero no del cortisol o la aldosterona, en el corazón humano adulto normal.
* 124015	POR	- En un lactante varón con hallazgos esqueléticos de síndrome de Antley-Bixler y esteroides y genitales anormales (ABS1; 201750), en los que Hurley et al. (2004) habían encontrado previamente una mutación heterocigota sin sentido de significado poco claro en el gen FGFR1 (136350.0011), Huang et al. (2005) identificaron heterocigosidad compuesta para una inserción de 13 pb (580insTACGTGGACAAGC) y una gly539-to-arg (G539R; 124015.0016) sustitución en el gen POR. Los estudios funcionales mostraron que el mutante G539R retenía el 46% de la actividad de la 17-alfa-hidroxilasa, pero solo el 8% de la actividad de la 17,20-liasa; De acuerdo con esto, el paciente fue capaz de sintetizar adecuadamente el cortisol (actividad de la 17-alfa-hidrolasa) pero tuvo una producción pobre de esteroides sexuales (actividad de la 17,20 liasa).
* 603729	SGPL1	- En una niña de 15 años, nacida de padres turcos consanguíneos, con síndrome RENI, Maharaj et al. (2022) identificaron una mutación homocigota de cambio de sentido en el gen SGPL1 (c.1049A-G, chr10:72631733A-G, D350G). El examen de los niveles de proteína SGPL1 en el paciente mediante inmunotransferencia mostró una disminución de la expresión de la variante D350G. Las células adrenocorticales humanas modificadas con CRISPR con eliminación de SGPL1 mostraron una producción mínima de cortisol.
* 600983	NR3C2	- Al analizar la RM humana sobreexpresada en células de insectos, Alnemri et al. (1991) demostraron que la RM se unía a la aldosterona, el cortisol, la cortexolona y la progesterona con alta afinidad. El ADN inmovilizado unido a MR incluso como un gran complejo inactivo, y la activación no aumentó su capacidad de unión al ADN.
* 603390	PDE8B	Horvath et al. (2008) identificaron una transversión heterocigota de 914A-C en una niña con hiperplasia adrenocortical micronodular que había presentado síndrome de Cushing a los 2 años de edad (614190), lo que resultó en una sustitución de his305 a pro (H305P). La paciente heredó la mutación de su padre, de quien no se sabía que tuviera el síndrome de Cushing, pero era obeso, tenía hipertensión y niveles anormales de cortisol a medianoche.

* 300005	MECP2	- Fyffe et al. (2008) generaron ratones transgénicos condicionales con pérdida de expresión de <i>Mecp2</i> en neuronas que expresan <i>Sim1</i> (603128) en el hipotálamo. Los animales mutantes mostraron un aumento del comportamiento similar a la ansiedad y respuestas fisiológicas anormales al estrés, incluido un aumento del cortisol sérico, que fue similar al observado cuando <i>Mecp2</i> se inactiva en todo el cerebro.
* 604614	TBX19	- En un hermano y una hermana con deficiencia de ACTH de inicio temprano (DIA; 201400), Metherell et al. (2004) identificaron heterocigosis compuesta para 2 mutaciones en el gen <i>TBX19</i> : una sustitución de met86 a arg (M86R) en el exón 2 dentro del dominio T-box que se predice que interrumpirá la unión al ADN, y una mutación de cambio de marco en el exón 6 (782delA; 604614.0004) que conduce a una terminación prematura que se predice que dará lugar a una proteína truncada no funcional. Los pacientes tenían niveles muy bajos de ACTH y cortisol, niveles normales de otras hormonas hipofisarias y sin defectos hipofisarios estructurales.
* 604741	AKR1D1	- Charbonneau y The (2001) analizaron la actividad enzimática de células HEK293 intactas que expresan de forma estable la 5-beta reductasa humana. La enzima catalizó eficientemente la reducción de progesterona, androstenediona, 17-alfa-hidroxi progesterona y testosterona a metabolitos 5-beta-reducidos. Catalizó de manera menos eficiente la reducción de aldosterona y corticosterona, y el cortisol fue un sustrato pobre.
* 606418	DHCR24	- La enzima 3-beta-hidroxiestero delta-24-reductasa (DHCR24; EC 1.3.1.72), un miembro de las oxidorreductasas dependientes del dinucleótido de flavina adenina (FAD), cataliza la reducción del doble enlace delta-24 de los intermedios de esteroides durante la biosíntesis del colesterol (resumen de Waterham et al., 2001).

Fuente: <https://www.omim.org/>
Elaboración propia, 2024

Referencias

- [1] Weinhouse, G. L., & Devlin, J. W. (2022). Sleep in Critical Illness. En Springer eBooks. <https://doi.org/10.1007/978-3-031-06447-0>
- [2] Kusov, P. A., Kotelevtsev, Y. V., & Drachev, V. P. (2023). Cortisol Monitoring Devices toward Implementation for Clinically Relevant Biosensing In Vivo. *Molecules*, 28(5), 2353. <https://doi.org/10.3390/molecules28052353>
- [3] Leproult, R., Colecchia, E. F., L'Hermite-Balériaux, M., & Van Cauter, E. (2001). Transition from Dim to Bright Light in the Morning Induces an Immediate Elevation of Cortisol Levels. *The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 86(1), 151-157. <https://doi.org/10.1210/jcem.86.1.7102>
- [4] Buckley, T. M., & Schatzberg, A. F. (2005). On the Interactions of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal (HPA) Axis and Sleep: Normal HPA Axis Activity and Circadian Rhythm, Exemplary Sleep Disorders. *The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 90(5), 3106-3114. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-1056>
- [5] Steptoe, A., & Serwinski, B. (2016). Cortisol awakening response. En Elsevier eBooks (pp. 277-283). <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-800951-2.00034-0>
- [6] Molina-Trinidad, E. M., Téllez-Álvarez, E. A., Balderas-Delgadillo, C., Ariza-Ortega, J. A., Becerril-Flores, M. A., Suárez, C. E. C., Quezada, L. C. R., Lagarde, A. R., Martínez-Alcalá, C. I., & Delgado, C. L. D. (2023). Development of a validated uv-vis spectrophotometric method to quantify cortisol in saliva samples of young and middle adults (pp. 24-36). <https://doi.org/10.22533/at.ed.6332324074>
- [7] Ebtesam A. Al-Suhaimi. (2022). Emerging Concepts in Endocrine Structure and Functions. <https://doi.org/10.1007/978-981-16-9016-7>
- [8] Frank, E., Swartz, H. A., & Kupfer, D. J. (2019). Interpersonal and Social Rhythm Therapy: Managing the Chaos of Bipolar Disorder. En Routledge eBooks (pp. 257-268). <https://doi.org/10.4324/9781315054308-27>
- [9] Gupta, R., Neubauer, D. N., & Pandi-Perumal, S. R. (2022). Sleep and Neuropsychiatric Disorders. <https://doi.org/10.1007/978-981-16-0123-1>
- [10] Casals, G., & Hanzu, F. A. (2020). Cortisol Measurements in Cushing's Syndrome: ¿Immunoassay or Mass Spectrometry? *Annals Of Laboratory Medicine*, 40(4), 285-296. <https://doi.org/10.3343/alm.2020.40.4.285>
- [11] Anouk, D., & Fastman, L. (2019). Determinación de valores de referencia de cortisol salival en lactantes sanos de 0 a 12 meses. *Archivos Argentinos de Pediatría*, 118(1). <https://doi.org/10.5546/aap.2020.18>
- [12] Vega-Michel, C., & Gutiérrez, E. C. (2012). Variables sociodemográficas, hábitos de vida y niveles de cortisol en adultos de México. *DOAJ (DOAJ: Directory Of Open Access Journals)*. <https://doaj.org/article/77a588a35d3c491d9ed33848e1a3f95d>
- [13] Corazza, N. I., Aquilano, D. R., Scaglia, H. E., & De Trabajo, L. (2007). La concentración del cortisol en saliva es más representativa de la fracción biodisponible que de la libre del cortisol circulante., 71(3), 13-19. <http://www.redalyc.org/pdf/651/65112133002.pdf>