

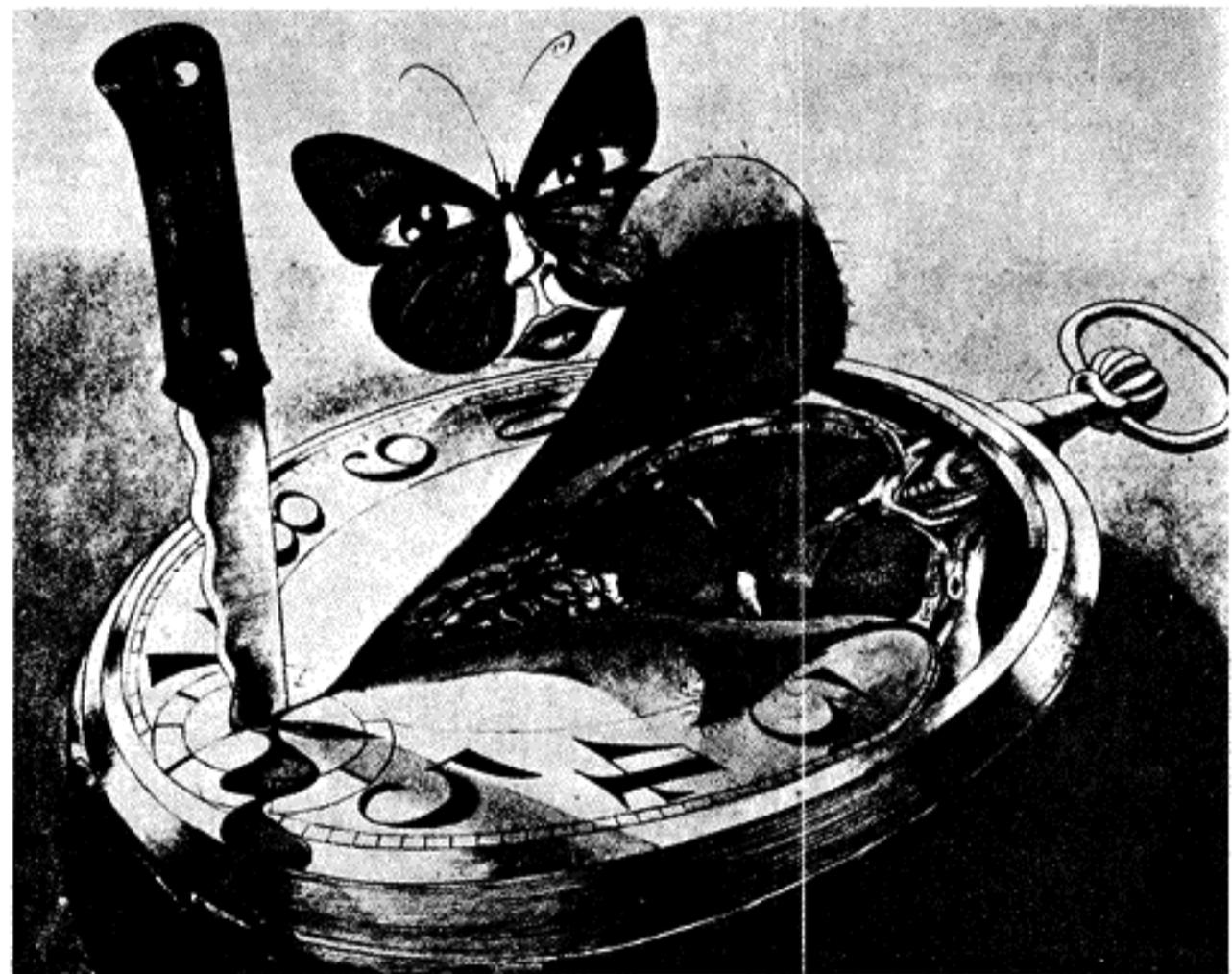
La glándula pineal: un regulador de reguladores

JOSÉ ANTONIO GARCÍA-SEGOVIANO*
BERTHA PRIETO-GÓMEZ*

Amanecer, anochecer, luz, oscuridad, día, noche, son palabras que nos evocan momentos, sucesos, orden, y sobre todo tiempo; nos sugieren sucesión ordenada de acontecimientos, una determinada estructuración del mundo, una organización, un ritmo. La alteración del día y de la noche, el paso de las estaciones, la sucesión de los solsticios, la precesión de los equinoccios, las variaciones atmosféricas, la siembra y la cosecha, son ejemplos de estos ritmos. Los fenómenos naturales son cíclicos; la naturaleza palpita, oscila.

Los seres vivos se adaptan a este flujo de acontecimientos y adaptan sus ritmos a los del entorno; esto les confiere la capacidad de medir el tiempo. En consecuencia, cuando la naturaleza manifiesta sus ritmos, las poblaciones aumentan o disminuyen y los sujetos modifican variables fisiológicas tales como el pulso, la respiración, los latidos cardíacos, la formación de la orina, la capacidad para la concentración, el estado de ánimo, etc. Esta sincronización de los ritmos biológicos con los del ambiente, provoca que nuestro organismo, al igual que la naturaleza, se encuentre en permanente oscilación.

Los ritmos de todos los animales se encuentran, de una u otra forma, en fase con los ritmos cósmicos de la naturaleza. De esta manera los ritmos naturales como los de luz y oscuridad, la rotación y translación de la tierra, las mareas, y las fases de la luna, entre otros, traen como



consecuencia que los pájaros canten al amanecer, que los cangrejos se oculten al bajar la marea o que las cigüeñas se dirijan a las tierras nórdicas en abril. Estos ejemplos muestran cómo los seres vivos relacionan su actividad al ritmo horario terrestre de los días, las mareas y las estaciones. En este contexto, los términos noche y día, verano e invierno, implican diferencias en la cantidad de luz. Algunos animales son activos durante el día, y otros lo son durante la noche.

La adaptación de los seres vivos a los ritmos de la naturaleza, les proporciona ventajas lógicas y fáciles de entender. Pero, ¿cómo y por qué surgieron estas relaciones entre las actividades de los animales y el horario cósmico?

La respuesta parece residir en la composición atmosférica de la tierra primigenia, en la forma en la que se originó la vida, y en los cambios ocurridos durante la evolución de las especies.

* Departamentos de Farmacología y Fisiología.
Facultad de Medicina, UNAM.

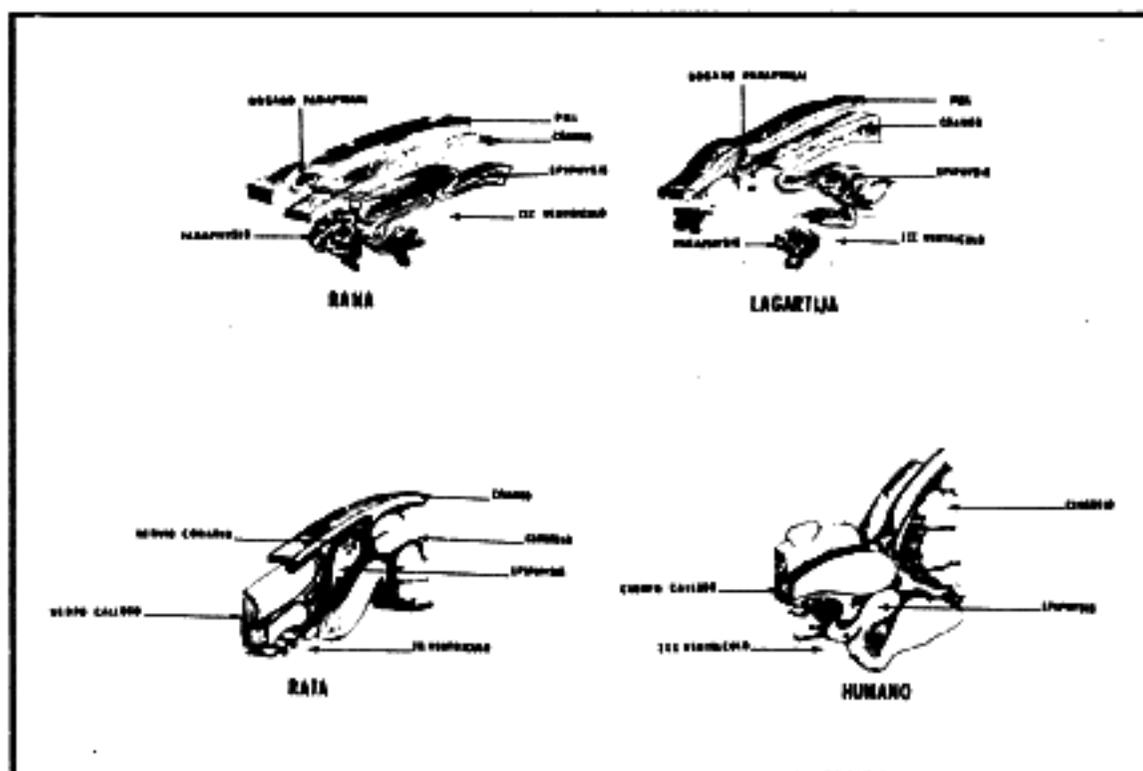


Figura 1. La glándula pineal ha sufrido una enorme transformación durante la evolución. De ser un órgano secular, fundamentalmente nervioso, con propiedades fotorreceptoras directas en los peces, anfibios y reptiles, se transformó en una estructura parenquimatosa glandular en las aves y los mamíferos. Sin embargo, conservó sus propiedades fotosensibles aunque de manera indirecta.

Como el fotoperiodo es el parámetro ambiental que se modifica de manera más regular, los seres vivos han desarrollado mecanismos que les permiten ajustar sus ritmos, de acuerdo a la duración y cantidad de la luz ambiental. No es entonces sorprendente el encontrar que el fotoperiodo es el estímulo ambiental que influye de manera más decisiva en las funciones de los seres vivos. Tampoco resulta excesivo el mencionar que todas las funciones que se suceden en todos los seres vivos, muestran un patrón cíclico relacionado directa o indirectamente con el fotoperiodo.

En los vertebrados, los fotorreceptores, localizados en los ojos y en otras estructuras nerviosas, transforman la información lumínica en impulsos nerviosos. Estos impulsos son posteriormente procesados en centros encargados de regular las actividades cíclicas de estos animales. La región nerviosa en la cual el fotoperiodo ejerce una influencia reguladora muy importante, es el hipotálamo. Sin embargo, existe además un conjunto de estructuras, que en forma dependiente o independiente del hipotálamo, están también involucrados en la regulación de las actividades cíclicas que se realizan asociadas al fotoperiodo. Una de estas estructuras es la glándula pineal.

La importancia que la glándula pineal reviste en la regulación de las actividades relacionadas al fotoperiodo, se pone particularmente de manifiesto en aquellas especies cuyo habitat normal se encuentra cerca de los polos terrestres. En la mayoría de estas regiones geográficas, se

producen cambios ambientales extremos en forma periódica. En respuesta a estos cambios, los animales han desarrollado estrategias adaptativas para realizar adecuadamente una serie de funciones tales, como el apareamiento, el nacimiento, la migración, la termorregulación, los cambios en el color de la piel y de plumaje, etc. Múltiples datos experimentales muestran que la glándula pineal está involucrada en este proceso adaptativo. Por lo cual los animales que viven en climas árticos poseen, en proporción a su peso corporal, glándulas pineales de mayor tamaño que los animales de habitat tropical. Aunque todos los vertebrados, a excepción del caimán, el cocodrilo y el armadillo, poseen glándula pineal, ésta es rudimentaria en animales como el elefante y el rinoceronte y es proporcionalmente más reducida en animales tropicales.

A diferencia de otros órganos de la economía, la glándula pineal fue conocida desde la antigüedad y ha suscitado el interés de biólogos, naturalistas, médicos y sobre todo, de filósofos. A pesar de ello, su origen y función es todavía materia de múltiples controversias. Como consecuencia, a pesar de las muchas hipótesis que desde la antigüedad se han emitido acerca del significado funcional de esta glándula, hasta la fecha carecemos de una teoría general que contemple y explique los múltiples efectos descritos en una gran cantidad de estudios dedicados a esta glándula.

La historia de la glándula pineal refleja cómo la conceptualización de esta estructura fue influida por conceptos reli-

giosos y filosóficos. Así, entre las funciones inicialmente atribuidas a la glándula pineal, está la sugerida por Herófilo de Alejandría (325-280 a.c.). Este autor consideró a la glándula pineal como una válvula ventricular necesaria para el flujo de los pensamientos. Quizá la hipótesis más divulgada sea la del filósofo René Descartes (1596-1650), quien basándose en observaciones anatómicas del cerebro, consideró a la glándula pineal como el asiento del alma. Para la cultura hindú la glándula pineal constituyó el órgano de la clarividencia y de la meditación. Se sugirió que esta estructura funcionaba como un tercer ojo a través del cual podrían observarse algunos estados psíquicos de los individuos, así como el aura humana, además de que, también gracias a la glándula pineal, resultaba posible transmitir el pensamiento. Este tipo de conceptualización ha persistido hasta nuestros días. Por ejemplo, entre la gente que cultiva las ciencias ocultas, la glándula pineal es considerada como un órgano clave en el desarrollo y manifestación de los fenómenos parapsicológicos. Durante el siglo XIX, y de acuerdo a la corriente filosófica del momento, enmarcada dentro de la teoría de la evolución, se consideró a esta glándula como un órgano vestigial y por lo tanto carente de función.

El estudio sistemático de la glándula pineal se origina a principios de este siglo con el descubrimiento de los órganos neuroendócrinos. A partir de entonces, varios autores han postulado una función endócrina para esta estructura y algunos estudios clínicos establecen, por vez primera, una relación entre esta glándula y el desarrollo de los órganos sexuales.

Para ser precisos, deberíamos hablar de un complejo pineal, más que de una glándula en particular. Esto es, en vertebrados inferiores tales como las lampreas, los peces, los anfibios y los reptiles existen varios órganos que conforman este complejo pineal (figura 1), como lo son: el *órgano parietal* (también llamado *órgano parapineal* o tercer ojo de los reptiles); la *epiphysis cerebri*, o glándula pineal propiamente dicha. Adyacente a estas estructuras, pero con origen filogenético y ontogenético diferente, se encuentra la *paraphysis*, formada por células epiteliales, cuya función parece ser la de servir como un órgano para el intercambio de sustancias entre la sangre y el líquido cefalorraquídeo. En muchos de estos animales el *órgano parietal* es funcional. Este órgano, que responde en forma directa a estímulos fóticos, se localiza en el techo del cerebro, por debajo de un adelgazamiento óseo que permite el paso de la luz. En esta estructura, así como en el

parénquima de la glándula pineal, existen fotorreceptores muy semejantes a los que se encuentran en la retina. En el caso de los vertebrados superiores como las aves y los mamíferos, el complejo pineal se reduce únicamente a la glándula pineal.

Otra característica diferencial de la glándula pineal de los vertebrados inferiores es su estructura sacular, lo que provoca que esta glándula constantemente esté bañada en su interior por el líquido cefalorraquídeo. Tal cavidad o receso pineal desaparece en los mamíferos, en los cuales la retina se torna más compacta y adopta características de órgano secretor. En los animales superiores la glándula pineal pierde su capacidad fotorreceptora directa, aunque conserva su capacidad fotosensible indirecta, es decir su función continúa siendo regulada por el fotoperíodo.

La histología, forma y función de la glándula pineal, varía entre diversas clases de vertebrados. De tal manera que en los mamíferos, la apariencia macroscópica de esta glándula puede variar desde ser una glándula pequeña y adosada al tercer ventrículo, como es el caso del murciélago, hasta la de ser órganos alargados en forma de pera o de piña (de donde recibió su nombre este órgano), como la glándula pineal de cobayo, la del conejo o la de los humanos (figura 1). Los roedores como el hámster y la rata, poseen una glándula pineal localizada subyacente al seno venoso longitudinal

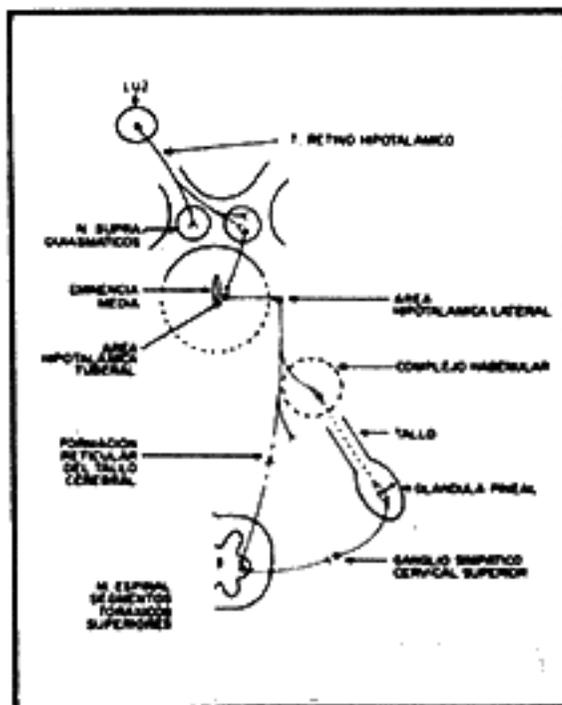


Figura 2. La información relacionada con la cantidad de luz ambiental, es recibida en la glándula pineal de las aves y de los mamíferos, a través de un circuito neural, en el que intervienen la retina, el hipotálamo, el tallo cerebral, la médula espinal y el sistema simpático cervical; incluyendo a los ganglios cervicales superiores y a los nervios coronarios. Este sistema modula, de una manera aún no del todo comprendida, la secreción de los productos de la glándula pineal.

medio y unida, mediante un delgado tallo a una pineal profunda que se localiza entre las comisuras habenular y posterior, y representa de un 3 al 10% del total del tejido pineal en el hámster y del 0.5 al 2.5% en el de la rata. El tallo de la glándula está integrado por fibras nerviosas, tanto mielinizadas como no mielinizadas, tejido conectivo y vasos sanguíneos.

En las aves y en los mamíferos, la información sobre las condiciones ambientales de la luz y oscuridad, las recibe la glándula pineal a través de una intervención simpática. Para ello, depende de los ojos laterales y de una vía polisináptica que se inicia en la capa de células ganglionares de la retina (figura 2). Desde la retina, los axones se dirigen hacia el hipotálamo conformando el así llamado tracto retinohipotalámico, para establecer contacto sináptico con las neuronas de los núcleos supraquiasmáticos, para dirigirse hacia el hipotálamo lateral, donde se originan las fibras que inervan a las neuronas vegetativas de las astas laterales de la médula espinal cervical. Éste es el sitio de origen de las fibras preganglionares simpáticas del ganglio cervical superior. A partir del ganglio, surgen los nervios coronarios, los cuales constituyen las fibras simpáticas que inervan tanto a los vasos sanguíneos como a los pinealocitos de la glándula pineal.

En múltiples experimentos se mostró que el neurotransmisor final en la glándula pineal de esta vía simpática, es la noradrenalina.

En el caso de la glándula pineal, la transducción de la información neural en factores químicos está bien documentada. En este proceso está involucrada la activación de la adenilciclase provocada por la unión de la noradrenalina a un receptor β -adrenérgico, localizada en la membrana de los pinealocitos. Tal efecto incrementa los niveles AMPc y la síntesis de proteínas. No sólo la estimulación fótica provoca cambios en la frecuencia de descarga de los pinealocitos; también existen otros tipos de factores ambientales capaces de afectar tal actividad. Por ejemplo, hay experimentos electrofisiológicos, realizados en pichones que muestran que los pinealocitos presentan cambios en las propiedades eléctricas de su membrana, en respuesta a modificaciones en la orientación del campo magnético de la tierra.

Como resultado de las alteraciones en las propiedades eléctricas de la membrana de los pinealocitos, éstos modifican además de su metabolismo, la síntesis y liberación de sustancias de secreción.

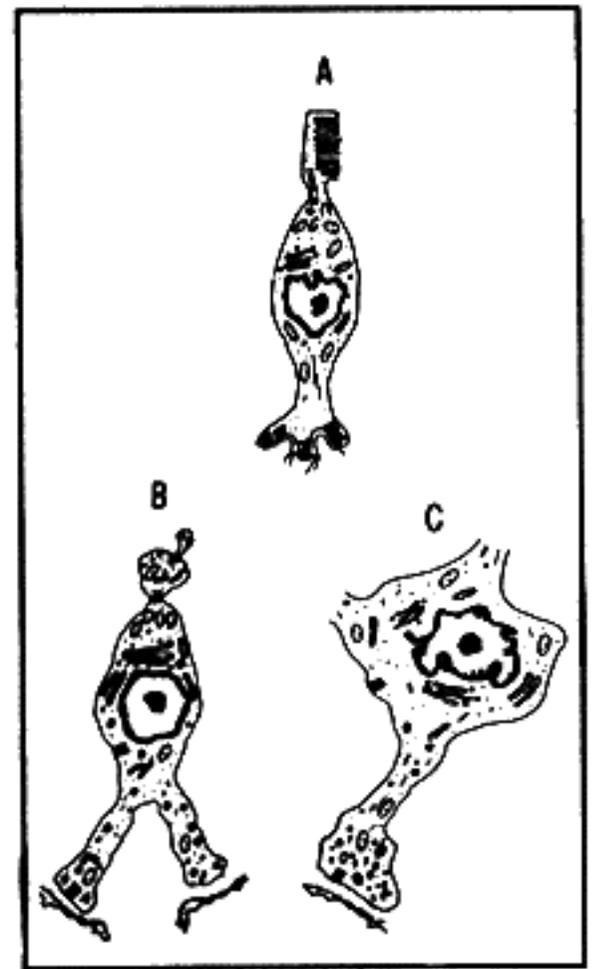


Figura 3. Los elementos celulares de la glándula pineal han sufrido también una importante transformación durante la evolución. Las células que componen la glándula pineal de reptiles (A), presentan características muy similares a las células receptoras de la retina. En cambio, los pinealocitos de los mamíferos (C), muestran peculiaridades típicas de las células secretoras. En las aves, las células de esta glándula (B) poseen características intermedias entre ambos tipos celulares.

Las células de la pineal de los humanos se organizan en lóbulos, separados por tabiques de tejido conectivo, los cuales forman septos completos o incompletos de diferente tamaño y grosor. Aproximadamente el 75% del parénquima de la glándula pineal corresponde a las células, de las cuales las principales son los pinealocitos. Estas células poseen abundante citoplasma con varias prolongaciones (figura 3). También en la glándula pineal se encuentran linfocitos, células plasmáticas, macrófagos, melanóforos, fibroblastos, fibrocitos, melanocitos, neuroblastos y neuronas. Estas últimas sólo se han encontrado en la glándula pineal de animales como los monos y el hurón. Una característica de la glándula pineal de los mamíferos es su abundante flujo sanguíneo, el cual es únicamente superado en proporción a su peso, por el que reciben los riñones.

En los humanos, la glándula pineal muestra un máximo desarrollo entre los 5 y los 7 años de edad y poco antes de la pubertad ocurre un reemplazo de pinealocitos por tejido de sostén. Además, aparecen calcificaciones durante la segunda década de la vida que se incrementan con la edad, aunque muestran variaciones importantes en las diferentes etapas de la vida. La aparición de concreciones calcá-

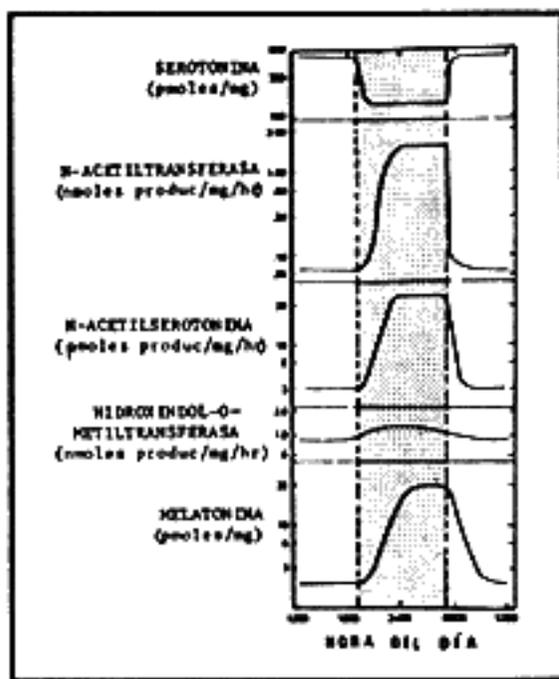


Figura 4. Uno de los distintivos que caracterizan a la pineal como una glándula única, es su capacidad de producir y secretar hormonas de una manera sincronizada con el fotoperiodo. Por ejemplo, en el caso de la melatonina en la rata, los niveles de este producto indólico, así como de su precursor inmediato, la N-acetilserotonina, y de las enzimas implicadas en su secreción, la n-acetiltransferasa y la hidroxindol-O-metiltransferasa, se encuentran a su máxima concentración durante la escotofase. Por el contrario, como consecuencia de esta síntesis, los niveles de serotonina, disminuyen durante esta fase del fotoperiodo en la glándula pineal.

reas en el parénquima de la glándula pineal, se ha esgrimido como una prueba de que este órgano se atrofia conforme aumenta la edad. En realidad, tales calcificaciones no constituyen un signo de degeneración, sino que son parte de un proceso funcional de la glándula.

Tales calcificaciones se observan en las glándulas pineales de roedores, equinos y humanos y están formadas por una matriz orgánica compuesta de carbohidratos y proteínas ricas en indoles. Sobre esta matriz orgánica se depositan minerales que contienen calcio y fósforo. Estas concreciones calcáreas dependen de la inervación simpática, puesto que la gangliectomía cervical superior, al disminuir el tono adrenérgico, origina una reducción en la formación de estos depósitos calcáreos. La administración de indoles ocasiona un efecto similar.

Las funciones reguladoras ejercidas por la glándula pineal son mediadas por sustancias químicas, cuya producción y liberación están fuertemente asociadas a los esquemas de iluminación prevalecientes, sobre todo en aquellas especies que poseen una reproducción estacional. A través de estos productos, la glándula pineal influye en la función de otros órganos de secreción interna, al modificar la producción y secreción de factores hipotálamicos, como primera acción, aunque probablemente las hormonas de la pineal

también ejerzan acciones específicas a lo largo de los ejes hipotálamo-hipófisis-glándula blanco.

Estructuralmente los productos de secreción de la glándula pineal son tanto aminas como polipéptidos. Entre las hormonas pineales se encuentran indolaminas, como la melatonina (n-cetil-5-metoxitriptamina), y el 5-metoxitriptofol, que en realidad son las dos más estudiadas. Péptidos como la arginina-vasotocina, el péptido vasoactivo intestinal, la hormona estimulante de los melanocitos y el tripéptido treonil-seril-lisina, entre otros, son también producidos y almacenados por los pinealocitos. Todos estos compuestos se sintetizan y se liberan de acuerdo a un patrón cíclico fotoperiódico. Por ejemplo, en el caso de la melatonina, esta hormona alcanza sus niveles sanguíneos más altos durante la fase de oscuridad (de 3:00 a 5:00 a.m. en el humano) y los menores durante la fase de luz (figura 4). La dependencia fotoperiódica de este ritmo, se pone de manifiesto cuando se muestra que al aplicar un pulso de luz durante la fase de oscuridad, se bloquea la producción y liberación de los indoles de la glándula pineal.

El ritmo circadiano de secreción de melatonina está bajo el control de las señales que emanan del núcleo supraquiasmático. A su vez, la actividad de este núcleo está regulada por el fotoperiodo. De esta forma, la glándula pineal de los mamíferos genera una señal diaria a través de la secreción de melatonina que puede ser alterada, en su fase y amplitud, por la cantidad de luz. Una señal con estas características y que es modulada por un factor ambiental, tiene el potencial para sincronizar funciones en las que la coordinación cíclica es crucial. Por ejemplo, en animales como los reptiles, la melatonina ejerce acciones, entre otras cosas sobre la pigmentación de la piel y la actividad locomotora, además en la termorregulación y en los ritmos de sueño y vigilia. Su papel consiste en sincronizar este tipo de actividades con el tiempo fotoperiódico del ambiente.

Una de las acciones más estudiadas de la glándula pineal, es su efecto antigonadotrópico, el cual posee mayor relevancia en animales con reproducción estacional. En animales como el hámster, durante los meses de otoño e invierno se presenta una regresión gonadal la cual provoca la desaparición de la conducta sexual. Tal efecto puede ser prevenido o revertido por la pinealectomía o incluso puede ser simulado, independientemente de la estación, por la administración diaria de extractos de glándula pineal. También al co-

locar al animal en condiciones ambientales con periodos cortos de iluminación (menos de 12 horas de luz) se provocará la misma regresión gonadal. Por el contrario, en los meses de primavera y verano, cuando la cantidad de iluminación ambiental es mayor, las gónadas de estos animales se encuentran en plenitud fisiológica y es posible que la reproducción se lleve a cabo. Es en este momento cuando la cantidad de productos antigonadotrópicos pineales se encuentran en su mínima concentración. Los resultados de estos estudios indican que la luz ejerce un efecto inhibitorio sobre la producción de los factores antigonadotrópicos de la glándula pineal.

En el caso de los humanos, también existen datos sugerentes de una acción antigonadotrópica de la glándula pineal. Desde 1898 se mostró la existencia de una relación entre la presencia de tumores en la glándula pineal y el desarrollo precoz de la pubertad. De hecho, estos estudios condujeron a varios autores a expresar la sugerencia de que la pineal normalmente produce una sustancia que inhibe la función reproductora. Entonces, los tumores de la glándula pineal la destruyen (y a esta sustancia), provocando el desarrollo de una pubertad prematura.

Aunque esta suposición no es aún del todo clara, existen datos recientes que apoyan la existencia de una acción antigonadotrópica de la pineal en humanos. Por ejemplo, los niveles séricos de la melatonina, la principal hormona de la pineal, varían durante el ciclo menstrual. Los valores más altos ocurren durante las fases menstrual y premenstrual y los más bajos se presentan durante la fase ovulatoria,



cuando las concentraciones de la hormona luteinizante son más altas. Estos datos indican que los niveles reducidos de melatonina a nivel de la mitad del ciclo menstrual pueden ser un factor permisivo para que ocurra un incremento importante de hormona luteinizante y como consecuencia, la ovulación.

También durante los primeros 3 a 4 meses de embarazo, los niveles de melatonina se encuentran elevados, reduciéndose significativamente su concentración en los últimos meses del mismo. Las acciones ejercidas por la pineal en el área endocrinológica no se limitan a las gónadas. Así, muchos de los indoles de la glándula pineal inducen a una reducción importante en la síntesis y liberación de hormonas tiroideas, suprarrenales y de crecimiento. Tales acciones le imprimen un papel importante dentro de los procesos de hibernación que ocurren en muchos animales.

Sin embargo, los efectos de los productos de la glándula pineal, no se restringen a la esfera endocrinológica. La administración de melatonina a humanos sanos, induce efectos psicotrónicos y sueño, con un patrón muy similar al fisiológico. Esta sustancia posee efectos sedantes muy pronunciados; su administración a sujetos epilépticos induce una reducción importante en la frecuencia e intensidad de las crisis convulsivas.

Recientemente se ha asociado a la glándula pineal con varios cuadros de desórdenes psiquiátricos. La administración de melatonina en pacientes con depresión endógena, sobre todo aquella que se acompaña de melancolía, provoca una intensificación de este proceso patológico. Además de que también algunas formas de depresión endógena, y de presentación

estacional, suelen reducirse en forma significativa con la fototerapia.

Aunque muchas de las acciones inducidas por extractos de la pineal, sólo se observan después de administrar dosis farmacológicas, es probable que en condiciones fisiológicas, la glándula pineal sea parte de un sistema homeostático necesario para mantener en equilibrio la conducta emotiva del individuo.

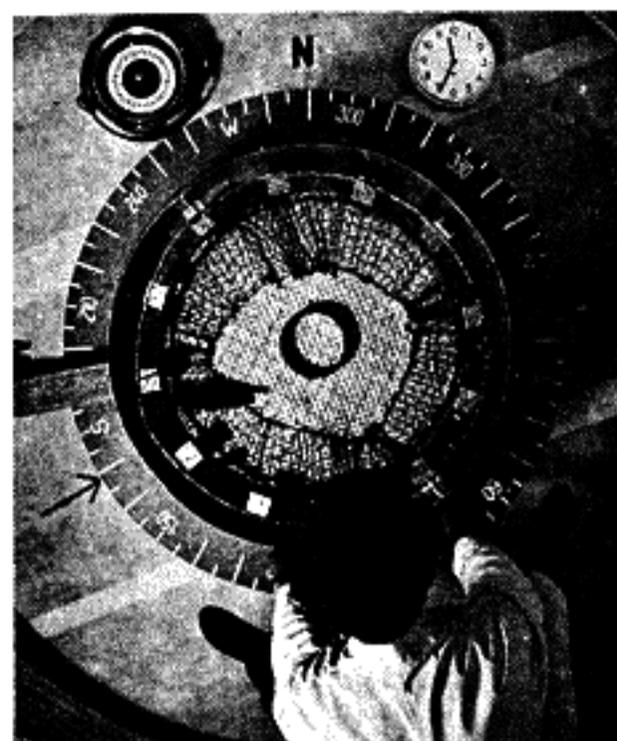
El considerar a la glándula pineal como un órgano vestigial, como fue divulgado hasta hace algún tiempo, es un grave error. Actualmente y debido a su importante influencia en muchas de los procesos fisiológicos, esta glándula es considerada uno de los órganos más relevantes de los mamíferos. Los datos obtenidos de estos estudios sugieren que la glándula pineal es un órgano que forma parte de un sistema de regulación foto-neuroendócrino circadiano, el cual posee la función de coordinar y poner en fase los diversos sistemas del organismo, por lo que a esta glándula se le considera como un regulador de reguladores.

Así pues, durante el cambio evolutivo en que la glándula pineal pasó de ser un órgano directamente fotosensible a uno con fotorrecepción indirecta, un gran número de procesos y funciones rítmicos se hicieron más evidentes. Estos hechos sugieren que la glándula pineal posee un papel evolutivo más importante del que se ha creído hasta ahora, y que, lejos de ser un órgano atrofico, se mantiene activo durante toda la vida de los individuos, coordinando las funciones de éstos con los ritmos de su entorno.

Así, los seres vivos disponen de estructuras que los mantienen en contacto con el mundo que los rodea y del cual son parte. Al igual que la Luna, la luz y las mareas crecen y menguan, los bosques y praderas florecen y marchitan. De esta forma nuestro organismo, gracias a la existencia de mecanismos que nos permiten interactuar con el medio ambiente, vibra y palpita al compás de las rítmicas cadencias de las armonías del cosmos, reflejando en sus funciones los cambios que ocurren en el mundo. □

BIBLIOGRAFÍA

- Anton-tay F. Melatonin: effects on brain function. *Adv. Biochem. Psychopharmacol.* 11: 315. 1974.
- Arendt J. Mammalian pineal rhythms. *Pineal Res. Rev.* 3: 161-213. 1895.
- Cardinali D.P. Melatonin: a mammalian pineal hormone. *Endoc. Rev.* 2: 327-343. 1981.



- Doty E. The third eye. Superstition and reality. *Eur. Pin. Study Group.* 11: 3-18. 1984.
- Elliot J. Circadian rhythm and photoperiodic time measurement in mammals. *Fed. Proc.* 35: 2330-2340. 1981.
- Kappers A. Short history of pineal discovery and research. *Prog. Brain. Res.* 52: 3-22. 1979.
- Lieberman H.R. Behavior, sleep and melatonin. *J. Neural. Transm.* 21: 233-241. 1986.
- Moore R.Y. The innervation of the mammalian pineal gland. *Prog. Reprod. Biol.* 4: 1-29. 1978.
- Pang S.F. Melatonin concentrations in blood and pineal gland. *Pineal Res. Rev.* 3: 115-159. 1985.
- Reiter R.J.: The first, the second and the third pineal gland. *Neuroendocrinol. Lett.* 8: 1-4. 1986.
- Reyes-Vázquez C, B. Prieto-Gómez, L.D. Aldes y N. Dafny. The rat pineal exhibits two electrophysiological patterns of response to microiontophoretic norepinephrine application. *J. Pineal Res.* 3: 213-222. 1986.
- Tamarkin L, Baird C.J. y Almeida O.I.X. Melatonin: a coordinating signal for mammalian reproduction? *Science* 227: 714-720. 1985.
- Welsh M.G.: Pineal calcifications, structural and functional aspects. *Pineal Res. Rev.* 3: 47-68. 1985.
- Zenner C.: Theories of pineal function from classical antiquity to 1900: a history. *Pineal Res. Rev.* 3: 1-40. 1985.

