

## LA GLÁNDULA PINEAL Y LA SEXUALIDAD HUMANA

*José Antonio García Segoviano\**  
*Bertha Prieto-Gómez\**

### RESUMEN

A través de sus secreciones, la glándula pineal coordina y armoniza las actividades vitales de los organismos. Su misión primordial es la de traducir la duración del fotoperiodo natural a manera de pulsos periódicos de melatonina hacia el torrente sanguíneo. Esta hormona se fija a receptores específicos situados en el hipotálamo y en la *pars tuberalis*. A través de estas estructuras nerviosas, modula la actividad fisiológica del eje neuroendocrino que regula los procesos reproductores de los mamíferos, incluyendo al hombre. En los seres humanos interviene en la maduración del eje hipotálamo-hipófisis-gónadas, regula la aparición de la pubertad y su exceso en el torrente sanguíneo causa ovarios poliquísticos e infertilidad. En su conjunto, estos hechos sugieren que las acciones fisiológicas de la pineal, tienen gran relevancia en las actividades reproductoras de la especie humana.

### INTRODUCCIÓN

La monoftalmia y la polioftalmia son dos temas recurrentes en el ámbito del mito, el *folklore* y la leyenda. Las criaturas con uno, tres o más ojos protagonizan historias, cuentos y relatos fabulosos. Los antiguos consideraron a los cíclopes como poseedores de una cualidad ultraterrena; esta característica distintiva otorgaba preeminencia social a su poseedor. En las culturas arcaicas el ojo del cíclope representa el ojo del universo, el Sol. La posesión de tres ojos, la trioftalmia, significa ser potente, visionario, es el símbolo de los designios divinos. Un tercer ojo abre nuevos horizontes intelectuales.<sup>1</sup>

---

\* Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina. Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM).

Al hacerse más preciso el conocimiento que tenemos de los fenómenos que suceden en el mundo, aquellos temas que fueron propios de las leyendas, de la sabiduría popular o de la especulación filosófica, han venido a ser sujetos de estudio de la ciencia. Así ha ocurrido con la naturaleza de los fenómenos atmosféricos, con la esencia última de los fenómenos celestes, con la constitución de los seres vivos y con el origen de la vida. En esta tesitura, el linaje filogénico, la constitución anatómica, la génesis embrionaria y el significado funcional de la glándula pineal no fueron la excepción a esta norma.<sup>2</sup> La importancia y trascendencia que tiene su papel fisiológico es objeto de estudio de filósofos, místicos y hombres de ciencia desde las épocas más remotas de la humanidad. Alternativamente se le ha considerado como ojo místico capaz de observar una realidad ultraterrena, remanente ves-

tigial de los ojos parietales, fotorreceptor o tercer ojo, glándula de secreción interna, transductor fotoneuroendócrino y, más recientemente, un órgano que forma parte del sistema de biocronometría del organismo.<sup>3</sup> En este último contexto se le considera en la actualidad como un órgano central y de gran relevancia en la adaptación evolutiva de los vertebrados. En virtud de ello, actualmente es objeto del interés en gran variedad de disciplinas científicas; por ello la comprensión de su significado funcional ha venido clarificándose a pasos agigantados.

#### ANTECEDENTES

La glándula pineal o *epiphysis cerebri* como también se le conoce, fue descrita desde hace más de 2 mil años. Sin embargo, es hasta hace 100 años aproximadamente cuando se empieza su estudio científico y sistematizado, con la intención de describir a la vez sus funciones y su papel fisiológico en el conjunto del organismo.

A lo largo de la historia, diversos estudiosos especularon sobre el significado funcional de la glándula pineal. Entre éstos encontramos a Erasístrato (310-250 a.C.) y a Herófilo (325-280 a.C.), hijos ilustres de la ciudad de Alejandría.<sup>2</sup> Probablemente estos científicos fueron los primeros anatomistas que describieron morfológicamente y le asignaron un nombre a esta estructura nerviosa. La explicación de su función la enmarcaron dentro de la doctrina filosófica de los espíritus animales, teoría surgida de la reflexión filosófica de Maxímenes de Mileto (585-525 a.C.). De acuerdo con esta tesis, el principio vital es el aire o *pneuma*, componente importante del alma humana. Herófilo postuló que la pineal es un esfínter que regula el flujo de los pensamientos que conforman precisamente el ánima humana; esta función primordial es exclusiva y característica de la pineal de los seres humanos.

Galeno de Pergamon (130-200) realizó la primera descripción completa, tanto de la localización encefálica, así como de la forma y estructura anatómica de la epífisis.<sup>2</sup> Este médico la denominó *konareion*; de esta palabra deriva *conario* (*conarium*), nombre que actualmente se aplica a los nervios simpáticos aferentes de este órgano. Para Galeno, la pineal no forma parte del encéfalo y su función consiste en sostener a las

venas del cerebro. Esta idea sobre la función valvular, reguladora del flujo de los espíritus animales en el sistema de ventrículos cerebrales, persistió hasta el renacimiento europeo.

Descartes (1596-1650), el insigne filósofo y matemático francés, le asignó a la pineal un papel preponderante en su modelo mecanicista del mundo, de la vida y del cerebro en particular. De acuerdo con este canon del universo, el alma expresa muchas de sus funciones en la glándula pineal. Tal vez por esta última razón, la conocida expresión de que "la pineal es el asiento del alma" se le atribuyó a este sabio eminente.<sup>2</sup>

Con el desarrollo científico de la teoría de la evolución biológica, aunado al auge de los estudios de anatomía y embriología comparativas, la popularidad de la glándula pineal se incrementó notablemente durante el siglo XIX. En esta tesitura, los estudios de morfología comparativa mostraron que este órgano deriva de una estructura fotorreceptora ancestral,<sup>4</sup> y que en los vertebrados inferiores asume funciones de fotorrecepción similares a las desplegadas por los ojos laterales. Se sugirió desde entonces que la pineal funciona como un ojo, que es sensible a la radiación luminosa y el estímulo generado lo conduce hacia los centros neuronales integradores.<sup>5</sup> Los datos aportados por el registro fósil apoyan estas hipótesis; así, en los cráneos de ostracodermos, placodermos y laberintodontos, vertebrados hoy extintos, al igual que ocurre también en los cráneos de algunos anfibios y reptiles contemporáneos, se observa la presencia de un foramen situado en el techo del mismo, el que se corresponde con un foramen pineal.<sup>6</sup> Así pues, los orígenes del órgano epifisiario se remontan 400 millones de años en el pasado; desde ese lejano entonces la pineal es una estructura crucial en la adaptación evolutiva de los vertebrados.

Los diversos estudios anatómicos muestran que la pineal está presente en todas las clases de vertebrados, aunque no en todas las especies de los mismos.<sup>6</sup> Carecen de ella el armadillo mexicano, los mixini y el cocodrilo. Para ser precisos desde el punto de vista anatómico, en el caso de los peces, los anfibios y los reptiles, debemos hablar de un complejo pineal más que de un órgano en particular. En estos seres, este complejo pineal lo conforman el órgano frontal

o parapineal y la *epiphysis cerebri* o glándula pineal propiamente dicha. La estructura citológica de sus parénquimas está configurada por fotorreceptores, neuronas sensitivas así como un haz de fibras nerviosas sensoriales que discurre en dirección caudal. En su conjunto, estas características citológicas hacen de las pineales de estos animales un verdadero tercer ojo.<sup>7</sup>

En el caso de las aves y de los mamíferos, sólo está presente la glándula pineal. En estos seres la configuración histológica del órgano pineal es la propia y característica de una glándula de secreción interna o endocrina. Las pineales de estos organismos poseen pinealocitos con grandes retículos endoplásmicos lisos, nucleolos prominentes y listones sinápticos. Estos últimos componentes de la ultraestructura celular se localizan en las uniones membranales de células contiguas, están compuestos por una banda de material electro-opaco, asociados con vesículas que pueden ser claras o densas, muy similares a las observadas en los conos y los bastones presentes en la retina de los mamíferos.<sup>8,9</sup> Evidentemente, la presencia de los listones sinápticos refuerza la idea de que la epífisis deriva de un órgano fotorreceptor ancestral.

La forma, así como la situación y relaciones anatómicas de la epífisis, son extremadamente variables entre las especies.<sup>10</sup> En este sentido, los animales que viven cercanos a los polos terrestres la poseen más grande que aquellos que viven en las regiones tropicales o cercanas al ecuador de nuestro planeta. El significado de estos hechos se presupone adaptativo, pues en las regiones polares los cambios que experimenta el clima de la biósfera son más patentes y prolongados que aquellos que ocurren en el ecuador del mundo.

En virtud de la historia evolutiva y de la estructura citoarquitectónica que conforma a la glándula pineal, se infiere que su función está en relación muy cercana con la captura y procesamiento de la información proveniente del entorno ambiental, específicamente de la radiación lumínica.<sup>11,12,13</sup> El recabar o indagar las condiciones por las que discurren los diferentes parámetros ambientales es de suma importancia para los individuos, pues sus vidas están supeditadas al devenir de los elementos y los componentes físicos de la naturaleza.

#### LA PINEAL Y EL FOTOPERIODO

El fotoperiodo es el parámetro geofísico que se modifica de manera más regular y previsible; quizá por esta razón los seres vivientes desarrollaron la enorme variedad de respuestas fisiológicas adaptativas que despliegan ante su presencia. Los órganos que recogen y procesan la radiación luminosa del entorno ambiental son los fotorreceptores; esta información es conducida a manera de impulsos nerviosos hacia los centros neurales integradores que regulan las actividades cíclicas de los individuos. La información recogida por estas estructuras anatómicas modula las acciones primarias del sistema nervioso central. Los centros somáticos de esta índole persisten en todas las especies, pues poseen un gran valor adaptativo al mediar la influencia que la radiación solar obra sobre la vida de todos los organismos. Una de estas entidades corporales fotosensibles es la glándula pineal.<sup>3</sup> Las funciones orgánicas que están bajo la regulación de esta glándula son aquellas que se manifiestan con un patrón fotoperiódico o estacional; entre ellas se cuentan el ciclo sueño-vigilia, la actividad locomotriz, la termorregulación, la hibernación y, de manera particular, la reproducción.<sup>14</sup> Este significado fisiológico para la función de la pineal tiene origen muy reciente en el contexto científico.

La alternancia en los máximos y mínimos con que se suceden las funciones de los organismos están mantenidas y reguladas por órganos adaptados para medir o computar periodos de tiempo, tales son los relojes biológicos; estas estructuras anatómicas originan y mantienen las normas temporales a las cuales se ajustan todas las actividades de los organismos. Merced a estos órganos, los seres vivientes pueden efectuar sus funciones regular, ordenada y armónicamente. La glándula pineal es una de las estructuras especializadas en producir y mantener señales rítmicas temporales.<sup>15,16</sup> Este órgano diencefálico produce y libera con periodicidad cíclica circadiana y estacional, diversos compuestos hormonales en todas las especies de vertebrados estudiados hasta ahora, incluyendo al hombre. Este ritmo de secreción induce a creer que el papel fisiológico de este órgano se encuentra asociado a las funciones que se realizan también

cíclica y estacionalmente.<sup>17</sup> Entre la enorme gama de sustancias secretadas por la pineal, la melatonina es la más estudiada; su producción se realiza en sincronía completa con el ritmo del fotoperiodo ambiental, de manera que alcanza sus concentraciones sanguíneas más altas durante la escotofase y las menores durante la fotofase. Este ritmo circadiano, así como el patrón de secreción con el cual se produce y se libera a la circulación sanguínea, convierte a esta sustancia en una señal química ideal para comunicar la duración o longitud del fotoperiodo ambiental a los distintos sistemas homeostáticos del organismo.<sup>18</sup> En virtud de ello, los cambios que ocurren a la vez en la longitud, en la cantidad de luz y en la luminosidad de cada día, pueden modificar la señal hormonal diaria que genera la pineal. Una señal que posee las características dinámicas señaladas, puede modularse para sincronizar funciones o procesos fisiológicos en los cuales la coordinación es crucial para la sobrevivencia de los individuos.<sup>16</sup>

La información sobre las condiciones ambientales de luz y oscuridad, las recibe la pineal mediante una vía nerviosa multisináptica que principia en la capa de células ganglionares de la retina y establece conexión con el núcleo supraquiasmático del hipotálamo; esta conexión neural recibe el nombre de proyección retinohipotálamica.<sup>19</sup> La ruta nerviosa se continúa por el haz medial prosencefálico, de ahí prosigue hacia la médula espinal y después al ganglio cervical superior; de este último relevo nervioso brota el nervio conario, haz de fibras neurales que provee a la pineal de una inervación simpática noradrenérgica.<sup>10</sup> El estímulo simpático origina una serie de reacciones bioquímicas intracelulares que provocan la síntesis y la liberación de melatonina.<sup>18</sup> En este sentido, la glándula pineal funciona como un transductor fotoneuroendocrino, con una entrada nerviosa y una salida hormonal; merced a este mecanismo media los efectos que obra el fotoperiodo natural sobre la fisiología y los mecanismos endocrinos de los vertebrados.

En este contexto, los cambios ambientales que ocurren periódicamente proveen de la información necesaria para predecir algunas, si no es que para todas, las funciones vitales. Las variaciones que muestra el fotoperiodo ambiental mo-

dulan, a cada momento, tanto el ritmo con el cual se secreta como las concentraciones plasmáticas de melatonina, y con ello proporciona información sobre la longitud o duración del día a los diversos sistemas orgánicos.<sup>3</sup> Estos hechos colocan a la pineal como un órgano central y de relevancia en la adaptación de los vertebrados a las diferentes condiciones climatológicas; es decir, aparece como una estructura muy importante en la regulación de la homeostasis corporal así como en la variación evolutiva de estos seres. La función primordial de la epífisis consiste en poner en fase la actividad de los distintos sistemas orgánicos con los ritmos de las variables ambientales.

#### MELATONINA Y REPRODUCCIÓN

Diversos estudios experimentales, efectuados tanto en humanos como en animales de laboratorio, muestran que los niveles circulantes de hormona foliculoestimulante, de hormona luteinizante, de testosterona y de estradiol, se manifiestan en patrones cíclicos circadianos; es decir, las gonadotropinas y las hormonas sexuales se liberan a la sangre en pulsos rítmicos a intervalos preestablecidos.<sup>20</sup> El ritmo de los pulsos con los cuales la hipófisis vierte sus hormonas trópicas al torrente sanguíneo dimana del hipotálamo,<sup>21</sup> el órgano nervioso considerado el director del concierto hormonal. El núcleo arqueado y la región preóptica de este conglomerado de neuronas, son los encargados de elaborar la hormona liberadora de gonadotropinas y la derraman directamente a la sangre en periodos característicos para cada una de las diferentes especies.

Al llegar la pubertad, cuando el hipotálamo comienza a generar su patrón característico de pulsos hormonales, los individuos obtienen la madurez sexual y devienen plenamente aptos para reproducirse. Esta madurez se alcanza gracias a las acciones estimuladoras de la hormona liberadora de gonadotropinas producida por el hipotálamo. La periodicidad con la cual el hipotálamo emite sus productos hormonales tiene su fuente en los núcleos supraquiasmáticos, dos discretos acúmulos de neuronas situados bilateralmente e insertos en el tejido hipotalámico;<sup>22</sup> ambos núcleos manifiestan su actividad metabólica y eléctrica en ritmos periódicos muy precisos.

En ambos conjuntos de neuronas se emplaza, con mucha probabilidad, el oscilador maestro o reloj biológico de los mamíferos. Muchas especies animales se valen de este sistema de regulación y sincronización temporales para efectuar sus actividades reproductoras con resultados óptimos. Durante mucho tiempo se ha supuesto que la especie humana, nuestra especie, no muestra patrones de reproducción estacionales. Empero, como las funciones de su sistema reproductor están vinculadas y se revelan asociadas estrechamente a las fases de máximos y mínimos que exhiben los ritmos de los periplos planetarios, no resultó asombroso identificar que en las regiones subecuatoriales la calidad del esperma humano se daña durante el verano tórrido. Este hecho puede explicar la notable reducción en la tasa de nacimientos que se verifica en esas latitudes durante la primavera. Análogamente, en los países nórdicos, en los cuales la luminosidad ambiental se modifica drásticamente cada año, la actividad fisiológica del eje hipotálamo-hipófisis-gónadas, conjuntamente con la tasa de concepción, descienden fehacientemente en los meses cuyos días son de fotoperiodo corto,<sup>23</sup> es decir, en el momento en que la cuantía de oscuridad es máxima durante el año. Estos hechos sugieren fuertemente que la concepción materna así como la cantidad de nacimientos humanos, están repartidos a la vez, espacial y temporalmente.

Al igual que ocurre con otras especies, la alternancia regular con la que se suceden tanto el día como la noche, regula las funciones endocrinas de la especie humana.<sup>20</sup> En este sentido, las concentraciones sanguíneas de las hormonas luteinizante, foliculoestimulante y testosterona, son mayores por la noche durante el sueño. Asimismo, de acuerdo con los datos disponibles, el pico plasmático previo a la ovulación, característico de la hormona luteinizante, ocurre durante la mañana en la mayoría de las mujeres.

Durante el verano la cantidad de hormona luteinizante vertida a la sangre es mayor que durante el invierno. También en la época de estío el incremento en la cantidad de hormona luteinizante excretada a la orina es mayor. Estos hechos, sumados al aumento en la cuantía de las hormonas ováricas y foliculoestimulante, aunados a la reducción significativa en las alteracio-

nes ováricas que padecen las mujeres europeas durante el otoño, hablan en favor de una ciclicidad estacional en la actividad del sistema reproductor humano.<sup>23</sup> Estos cambios hormonales se acompañan de una variabilidad estacional en las cantidades de melatonina secretada por hombres y mujeres europeas; los valores plasmáticos de este compuesto son altos durante el invierno y bajos en la primavera.<sup>23</sup>

La periodicidad con la cual se modifican las concentraciones sanguíneas de las hormonas sexuales en las personas, sugiere una fuerte interrelación entre la función de la pineal y la sexualidad humana. Sin embargo, hasta muy recientemente se involucró la función de la glándula pineal en este fundamental mecanismo adaptativo.

En 1896 se publicó el caso clínico de un joven que padeció precocidad sexual,<sup>2</sup> la necropsia reveló que la causa de la muerte fue un pinealoma. A partir de entonces casos similares fueron publicados en número creciente, y con la información obtenida de estos hallazgos se originó la hipótesis de una función endocrina para la pineal, con ello se estableció un fuerte e indestructible vínculo entre la función de la pineal con las funciones de reproducción. De acuerdo con esta hipótesis, la pineal secretaría una hormona cuyos efectos son antigonadotrópicos. En 1917, Mc Card y Allen mostraron que los extractos de glándulas pineales de bovinos contienen una sustancia que aclara la piel de los anfibios. Más tarde, Lerner y Chase aislaron e identificaron el principio químico implicado en el blanqueamiento de la piel de los anfibios. Lo denominaron melatonina (n-5-metoxi-triptamina) debido a su acción opuesta a la que ejerce la hormona estimulante de los melanocitos. Esta neurohormona está presente en los líquidos corporales de todos los vertebrados estudiados.

A partir de los resultados obtenidos en estos estudios pioneros, la investigación sobre el sentido fisiológico de la pineal se incrementó considerablemente. El papel que la pineal desempeña en la regulación de las funciones de reproducción se hizo manifiesto con los resultados de diversos y variados estudios experimentales; éstos muestran que la melatonina, su hormona más conocida, inhibe las funciones y el desarrollo de los órganos sexuales de ratas, crickets, carneros

e incluso del hombre. En este contexto, la aplicación de melatonina a los crisetos machos disminuye el tamaño, el peso y la espermiogénesis de sus gónadas.<sup>24</sup> Las hembras de esta especie sometidas a la acción de la melatonina manifiestan ciclos sexuales anovulatorios, sus ovarios crecen a expensas del tejido conectivo<sup>3</sup> y son incapaces de procrear. Estos hallazgos son similares a los observados en los meses de invierno para esta misma especie animal. La explicación más plausible a estos hechos es que la melatonina exógena simuló o mimetizó los efectos que el fotoperiodo ambiental natural tiene sobre las funciones de reproducción.<sup>25</sup> Como la secreción de melatonina es proporcional a la longitud de la noche, en los días cortos sus concentraciones sanguíneas son mayores a las observadas en otras épocas del año; las altas concentraciones sanguíneas de melatonina, que normalmente se presentan durante los fríos días invernales, inhiben el desarrollo y la actividad del sistema reproductor; su acción fisiológica es antigonadotrópica.<sup>26</sup>

Resalta, por su importancia ontogénica, el papel fisiológico que la pineal desempeña en la aparición de la pubertad en los humanos. Cuando se altera la intimidad de los procesos fisiológicos del eje hipotálamo-hipófisis-gónadas, los individuos afectados padecen de pubertad retrasada o precoz, o de lo que se denomina amenorrea hipotalámica, pues en esta última estructura nerviosa se localiza el daño fisiológico primario que origina la enfermedad. Este tipo de patologías se manifiestan vinculadas de manera por demás estrecha a las concentraciones sanguíneas anormalmente altas de melatonina<sup>27</sup> o también a la desincronización en el patrón circadiano de secreción de esta sustancia.<sup>28</sup>

Si los caracteres sexuales secundarios aparecen antes de los 8 años de edad en las niñas o antes de los 9 años de edad en los niños, entonces el individuo afectado padece de pubertad precoz. En los individuos normales la madurez sexual surge cuando se incrementa la frecuencia de los pulsos hipotalámicos de la hormona liberadora de gonadotropinas.<sup>29</sup> La secreción de esta neurohormona está regulada tanto por el sistema simpático como por el sistema de opioides endógenos. Actualmente crece la evidencia que implica a la epífisis en la regulación de la pubertad de los humanos;<sup>29</sup> efectúa esta función a

través de las acciones antigonadotrópicas de la melatonina. Esta hormona epifisiaria disminuye los niveles plasmáticos de las hormonas luteinizante y foliculoestimulante; además, suprime los picos en la cantidad de receptores para la hormona liberadora de gonadotropinas, que normalmente ocurren en la hipófisis durante la pubertad.<sup>30</sup>

Contrariamente a los hechos anteriores, cuando el desarrollo puberal ocurre normalmente, las concentraciones sanguíneas de melatonina disminuyen paulatinamente conforme se incrementa la edad de los individuos.<sup>31</sup> De esta manera, el pico nocturno de la melatonina sérica durante la pubertad es menor que en la infancia;<sup>32</sup> al descender los niveles séricos de melatonina se permitiría la secreción pulsátil de la hormona liberadora de gonadotropinas. En edades avanzadas, aunque las epífisis de los individuos se calcifican<sup>33</sup> y los valores de melatonina plasmática descienden, la melatonina mantiene su ritmo circadiano y sus oscilaciones máximas y mínimas durante toda la vida de los individuos.

Muchas mujeres que habitan en países nórdicos padecen de ovarios poliquísticos y adolecen de infertilidad. Estas alteraciones también se correlacionan estrechamente a las concentraciones anormalmente elevadas de melatonina en su torrente sanguíneo. En esos países la duración del día es corta y la noche larga; ello ocasiona que la melatonina se mantenga en cantidades elevadas durante un tiempo proporcionalmente mayor, comparado con el observado en aquellas regiones situadas en latitudes cercanas al ecuador terrestre.<sup>27</sup> De esta manera, la melatonina puede así ejercer sus acciones antigonadotrópicas durante periodos prolongados; las noches largas son causa de infertilidad. Las variaciones periódicas en la cantidad de melatonina sanguínea, relacionadas a la latitud geográfica en la cual habitan los individuos, podrían explicar la distribución estacional selectiva observada para los nacimientos humanos.

Igualmente, en los países que tienen un gran desarrollo de su planta industrial, en los que el ritmo y la calidad de vida de sus habitantes se ven afectados gravemente por las condiciones de competencia abrumadora imperantes, el estrés o sobrecarga física y emocional hace presa de numerosas personas. Este mecanismo fisiológico

adaptativo, puede convertirse en una situación patológica si la calidad y los atributos del ambiente lo favorecen. Por esta razón, el desasosiego y la desmesura emotiva en la cual se ve atrapado el organismo, son causa de una sobreproducción de hormonas y de neurotransmisores, entre ellos la adrenalina y la noradrenalina, que estimulan la producción de melatonina.<sup>34</sup> La sobreproducción de esta neurohormona altera en gran medida la fisiología del organismo; entre las funciones afectadas las de reproducción llevan la peor parte, pues las mujeres se ven imposibilitadas para procrear. Esta situación patológica se agrava si al estrés cotidiano y habitual producido por las deterioradas condiciones sociales prevalecientes, se suman aquellas que acarrearán consigo la conciencia de enfermedad. Así queda establecido un círculo vicioso difícil de frenar.

Durante mucho tiempo se ha observado que muchas mujeres que realizan actividades deportivas con ejercicio intenso padecen de amenorrea. Esta circunstancia patológica podría estar producida por las elevaciones agudas que presenta la melatonina circulante en la sangre, incremento que ocurre con posterioridad a un entrenamiento vigoroso y sostenido.<sup>35</sup> Aunque no existe una evidencia contundente, tal parece que la alteración del ritmo circadiano de melatonina afecta la secreción pulsátil con la cual se libera la hormona luteinizante al afluyente sanguíneo, la hormona que favorece la ovulación. Así, es probable que a la larga, estas alteraciones periódicas en la cantidad de melatonina plasmática se sumen y potencien así sus efectos; este trastorno sería el factor que condiciona una falla global en la regulación neuroendocrina de las funciones de reproducción.<sup>27</sup>

Actualmente, el papel fisiológico que la melatonina tiene en la reproducción humana continúa siendo controvertido. Los resultados de diferentes estudios electrofisiológicos efectuados con úteros de roedores, muestran que esta hormona abole la motilidad uterina y reduce la respuesta del miometrio a la acción contráctil que habitualmente induce la oxitocina, una hormona peptídica hipotalámica. También la melatonina inhibe la liberación de prostaglandina E,<sup>36</sup> una sustancia derivada del ácido araquidónico que produce contracción del miometrio. La idea de

que la melatonina posee valor fisiológico en la sexualidad humana, se ve apoyada por el hecho de que al momento de efectuarse la ovulación, cuando es máximo el valor plasmático de hormona luteinizante, la melatonina sanguínea se encuentra en su nadir; empero, en las mujeres embarazadas, los valores séricos y el ritmo de secreción de melatonina se encuentran en condiciones similares a las observadas en las mujeres no grávidas.<sup>36</sup> Sin embargo, otros estudios muestran que la concentración sérica de melatonina disminuye paulatina pero sostenidamente durante el embarazo; hacia el final de la gravidez la cuantía plasmática de esta hormona está en su punto más bajo.<sup>37</sup>

En los roedores, como la rata, la melatonina que llega a los ovarios suprime la estereoidogénesis que realizan normalmente las células del cuerpo lúteo y de la granulosa ovárica. En las gónadas de las mujeres también se localiza esta hormona; así, al igual que ocurre en los roedores, la hormona epifisiaria puede afectar la producción de esteroides sexuales que normalmente llevan a cabo los folículos preovulatorios humanos.<sup>38</sup> En este sentido, esta neurohormona puede actuar directamente sobre las gónadas.<sup>39</sup>

Con esta perspectiva, aunque no ha podido corroborarse inequívocamente el papel fisiológico que posee la pineal en los mecanismos de reproducción de los seres humanos,<sup>28</sup> se sugiere que tiene un papel permisivo en la maduración del eje hipotálamo-hipofisiario-gonadal de nuestra especie.<sup>40</sup>

#### LA MELATONINA Y EL CEREBRO

El sitio y el modo de acción con el cual la melatonina ejerce sus efectos son desconocidos aún; empero, puesto que su distribución corporal es muy amplia, es altamente probable que produzca sus efectos directamente en el sistema nervioso central (SNC), en estructuras no neurales o en ambas a la vez. Para probar estas hipótesis se han realizado gran cantidad de estudios experimentales;<sup>41</sup> diversos estudios autorradiográficos muestran que la melatonina se fija en gran manera al hipotálamo y a la hipófisis de los bovinos, los crisetos y los humanos. Estos mismos sitios se han identificado como estructuras en las cuales existen con mucha probabilidad moléculas

las receptoras para esta hormona pineal. Estos receptores, emplazados en el citosol, en las membranas de los somas neuronales y tal vez también en el núcleo celular, serían los transductores de los efectos descritos para la melatonina. Tomados en conjunto, todos estos resultados apoyan la idea de que el sistema nervioso central, en este caso el hipotálamo y la hipófisis, son los órganos blanco o efectores de las acciones fisiológicas descritas para la melatonina.<sup>42</sup>

El efecto inhibitorio que la melatonina tiene sobre la actividad neuronal hipotalámica,<sup>43</sup> sugiere que por ello se inactivaría el mecanismo hipotalámico generador de los pulsos periódicos de la hormona liberadora de gonadotropinas; estos efectos se traducirían como la cesación de las funciones del eje hipotálamo-hipófisis-gónadas. Las consecuencias orgánicas observables serían un descenso en la tasa de producción de espermatozoides, cesación de la ovulación, amenorrea, involución gonadal e infertilidad.

Como el sistema nervioso es el punto medular de las acciones de su hormona más conocida, la pineal surge como un regulador y coordinador de los centros integradores del organismo. En este sentido se hallan bajo su égida los sistemas responsables de mantener el equilibrio armónico entre las funciones, condición que se conoce como homeostasia. Mediante las acciones moduladoras de la hipófisis, la estabilidad del medio interno oscila en concordancia rítmica con las variaciones periódicas de las constantes geofísicas. Los patrones de secreción de la melatonina, al igual que un reloj o un calendario,<sup>44</sup> son el punto de referencia por el cual los organismos mantienen una secuencia ordenada en sus actividades cíclicas. En este sentido, la pineal sería un "regulador de reguladores".<sup>45</sup>

#### CONCLUSIONES

Lejos de ser un vestigio evolutivo, la hipófisis es una estructura fundamental para mantener la homeostasia corporal. Particularmente, sobresale su labor como sincronizador de las actividades cíclicas de los mamíferos con los ritmos que muestran las variables geofísicas. Al transducir la longitud del fotoperiodo ambiental, a manera de pulsos periódicos de melatonina, contribuye a la ejecución óptima de las funciones circadia-

nas y las estacionales. Además, de su funcionamiento puntual depende la salud del sistema reproductor de los seres humanos. De esta manera, la hipófisis se revela como un órgano cardinal para mantener la continuidad de las diferentes especies de mamíferos, incluyendo la humana.

#### SUMMARY

The pineal gland through its secretions coordinates and harmonizes the organism vital activities. Its principal mission is translating the natural photoperiod duration in a way of periodic melatonin pulses to the blood stream. The melatonin hormone through specific receptor places on the hypothalamus and the *pars tuberalis* modulates the physiological activity of the neuroendocrine axis, which regulates the mammalian reproductive process, including the man. In the human, melatonin participates in the maturation of the hypothalamus-hipophysis-gonads axis, regulates the commence of puberty and the increased level of this hormone elicits poliquistic ovarian and sterility. All these facts together suggest that the pineal gland plays an important role in the human reproductive function.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Dodt, E. "The third eye. Superstition and reality". *European Pineal Study Group*, Marzo (11): 3-18, 1984.
2. Zrenner, C. "Theories of pineal function from classical antiquity to 1900: a history". *Pineal Research Reviews*, 3:1-40, 1985.
3. Reiter, R.J. "The mammalian pineal gland: structure and function". *American Journal of Anatomy*, 162:287-313, 1981.
4. Kappers, A. "Short history of pineal discovery and research". *Progress in Brain Research*, 52:3-22, 1979.
5. Meissl, H.; Nakamura, T. and Thiele, G. "Neural response mechanisms in the photoreceptive pineal organ of the goldfish". *Comparative Biochemistry and Physiology*, 84A(3): 467-473, 1986.
6. Oksche, A. "Survey of the development and comparative morphology of the pineal organ". *Progress in Brain Research*, 10:3-29, 1965.
7. Hastings, M. "Problems in pineal physiology".

- Nature*, **230**:576-577, 1986.
8. Aida, I.; Sakai, Y.; Matsushima, S.; Kamiguchi, Y. and Mikamo, K. "A quantitative study of synaptic ribbons in pinealocytes of adult Chinese hamsters (*Cricetulus griseus*) under different photoperiodic conditions". *Cell and Tissue Research*, **244**:107-113, 1986.
  9. McNulty, J.A. "Phylogeny and functional implications of synaptic ribbons in the pineal gland". *IRCS Medical Science*, **14**:855-858, 1986.
  10. Moore, R.Y. "The innervation of the mammalian pineal gland". *Progress in Reproductive Biology*, **4**:1-29, 1978.
  11. Collin, J.P.; Mirshail, M.; Brisson, P.; Falcon, J.; Guerlotte, J. and Faure, J.P. "Pineal-retinal molecular relationships: distribution of 'S-antigen' in the pineal complex". *Neuroscience*, **19**:657-666, 1986.
  12. Pèvet, P. et Collin, J.P. "Les pinéaloctes de mammifère: Diversité, homologues, origine. Étude chez la Taupe adulte (*Talpa europaea L.*)". *Journal of Ultrastructure Research*, **57**:22-31, 1976.
  13. Van Veen, T.; Elofsson, R.; Hartwig, H.G.; Gery, I.; Mochizuki, M.; Ceña, V. and Klein, D.C. "Retinal S-antigen: immunocytochemical and immunochemical studies on distribution in animal photoreceptors and pineal organs". *Experimental Biology*, **45**:15-25, 1986.
  14. Reiter, J.R. "Comparative physiology: pineal gland". *Annual Review of Physiology*, **35**:305-328, 1973.
  15. Cassone, V.M.; Chesworth, M.J. and Armstrong, S.M. "Dosedependent entrainment of rat circadian rhythms by daily injection of melatonin". *Journal of Biological Rhythms*, **1**(3):219-229, 1986.
  16. Maxwell Armstrong, S. "Melatonin: the internal zeitgeber of mammals". *Pineal Research Reviews*, **7**:157-202, 1989.
  17. Kral, A. "The role of pineal gland in circadian rhythms regulation". *Bratislavske Lekarske Listy*, **95**(7):295-303, 1994.
  18. Klein, D.C.; Namboodiri, M.A.A. and Auerbach, D.A. "The melatonin rhythm generating system: developmental aspects". *Life Sciences*, **28**(18):1975-1986, 1981.
  19. Moore, R.Y. and Lenn, N.J. "A retinohypothalamic projection in the rat". *Journal of Comparative Neurology*, **146**:1-14, 1972.
  20. Turek, F.W.; Swann, J. y Earnest, D.J. "Role of the circadian system in reproductive phenomena". In: *Recent Progress in Hormone Research*, **40**:143-183; Academic Press, 1984.
  21. Marshall, J.C. and Kelch, R.P. "Gonadotropin-releasing hormone: role of pulsatile secretion in the regulation of reproduction". *New England Journal of Medicine*, **315**:1459-1468, 1985.
  22. Moore, R.Y. "The fourth C.U. Ariens Kappers lecture. The organization of the human circadian system". *Progress in Brain Research*, **93**:99-115, 1992.
  23. Kivela, A.; Kauppila, P.; Ylostalo, P.; Vakkuri, O. and Leppaluoto J. "Seasonal menstrual and circadian secretions of melatonin, gonadotropins and prolactin in women". *Acta Physiologica Scandinavica*, **132**:312-327, 1988.
  24. Cardinali, D.P. "Melatonin. A mammalian pineal hormone". *Endocrine Reviews*, **2**(3):327-346, 1981.
  25. Wun, W-S.A.; Jackson, F.L.; Preslock, J.P. and Berkowitz, A.S. "Effect of melatonin *in vivo* upon FSH and LH release from hamster pituitary glands". *Molecular and Cellular Endocrinology*, **46**:227-234, 1986.
  26. Pèvet, P. "The role of the pineal gland in the photoperiodic control of reproduction in different hamster species". *Reproduction Nutrition Development*, **28**(2B):443-458, 1988.
  27. Berga, S.L.; Mortola, J.F. and Yen, S.S.C. "Amplification of nocturnal melatonin secretion in women with functional hypothalamic amenorrhea". *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **66**(1):242-244, 1988.
  28. Cavallo, A. "Melatonin and human puberty: current perspectives". *Journal of Pineal Research*, **15**:115-121, 1993.
  29. Maxwell, M.; Karacostas, D.; Ellenbogen, R.G.; Brzezinski, A.; Zervas, N.T. and Black, P. McL. "Precocious puberty following head injury". *Journal of Neurosurgery*, **73**:123-129, 1990.
  30. Cardinali, D.P.; Vacas, M.I. and Beyer, E.E. "Specific binding of melatonin in bovine brain". *Endocrinology*, **105**:437-441, 1979.
  31. Attanasio, A.; Borrelli, P. and Gupta D. "Circadian Rhythms in serum melatonin from infancy to adolescence". *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **61**:388-390, 1985.
  32. Waldhauser, F.; Weizenbacher, G. and Frisch, H. "Fall in nocturnal serum melatonin during prepuberty and pubescence". *Lancet*, **1**:362-365, 1984.
  33. Wetterberg, L. "Melatonin in humans. Physiological and clinical studies". *Journal of Neural Transmission (suppl)*, **13**:289-310, 1978.
  34. Vaughan, G.M. "Human melatonin in physio-

- logic and diseases states: neural control of the rhythm". *Journal of Neural Transmission* (suppl), **21**:199-215, 1986.
35. Carr, D.B.; Reppert, S.M.; Bullen, B.; Skrinar, G.; Beitins, I.; Arnold, M.; Rosenblatt, M.; Martin, J.B. and McArthur, J.W. "Plasma melatonin increases during exercise in women". *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **53**:224-225, 1981.
  36. Kivela, A.; Kaupilla, A.; Leppaluoto and Vakkuri, O. "Serum and amniotic fluid melatonin during human labor". *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **69**(4): 1065-1068, 1989.
  37. Katz, V.L.; Ekstrom, R.D.; Mason, G.A. and Golden, R.N. "6-sulfametyoxymelatonin levels in pregnant women during workplace and non-workplace stresses: a potential biologic marker of sympathetic activity". *American Journal of Perinatology*, **12**(4):299-302, 1995.
  38. Brzezinski, A.; Seibel, M.M.; Lynch, H.; Deng, M-H. and Wurtman, R.J. "Melatonin in human preovulatory follicular fluid". *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **64**(4):865-867, 1989.
  39. Pèvet, P. "Present et futur de la melatonin dans la fonction de reproduction chez l'animal et l'homme". *Contraception, Fertilité, Sexualité*, **21**(10):727-732, 1993.
  40. De Leiva, A.; Tortosa, F.; Peinado, M.A.; Serrano, J.; Rodríguez-Espinosa, J. and Puig-Domingo, M. "Episodic nyctohemeral secretion of melatonin in adult humans: Lack of relation with LH pulsatile pattern". *Acta Endocrinológica*, **122**(1):76-82, 1990.
  41. Pang, S.F.; Yuan, H.; Wang, X.L.; Chan, Y.S. Y.S. and Lee, P.P.N. "Melatonin and melatonin receptors in the brain". *Advances in Pineal Research*, **4**:126-136, 1990.
  42. Mess, B.; Rékási, Z. and Horváth, J. "Sites of action of melatonin: on the central nervous system and on the anterior pituitary cells". *Advances in Pineal Research*, **4**:123-128, 1990.
  43. Naranjo-Rodríguez, E.B.; Prieto-Gómez, B. and Reyes-Vázquez, C. "Melatonin modifies the spontaneous multiunit activity recorded in several brain nuclei of freely behaving rats". *Brain Research Bulletin*, **27**:595-600, 1991.
  44. Reiter, R.J. "The melatonin rhythm: both a clock and a calendar". *Experientia*, **49**: 654-664, 1993.
  45. Reiter, R.J. "The pineal gland: A regulator of regulators". *Progress in Psychobiology Physiology and Psychology*, **9**:323-356, 1980.