

Fertilidad masculina modulada por melatonina

Mireya Velázquez Paniagua*, Josafat Gutiérrez-Ruiz*, Bertha Prieto-Gómez*



Resumen

La melatonina en algunos países se usa desde hace mucho tiempo para reducir los síntomas de algunas enfermedades neuropsiquiátricas infantiles. En adultos se toma primordialmente para combatir problemas de trastornos del sueño. Por sus propiedades antioxidantes también ha sido utilizada como coadyuvante para contrarrestar algunos tipos de cáncer. Esta hormona es usada en cremas y bloqueadores solares para la piel que prometen el antienviejecimiento celular. Los efectos secundarios producidos por el uso prologado de la melatonina no están del todo claros. Con el propósito de conocer si el uso crónico de esta hormona altera la reproducción y los eventos que a ésta subyacen (como lo es la fertilidad), se propuso revisar la influencia que tiene sobre el eje reproductor de mamíferos masculinos, incluyendo al ser humano.

Palabras clave: melatonina, reproducción, masculina, mamíferos y fertilidad.

Male fertility regulated by melatonin Abstract

In some countries melatonin is chronically used to reduce the symptoms of certain neuropsychiatric diseases in chil-

dren. Adults consume it mainly to treat sleep disorders. Due to its antioxidant properties, it has also been used in the treatment of some types of cancer. This hormone is used in dermal creams and sunscreens, which promise an antiaging effect on cells. Side effects provoked by long-term use of melatonin are not completely clear. In order to know whether the chronic use of this hormone alters reproduction and the events underlying it, fertility for instance, a review of the influence that melatonin has on the reproductive axis of male mammals, including humans, was proposed.

Key words: melatonin, reproduction, male, mammals and fertility.

INTRODUCCIÓN

La melatonina es una hormona producida principalmente por la glándula pineal, sintetizada y secretada durante la escotofase. Esta hormona ha sido involucrada en múltiples funciones fisiológicas, entre las que se encuentra la regulación de ritmos biológicos, la regulación neuroinmunológica, la modulación del citoesqueleto y la función reproductiva. Además, se ha demostrado que tiene actividad antioxidante y tiene propiedades antiproliferativas.¹ Por esta última función, en el humano se ha usado en el tratamiento de cáncer de seno (es capaz

*Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, UNAM.

Tabla 1. Usos de la melatonina en la clínica

Patología	Población	Efecto	Uso basado en evidencia científica
Trastornos psiquiátricos, retardo mental, epilepsia, autismo ⁴³	Niños	Disminuye el tiempo de inicio de sueño y mayor duración del mismo	Grado B
Crisis convulsivas ⁴⁴	Niños	Disminuye la duración y frecuencia de las crisis	Grado C
Síndrome de la fase retardada del sueño ⁴⁵	Adultos-ancianos	Disminuye el tiempo de latencia del sueño	Grado B
Cáncer de seno o próstata ⁴⁶	Adultos	Efecto coadyuvante que estimula al sistema inmune	Grado B
Enfermedades neurodegenerativas: Alzheimer ⁴⁷	Ancianos	Mejora el sueño y suprime la agitación en estos pacientes	Grado C
Enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington ⁴⁸	Adultos-ancianos	Aumenta el sueño total, disminuye síntomas nocturnos	Grado C
Desfase horario (<i>jet lag</i>) ⁴⁹	Adultos-ancianos	Reduce los síntomas del <i>jet lag</i> y mejora la calidad de sueño	Grado A

de reducir la proliferación de células cancerosas de mama estrógeno-dependientes) y de cáncer de próstata.^{1,2}

Una de las propiedades más sobresalientes de este indol es su potencial antioxidante, la hormona atraviesa todas las membranas celulares, por lo que tiene la capacidad de capturar radicales libres directa e indirectamente en todos los compartimentos de la célula, con lo que se disminuye el estrés oxidativo celular. Esto la ha hecho parte de los componentes de cremas y bloqueadores solares que prometen protección y el antienvejecimiento de la piel.³

En países como México se usa terapéuticamente para el insomnio crónico, para contrarrestar los síntomas producidos por el *jet lag* en la tripulación de vuelos internacionales y en pacientes ciegos con trastornos del sueño. La prescripción médica es vía oral con tabletas de 1 a 3 mg. En ancianos es usada para disminuir el insomnio, uno de los síntomas que se presentan en Alzheimer y la enfermedad de Parkinson.^{4,5} En pediatría, en niños con discapacidad neurológica de entre 3 y 14 años de edad, la melatonina es prescrita para contrarrestar tras-

tornos del sueño.⁵ En cada uno de los usos terapéuticos se ha observado una mejoría paulatina, aunque los mismos autores de estos ensayos clínicos, proponen un mayor número de estudios controlados con la melatonina, como única variable, para confirmar si sus beneficios son significativos. Los efectos secundarios al uso de la melatonina que reportan estos pacientes son: fatiga, mareos, náusea, cefalea, y somnolencia.⁶ La **tabla 1** resume los usos clínicos que hasta ahora se le han dado a esta hormona.

En países como España, Francia e Inglaterra está prohibido el uso de la melatonina en la clínica debido a la falta investigación básica sobre sus efectos secundarios a largo plazo. Por esta razón es necesario profundizar sobre los efectos que esta hormona tiene en el proceso de la reproducción, y reflexionar sobre su uso en población con capacidad reproductiva.

Desde el siglo pasado la melatonina ha sido involucrada en la función reproductiva. En los mamíferos, dependiendo de la especie en estudio, se le ha propuesto como antigonadotrópica y progonadotrópica. En el humano existe controversia acerca de

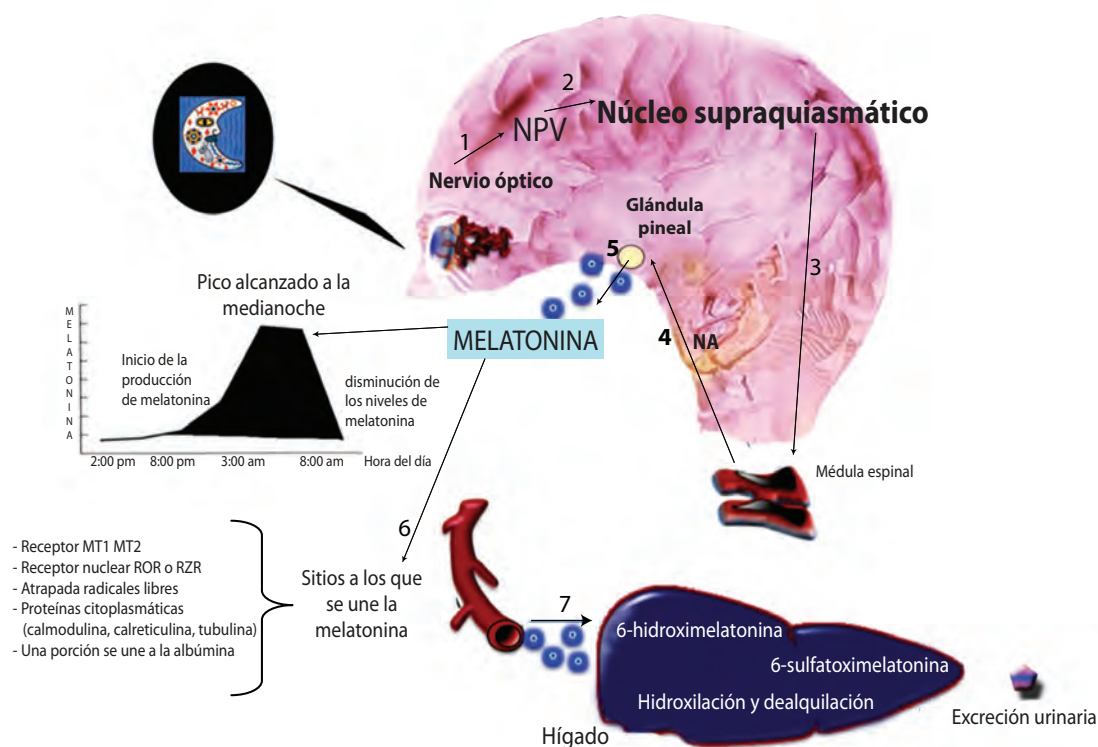


Figura 1. Vías nerviosas involucradas en el encendido de la señal para la síntesis de la melatonina (MEL) en la glándula pineal durante la escotofase (1-5). Durante la oscuridad se activan señales nerviosas que viajan a través del nervio óptico y llegan al núcleo paraventricular NPV (1), al núcleo supraquiasmático (2) y de ahí hasta la médula espinal (3), la cual a través de los ganglios cervicales superiores que terminan con el nervio conario (este último libera a la noradrenalina NA [5]), este neurotransmisor al unirse a sus receptores adrenérgicos desencadena la síntesis de la melatonina en el pinealocito. La gráfica a la derecha muestra el pico alcanzado de los niveles de melatonina en humano secretados por la glándula pineal durante la noche, el cual se encuentra alrededor de los 80 pg/ml. Una vez liberada la melatonina al plasma, ésta es capaz de unirse a diferentes sitios blancos (6). La melatonina es metabolizada en el hígado y su metabolito es excretado en orina (7-9).

En países como España, Francia e Inglaterra está prohibido el uso de la melatonina en la clínica debido a la falta investigación básica sobre sus efectos secundarios a largo plazo.

sus efectos sobre la actividad reproductiva. En consideración a los escasos resultados de las investigaciones en este campo, nuestro propósito es revisar los efectos producidos por la melatonina exógena sobre la reproducción masculina de mamíferos para evaluar los efectos colaterales que pudiera tener su uso crónico en el proceso reproductivo de algunas especies de mamíferos masculinos y en el hombre.

Síntesis y metabolismo de la melatonina

La melatonina (N-acetyl-5-metoxitriptamina) es una hormona lipofílica sintetizada y liberada tanto por la glándula pineal como por otros sitios extrapinea-

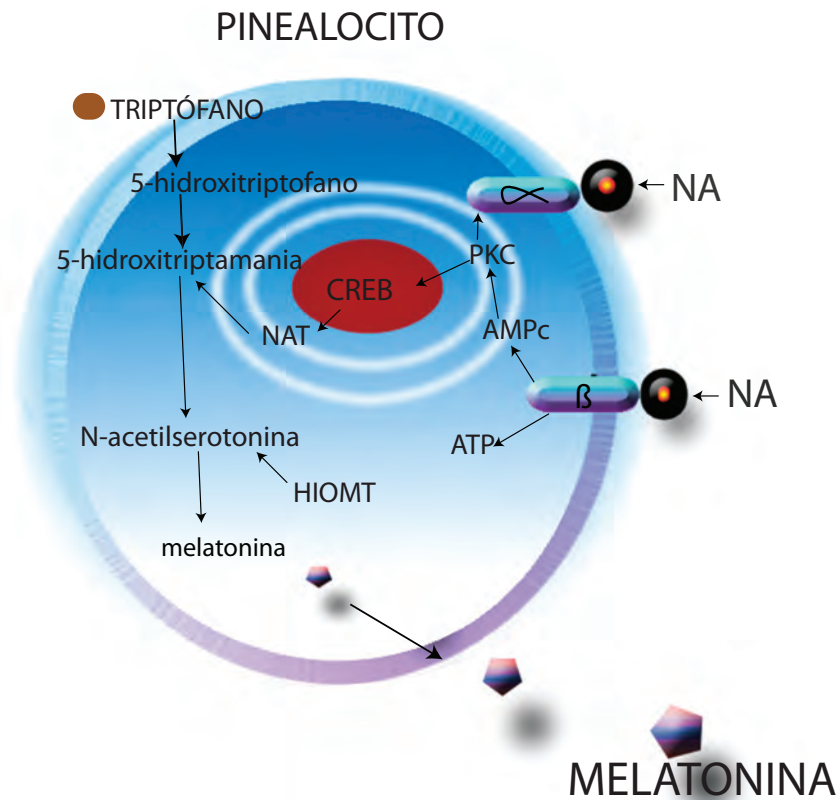


Figura 2. Se muestra la síntesis de la melatonina en el pinealocito una vez que se une la noradrenalina a sus receptores α , β . Esta unión provoca la síntesis de cAMP y la activación de la enzima proteína quinasa C (PKC), la cual induce una serie de fosforilación de proteínas para promover la transcripción del gen CREB. La traducción de este gen a proteína produce la enzima limitante de la síntesis de la melatonina, la N-acetiltransferasa. Finalmente, la N-acetilserotonina es transformada a melatonina a través de la enzima hidroxiltransferasa.

les.⁷ En el cerebro, el mayor aporte de melatonina es proporcionado por la glándula pineal, en este sitio su síntesis y liberación depende de los ciclos luz-oscuridad, y se obtiene el pico máximo de la 1:00 a las 3:00 de la mañana, de acuerdo con la especie (**figura 1**).

Una vez iniciada la fase de oscuridad, esta información es transmitida por el nervio óptico al núcleo paraventricular, al núcleo supraquiasmático y a la médula espinal, de donde emergen los nervios del ganglio cervical superior que alcanzan a la glándula pineal a través del nervio conario (**figura 1**). Finalmente, las terminales nerviosas del nervio conario, liberan noradrenalina (NA), que al unirse a sus receptores α - β -adrenérgicos en el pinealocito ac-

tivan una cascada de señalización que promueve la síntesis de la N-acetiltransferasa (NAT), la enzima limitante de la síntesis de melatonina.⁷

La síntesis de melatonina en el pinealocito requiere de triptófano, como sustrato, que es transformado a serotonina gracias a una serie de reacciones enzimáticas. La serotonina en presencia de la enzima hidroxindol-O-metiltransferasa (HIOMT) es transformada a melatonina. En la **figura 2** se muestra la síntesis de la melatonina dependiente de la vía noradrenérgica, así como las enzimas involucradas en ésta.⁸ Una vez liberada la hormona al líquido extracelular se une a albúmina (proteína transportadora) o a sus sitios blancos (**figura 1**). La vida media de la melatonina es aproximadamente

También en las células epiteliales del epidídimo de rata se han encontrado sitios de unión de alta afinidad para los receptores MT1 y MT2. Estos hallazgos sugieren que la melatonina podría estar involucrada en alguno o algunos de los eventos de maduración, transporte y almacenamiento de los espermatozoides.

de 25 a 35 minutos y su concentración en plasma está en el orden de los picogramos. La melatonina es metabolizada por el hígado a través de una serie de reacciones enzimáticas que involucran a la P_{450} y a diferentes subformas de enzimas (CYP1A2, CYP1A1 y CYP1B1), las cuales catalizan hidroxilación y dealquilación. El metabolito derivado de estas reacciones es la 6-hidroximelatonina, que por una reacción de conjugación es transformada a 6-sulfatoximelatonina, este metabolito es excretado por la orina⁹ (figura 1).

Receptores de melatonina asociados al eje reproductivo en mamíferos

La melatonina es una hormona muy lipofílica, atraviesa cualquier membrana biológica. En mamíferos se han descrito 2 receptores membranales, el MT1 (alta afinidad) y el MT2 (baja afinidad). La figura 2 muestra los receptores a la melatonina en mamíferos del sexo masculino localizados en órganos, tejidos y células involucradas en la función reproductora.⁷ También se resumen las principales señales de transducción derivadas de la unión de melatonina a su receptor membranal. Los receptores MT1 y MT2 son de 7 dominios transmembranales y están acoplados a proteínas Gi, por lo que su estimulación inhibe la formación de monofosfato de adenosina cíclico (cAMP). El receptor MT1 se acopla a diversas proteínas G (G_{i2} , G_{i3} , G_{aq} , G_{as} , G_{az} y G_{a16}), lo que provoca una diversidad de respuestas fisiológicas inhibitorias principalmente, por ejemplo, la disminución del cAMP, que origina la

disminución de la proteína kinasa A (PKA) y de la fosforilación de CREB. Los receptores MT1 se acoplan también a canales de K^+ activados por Ca^{2+} y a canales de K^+ activados por proteína G.¹⁰ Los receptores MT2 tienen una distribución más restringida, se han descrito en retina, próstata y epidídimo de rata. Funcionalmente se les ha involucrado en la fisiología de la retina y en la modulación de la amplitud de los ritmos circadianos.¹¹ Los MT2 están acoplados a la inhibición de la cascada del cAMP, son capaces de estimular a la proteína Gq, lo que induce la hidrólisis de fosfatidilinositol. Sin embargo, difieren de los MT1 en que su activación produce una disminución de monofosfato de guanosina cíclico (cGMP).¹⁰

Otro receptor detectado para este indol ha sido localizado en el núcleo y pertenece a la superfamilia RZR/ROR, correspondiente a los receptores huérfanos. Una vez que la melatonina se une a estos receptores es capaz de regular la transcripción de varios genes, por ejemplo, el que codifica para la superóxidodismutasa, una enzima antioxidante,⁷ hasta la fecha se desconoce si estos receptores están involucrados en la regulación de genes que participan en los procesos de reproducción. Existe un solo reporte que demuestra una disminución en la producción celular epitelial por la activación de los receptores nucleares en el epidídimo de la rata.¹²

Efectos de la melatonina sobre el eje hipotálamo-hipófisis-gónadas

Los estudios de la melatonina sobre este eje reproductivo se han realizado principalmente en roedores. En el hipotálamo de la rata Wistar, la melatonina es capaz de inhibir la liberación de la hormona liberadora de gonadotropinas (Gn-RH) como consecuencia de hiperpolarizar a las neuronas Gn-RH-érgicas en el hipotálamo anterior, con lo que se inhibe la secreción pulsátil de dichas neuronas.¹³ Otros autores reportan que los implantes de melatonina en el hipotálamo inhiben la secreción de gonadotropinas y la actividad gonadal de roedores.¹³

Recientemente se ha descrito un nuevo sistema de neurotransmisión aferente a las neuronas Gn-RH-érgicas denominado sistema kisspeptinas/KiSS-1R.

Tabla 2. Receptores de la melatonina detectados en tejidos reproductivos masculinos de algunas especies de mamíferos

Especies	Órgano/tejido/célula	Receptor	Efecto
Humano, oveja, rata, ratón, hámster, mono ²⁶	Hipotálamo	MT1 asociado a proteína Gi	Disminución de AMPc–regula la expresión del gen Gn-RH y su liberación
Rata ³⁰	Hipófisis	MT1 asociado a proteína Gi	Inhibición de canales de calcio–disminución de la liberación de LH y FSH
Hámster, ¹⁶ rata ²⁶	Testículo (células de Leydig)	MT1 asociado a proteína Gi	Disminución de AMPc–disminución de testosterona
Rata ¹²	Epidídimo	MT1, MT2 y receptores nucleares a melatonina	Disminución de AMPc–alteran la proliferación celular epitelial
Humano, ^{11,19} rata ¹¹	Próstata	MT1, MT2	Inhibe el crecimiento celular epitelial de la próstata
Hamster, ²⁰ toro, ³⁰ humano ³⁴	Espermatozoides	MT1	Altera la hiperactivación del espermatozoide Inhibición de canales de calcio–reduce la motilidad espermática

AMPc: *adenosine monophosphate cyclic* 'adenosinmonofosfato cíclico'; FSH: *follicle-stimulating hormone* 'hormona foliculoestimulante o folitropina'; Gn-RH: *gonadotropin-releasing hormone* 'hormona liberadora de gonadotropinas'; LH: *luteinizing hormone* 'hormona luteinizante o lutoestimulante'

Las kisspeptinas son moléculas reguladoras de las neuronas secretoras de la Gn-RH, que participan como regulador positivo en el inicio de la pubertad y en el funcionamiento normal del eje reproductivo.^{14,15} Científicos franceses han publicado que la aplicación de la melatonina, induce una inhibición de la expresión del gen *Kiss-I*, con lo que regula la reproducción del hámster siberiano.¹⁶ Estos datos sugieren un mecanismo indirecto de la melatonina sobre la regulación de la reproducción, controlando la transcripción del gen que codifica kisspeptinas a nivel hipotalámico, y de esta manera inhibiendo la secreción de Gn-RH. Aunque este mecanismo sólo ha sido descrito para el hámster, no se descarta la posibilidad de que esté presente en otros mamíferos.

En la hipófisis la melatonina inhibe la liberación y síntesis de hormonas gonadotrópicas: hormona luteinizante (LH) y hormona folículo estimulante (FSH).³⁰ El mecanismo de acción propuesto por Vanecek y cols. en gonadotropos de neonatos *in vitro* implica que el incremento de calcio y la despolarización

de los gonadotropos inducido por Gn-RH son bloqueados en presencia de la melatonina. La unión de la melatonina a los receptores membranales MT1 en los gonadotropos activa proteínas Gi, las cuales disminuyen la concentración cAMP, y detienen las cascadas de transducción hormonal dependientes de esta molécula, lo que tiene como consecuencia la inhibición de la síntesis y la liberación de LH Y FSH¹⁰ (tabla 1).

En el aparato reproductor masculino se han localizado sitios de unión a la melatonina por autoradiografía.¹⁶ Estos reportes sugieren una influencia directa de la melatonina sobre las gonadas masculinas, y se propone a esta hormona como capaz de modular la morfología de los túbulos seminíferos,¹⁷ la esteroidogénesis y la producción de cAMP y del cGMP; las células Leydig son el principal blanco de acción de la melatonina.¹⁸ En las células de Leydig de rata, la melatonina inhibe la secreción de testosterona.¹⁶ También se han identificado receptores de melatonina en el epidídimo,¹² la próstata,^{1,19} y sobre los mismos espermatozoides.²⁰

En países como México la melatonina se usa terapéuticamente para insomnio crónico, para contrarrestar los síntomas producidos por el *jet lag* en la tripulación de vuelos internacionales y en pacientes ciegos con trastornos del sueño.

En el humano,²¹ el toro²² y la rata,²³ se ha mostrado *in vitro* que la presencia de melatonina induce un enlentecimiento en la movilidad de los espermatozoides en una forma dosisdependiente.²¹

También en las células epiteliales del epidídimo de rata se han encontrado sitios de unión de alta afinidad para los receptores MT1 y MT2.^{24,25} Estos hallazgos sugieren que la melatonina podría estar involucrada en alguno o algunos de los eventos de maduración, transporte y almacenamiento de los espermatozoides. El adecuado funcionamiento de estos factores, es determinante para la capacidad reproductiva masculina y por ende para la perpetuación de la especie.

Influencia de la melatonina en la reproducción de mamíferos masculinos

La melatonina se postuló a finales del siglo pasado como una sustancia principalmente antigonadotrópica, que su influencia en todos los niveles del eje reproductivo hipotálamo-hipófisis-gónadas.^{26,27} En las especies de reproducción estacional (hámster, oveja, cabra, entre otros) se alternan periodos de días cortos-noches largas (anestro, sin actividad sexual) y periodos de días largos-noches cortas (estro, con actividad sexual). En estos animales el apareamiento se presenta en primavera y verano, periodos en los cuales hay abundancia de alimento para la sobrevivencia de los neonatos y se vuelven infértiles durante el invierno, en donde las condiciones son adversas para subsistir. En estos animales, la melatonina actúa como una señal intrínseca asociada a la reproducción estacional, se encuen-

tran niveles plasmáticos elevados de melatonina durante el anestro, periodo del año en el que los machos presentan una regresión testicular.²⁸ Por ello se ha propuesto a la melatonina como un contraceptivo natural de las especies estacionales.²⁹ Hay reportes donde la administración exógena de la melatonina tiene tanto efectos antigonadotrópicos, como es el caso del hámster siberiano, como progonadotrópicos, en el caso de la oveja.³⁰

En el caso de la rata, especie con reproducción no estacional,³¹ se han encontrado para la melatonina efectos antigonadotrópicos y progonadotrópicos, estos resultados parecen estar sujetos a la sensibilidad de cada especie, a la dosis y al tiempo de administración.³²

El papel de la melatonina en la reproducción en el humano y en la rata macho

En el humano la observación clínica de los efectos producidos por los tumores de la pineal y su relación con el desarrollo sexual, propició la primera conexión entre la pineal y la función reproductiva.

Se ha sugerido una relación causal entre el inicio de la pubertad y la disminución de la producción de la melatonina. En casos de pubertad precoz se han medido bajos niveles plasmáticos de melatonina, mientras que en hombres con hipogonadismo primario o infertilidad asociada a oligospermia o azospermia se han hallado niveles altos de esta hormona. La administración de melatonina en hombres sanos suprime los niveles de LH, y estudios *in Vitro* han mostrado que la motilidad del espermatozoide de semen normal es inhibida en presencia de la melatonina.³³

En general, por los resultados de estos estudios se ha sugerido que la melatonina podría ser candidata para ser considerada como un contraceptivo masculino. Sin embargo, a la fecha la relación entre la melatonina y la fisiología reproductiva en humanos permanece en controversia.³³

Efectos de la melatonina sobre la fertilidad masculina en el humano y en la rata

Se han reportado altos niveles de melatonina en hombres que tienen alteraciones de la fertilidad, quienes presentan oligospermia (secreción escasa

de semen) y azoospermia (ausencia de espermatozoides en semen).³⁴ La administración crónica de melatonina en humanos sanos mostró que ésta es capaz de disminuir el número de espermatozoides y su movilidad. Un estudio realizado a 8 hombres sanos tratados diariamente con melatonina (3 mg) durante 6 meses, dio como resultado que al menos 2 de ellos presentaron una disminución en la cuenta espermática y en la movilidad del espermatozoide. Seis meses después de retirado el tratamiento uno de ellos recuperó el nivel normal de espermatozoides y la movilidad de los mismos, mientras que el otro no logró volver a niveles normales, ninguna de las 2 variables fue afectada por este indol.³⁵ Los autores discuten que los efectos adversos de la melatonina sobre la calidad del espermatozoide podrían deberse a una alteración en las concentraciones esteroidales de las gónadas, ya que los 2 hombres afectados por melatonina tenían un incremento en los niveles de estrógenos. El incremento de estrógenos ha sido encontrado también en hombres infértiles.

Aunque la muestra de este estudio es pequeña (8 sujetos, de los cuales sólo 2 fueron afectados por la aplicación crónica de melatonina), cabe la reflexión sobre qué está sucediendo con los millones de personas que actualmente usan melatonina durante periodos prolongados por razones terapéuticas.

En la rata macho Wistar se demostró que la aplicación crónica de melatonina reduce el número de espermatozoides en los túbulos seminíferos.¹⁷ Las investigaciones actuales están en vías de responder si esta reducción en la concentración de los espermatozoides podría afectar de manera significativa la capacidad reproductiva en los machos de esta especie.

Efectos de la melatonina sobre la conducta sexual masculina en humano y rata

En el hombre se ha descrito una deficiente producción de melatonina relacionada a la actividad sexual alterada, particularmente en impotencia psicógena.³⁶ A pesar de no existir estudios clínicos controlados al respecto, individuos que toman melatonina por problemas de insomnio proclaman tener un incremento de la libido. En estos reportes

Esta hormona ha sido involucrada en múltiples funciones fisiológicas, entre las que se encuentra la regulación de ritmos biológicos, la regulación neuroinmunológica, la modulación del citoesqueleto y la función reproductiva.

anecdóticos, los hombres tratados con melatonina describen tener sueños eróticos recurrentes y muy vividos. Médicos argentinos mencionan que han notado mejoras en la actividad sexual de varones con problemas de erección o de disminución del deseo sexual.^{37, 38}

La rata es una de las especies con semejanzas fisiológicas en la función sexual con respecto al hombre, se ha propuesto tomarla como modelo de estudio para elucidar los mecanismos que subyacen al funcionamiento copulatorio, a la génesis de la libido y la potencia sexual en el ser humano.³⁹

En la rata la respuesta de la conducta sexual está sujeta a la dosis y tiempo de administración de la melatonina.

Existen datos que muestran que la melatonina exógena induce una disminución de la testosterona en la células de Leydig,⁴⁰ vía modulación de receptor membranaral MT1.²⁶ Estos datos coinciden con los de autores que reportan que la administración crónica de dosis mayores a 1 mg/kg de melatonina inhiben la conducta sexual en ratas macho Wistar.^{41,42}

Sin embargo, experimentos en ratas macho con dosis agudas y crónicas de melatonina (10, 50, 100 µg/kg) muestran que ésta es capaz de facilitar la conducta sexual y aumentar el número de eyaculaciones con menos montas e intromisiones.

Además, se ha reportado que estas mismas dosis facilitan la conducta sexual en ratas impotentes, y que la hormona es capaz de restaurar la conducta sexual.³⁶

Se ha propuesto la posibilidad de que la melatonina tenga un efecto antagonista sobre el re-

En países como México la melatonina se usa terapéuticamente para insomnio crónico, para contrarrestar los síntomas producidos por el jet lag en la tripulación de vuelos internacionales y en pacientes ciegos con trastornos del sueño.

ceptor serotoninérgico 5-HT_{2A}, involucrado en la disminución de la conducta sexual.³⁹

Aunque los resultados en roedores no se pueden trasladar al humano, no se descarta la posibilidad de que la melatonina esté influyendo a este nivel.

Al parecer estos efectos bimodales de la hormona podrían deberse, por un lado a la estimulación de distintas áreas cerebrales asociadas a la libido, y por el otro, la respuesta de la conducta sexual esta subordinada a las concentraciones de melatonina detectadas por esta área cerebral, lo que permite ya sea la facilitación o inhibición de la conducta sexual en la rata.

CONCLUSIÓN

Por décadas se ha reportado a la melatonina como una hormona con propiedades y atributos sustancialmente benéficos, aunque los efectos colaterales en humanos a nivel clínico no parecen ser tan relevantes. Consideramos que se requiere un estudio controlado y detallado de sus efectos exclusivamente sobre el eje reproductivo. Los datos tomados en cuenta en esta revisión muestran efectos antigonadales de la melatonina, reportados principalmente en roedores. Debido a que este indol se prescribe por largo tiempo para diversos trastornos en el ser humano, es imprescindible saber si su uso crónico está afectando otros sistemas, como es el caso del sistema reproductor. Aunque esta breve revisión, plantea más preguntas que respuestas, creemos que es de vital importancia realizar un mayor número de investigaciones básicas y clínicas en este campo, con la perspectiva de reconsiderar el uso terapéuti-

co que tiene esta hormona en la población infantil, adolescentes y en los adultos que están en edad reproductiva. ●

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tam CW, Chan KW, Liu VW, Pang B, Yao KM, Shiu SY. Melatonin as a negative mutagenic hormonal regulator of human prostate epithelial cell growth: potential mechanisms and clinical significance. *J Pineal Res.* 2008;45:403-12.
2. Girgert R, Hanf V, Emons G, Gründker C. Membrane-bound melatonin receptor MT1 down-regulates estrogen responsive genes in breast cancer cells. *J Pineal Res.* 2009;47:23-31.
3. Korkmaz A, Reiter RJ, Topal T, Manchester LC, Oter S, Tan DX. Melatonin: An Established Antioxidant Worthy of Use in Clinical Trials. *Mol Med.* 2009;15:43-50.
4. Reyes-Prieto BM, Velázquez-Paniagua M, Prieto-Gómez B. Melatonina y Neuropatologías. *Revista de la Facultad de Medicina.* 2009;52:105-9.
5. Cardinali DP. Melatonin. Physiology and clinical applications. *Vertex.* 2007;18:288-93.
6. Bueno AV, Bernardino OS, Mendoza FJ. Melatonin, Sleep, and Sleep Disorders. *Sleep Med Clin.* 2007;2:303-31.
7. Guerrero MJ, Carrillo-Vico A, y Lardone JP. La melatonina. *Investigación y Ciencia.* 2007;30-8.
8. Kobayashi H, Kromminga A, Dunlop TW, Tychsen B, Conrad F, Suzuki N, Memezawa A, Bettermann A, Aiba S, Carlberg C, Paus R A role of melatonin in neuroectodermal-mesodermal interactions: the hair follicle synthesizes melatonin and expresses functional melatonin receptors. *FASEB J.* 2005;19:1710-2.
9. Hardeland R. Melatonin, hormone of darkness and more: occurrence, control mechanisms, actions and bioactive metabolites. *Cell Mol Life Sci.* 2008 ;65:2001-18.
10. Pandi-Perumal SR, Trakht I, Srinivasan V, Spence DW, Maestroni GJ, Zisapel N, Cardinali DP. Physiological effects of melatonin: role of melatonin receptors and signal transduction pathways. *Prog Neurobiol.* 2008;85:335-53.
11. Tam CW, Chan KW, Liu VW, Pang B, Yao KM, Shiu SY. Melatonin as a negative mitogenic hormonal regulator of human prostate epithelial cell growth: potential mechanisms and clinical significance. *J Pineal Res.* 2008;45:403-12.
12. Shiu SY, Li L, Siu SW, Xi SC, Fong SW, Pang SF. Biological Basis and Possible Physiological Implications of Melatonin Receptor-Mediated Signaling in the Rat Epididymis. *Biol Signals Recept.* 2000;9:172-87.
13. Velázquez Paniagua M. Modulación de la excitabilidad del hipotálamo anterior por la administración de melatonina en la rata. 2001; Facultad de Ciencias-UNAM. (tesis de maestría).
14. Revel FG, Ansel L, Klosien P, Saboureaux M, Pévet P, Mikkelsen JD, Simonneaux V. Kisspeptin: a key link to seasonal breeding. *Rev Endocr Metab Disord.* 2007;8:57-65.
15. Dungan HM, Clifton DK, Steiner RA. Minireview: kisspeptin neurons as central processors in the regulation of gona-

- dotropin-releasing hormone secretion. *Endocrinology*. 2006; 147:1154-8.
16. Frungieri MB, Mayerhofer A, Zitta K, Pignataro OP, Calandra RS, Gonzalez-Calvar SI. Direct effect of melatonin on Syrian hamster testes: melatonin subtype 1a receptors, inhibition of androgen production, and interaction with the local corticotropin-releasing hormone system. *Endocrinology*. 2005;146:1541-52.
17. Gutiérrez-Ruiz J, Granados-Canseco F, Martínez-Esparza C, Velázquez-Paniagua M, Prieto-Gómez. Chronic melatonin application modifies the cytoarchitecture of testis and decreases the sperm number in Wistar rat. *Pharmacologyonline*. 2006;3:422-7.
18. Yilmaz B, Kutlu S, Mogulkoç R, Canpolat S, Sandal S, Tarakçı B, Keleştimur H. Melatonin inhibits testosterone secretion by acting at hypothalamo-pituitary-gonadal axis in the rat. *Neuro Endocrinol Lett*. 2000;21:301-6.
19. Gilad E, Laudon M, Matzkin H, Zisapel N. Evidence for a local action of melatonin on the rat prostate. *J. Urol*. 1998; 159:1069-73.
20. Fujinoki M. Melatonin-enhanced hyperactivation of hamster sperm. *Reproduction*. 2008;136:533-41.
21. Sliwa L, Stochmal E. The effect of melatonin on directional motility of human sperm under in vitro conditions. *Folia Med Cracov*. 2001;42:123-8.
22. Tanyildizi S, Bozkurt T, Sakün OF. In Vitro Effects of Melatonin on Hyaluronidase Activity and Sperm Motility in Bull Semen. *Türk J Vet Anim Sci*. 2006;30:89-93.
23. Gwayi N, Bernard RTE. The effects of melatonin on sperm motility in vitro in Wistar rats. *Andrologia*. 2002;34:391-6.
24. Ishii H, Tanaka N, Kobayashi M, Kato M, Sakuma Y. Gene structures, biochemical characterization and distribution of rat melatonin receptors. *J Physiol Sci*. 2009; 59:37-47.
25. Andersen ML, Tufik S. Does male sexual behavior require progesterone? *Brain Research Reviews*. 2006;51: 136-143.
26. Morgan PJ, Hazlerigg DG. Photoperiodic signalling through the melatonin receptor turns full circle. *J Neuroendocrinol*. 2008;20:820-6.
27. Arendt J, Skene DJ. Melatonin as a chronobiotic. *Sleep Med Re*. 2005;9:25-39.
28. Hiebert SM, Green SA, Yellon SM. Daily timed melatonin feedings mimic effects of short days on testis regression and cortisol in circulation in Siberian hamsters. *General and Comparative Endocrinology*. 2006;146:211-6.
29. Silman RE. Melatonin: a contraceptive for the nineties. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1993;49:3-9.
30. Tanja G, Aurich JE. Regulation of seasonal reproductive activity in the stallion, ram and hamster. *Anim Reprod Sci*. 2000;58:197-213.
31. Reiter RJ, Tan DX, Manchester LC, Paredes SD, Mayo JC, Sainz RM. Melatonin and Reproduction Revisited. *Biol Reprod*. 2009; 81:445-56.
32. Olcese J. The mammalian pineal gland and reproduction. Controversies and strategies for future research. *Adv Exp med Biol*. 1995;377:1-14.
33. Macchi MM, Bruce JN. Human pineal physiology and functional significance of melatonin. *Front Neuroendocrinol*. 2004; 3-4:177-95.
34. Boczek-Leszczak E, Juszczak M. The influence of melatonin on human reproduction *Pol Merkur Lekarski*. 2007; 134:128-30.
35. Luboshitzky R, Shen-Orr Z, Nave R, Lavi S, Lavie P. Melatonin administration alters semen quality in healthy men. *J Androl*. 2002;4:572-8.
36. Drago F, Busà L, Benelli A, Bertolini A. Acute low doses of melatonin stimulate rat sex behavior: the role of serotonin neurotransmission. *Eur J Pharmacol*. 1999;385: 1-6
37. Pandi-Perumal SR, Srinivasan V, Maestroni GJ, Cardinali DP, Poeggeler B, Hardeland R. Melatonin Nature's most versatile biological signal? The FEBS Journal. 2006;273:2813-38.
38. <http://www.sexovida.com/clinica/melatonina.htm>
39. Brotto LA, Gorzalka BB. Melatonin enhances sexual behavior in the male rat. *Physiol Behav*. 2000;68:483-6.
40. d'Istria M, Serino I, Izzo G, Ferrara D, De Rienzo G, Minucci S. Effects of melatonin treatment on leydig cells in the testis of the frog *rana sculenta*. 2004;12:293-9.
41. Haro CJ, Martínez A, Canchola ME. Evidencia del efecto afrodisiaco de las beta carbolinas análogos de la melatonina. *Arch Mex Anat*. 2007;2:9-13.
42. Yamada K, Maruyama K, Mogami S, Miyagawa N, Tsuboi M. Influence of melatonin on reproductive behavior in male rats. *Pharm Bull*. 1992;40:2222-3.
43. Wirojanan J, Jacquemont S, Diaz R, Bacalman S, Anders TF, Hagerman RJ, Goodlin-Jones BL. The efficacy of melatonin for sleep problems in children with autism, fragile X syndrome, or autism and fragile X syndrome. *J Clin Sleep Med*. 2009;15:145-50.
44. Gupta M, Aneja S, Kohli K. Add-on melatonin improves sleep behavior in children with epilepsy: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Child Neurol*. 2005; 20:112-5.
45. Martinez D, Lenz SCM. Circadian rhythm sleep disorders. *Indian J Med Res*. 2010;131:141-9.
46. Srinivasan V, Spence DW, Pandi-Perumal SR, Trakht I, Cardinali DP. Therapeutic actions of melatonin in cancer: possible mechanisms. *Integr Cancer Ther*. 2008;7(3):189-203.
47. Srinivasan V, Pandi-Perumal SR, Cardinali DP, Poeggeler B, Hardeland R. Melatonin in Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders. *Behav Brain Funct*. 2006;4:2-15.
48. Mayo JC, Sainz RM, Tan DX, Antolín I, Rodríguez C, Reiter RJ. Melatonin and Parkinson's disease. *Endocrine*. 2005; 27:169-78.
49. Srinivasan V, Spence DW, Pandi-Perumal SR, Trakht I, Cardinali DP. Jet lag: therapeutic use of melatonin and possible application of melatonin analogs. *Travel Med Infect Dis*. 2008; 6:17-28.