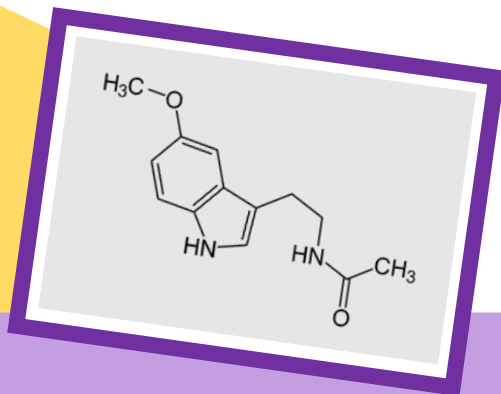




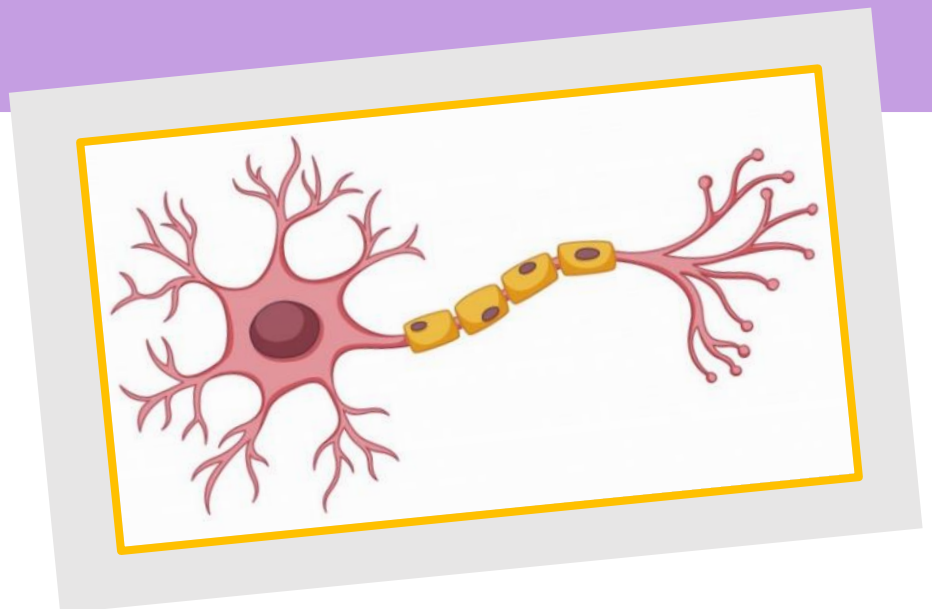
Universidad de Sevilla

Facultad de Farmacia



Trabajo de Fin de Grado

# MELATONINA COMO TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS



*María Castillo Carro*





Universidad de Sevilla

Facultad de Farmacia

Trabajo Fin de Grado

Grado en Farmacia

# Melatonina como tratamiento de enfermedades neurodegenerativas

*María Castillo Carro*

Lugar y fecha de presentación: Sevilla, julio de 2021

Departamento Química Física

*Tutor: Dra. M<sup>a</sup> Carmen Martín Gandul*

Tipología del proyecto: Revisión bibliográfica

## RESUMEN

Las enfermedades neurodegenerativas consisten en un deterioro progresivo del sistema nervioso tanto central como periférico. Este deterioro produce la pérdida de la capacidad cognitiva y/o motora de una forma crónica e incurable. Aunque la detección de estas enfermedades y su diagnóstico es posible, aún no se conoce un tratamiento eficaz para revertir el daño o curar al paciente; tan solo existen tratamientos que enlentecen la evolución de estas. Por otro lado, algunos de estos trastornos presentan una prevalencia bastante elevada, como la enfermedad de Alzheimer, que además se sitúa entre las 10 primeras causas de muerte según la Organización Mundial de la Salud, ocupando el tercer lugar en Europa.

A raíz de esta problemática, surgen investigaciones sobre nuevas terapias y fármacos para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, así como el empleo de nuevas estrategias para el diagnóstico temprano y la prevención de estas patologías. En las últimas décadas, la melatonina, hormona secretada por la glándula pineal, ha ganado peso en el ámbito de la salud cerebral. La cuestión más importante es si las propiedades y los beneficios de la melatonina son suficientes como para prevenir y/o curar las enfermedades neurodegenerativas. Según los últimos estudios, un déficit de esta hormona podría estar relacionado con el origen de estas patologías, por ello, se podría utilizar como un biomarcador temprano. La terapia con melatonina está siendo muy prometedora en la prevención de estas enfermedades e incluso está mostrando que podría tener la capacidad de prolongar la vida de los pacientes en alguna de ellas.

Palabras clave: enfermedades neurodegenerativas, melatonina, neurona, salud cerebral, tratamientos alternativos.

# ÍNDICE

|  |    |
|--|----|
| 1. Introducción  | 4  |
| 1.1. Las enfermedades neurodegenerativas                             | 4  |
| 1.1.1. Enfermedad de Alzheimer                                       | 4  |
| 1.1.2. Enfermedad de Parkinson                                       | 6  |
| 1.1.3. Esclerosis Múltiple   | 8  |
| 1.1.4. Esclerosis Lateral Amiotrófica                                | 10 |
| 1.2. Prevalencia   | 11 |
| 1.3. Tratamientos actuales   | 14 |
| 1.4. Terapias en investigación                                       | 16 |
| 1.4.1. Melatonina  | 17 |
| 2. Objetivos   | 19 |
| 3. Metodología   | 20 |
| 4. Resultados y discusión  | 20 |
| 4.1. Melatonina en la Enfermedad de Alzheimer                        | 21 |
| 4.2. Melatonina en la Enfermedad de Parkinson                        | 22 |
| 4.3. Melatonina en la Esclerosis Múltiple                            | 24 |
| 4.4. Melatonina en la Esclerosis Lateral Amiotrófica                 | 26 |
| 4.5. Perspectivas en la investigación del tratamiento con melatonina | 27 |
| 5. Conclusiones  | 28 |
| 6. Bibliografía  | 29 |

# 1. INTRODUCCIÓN

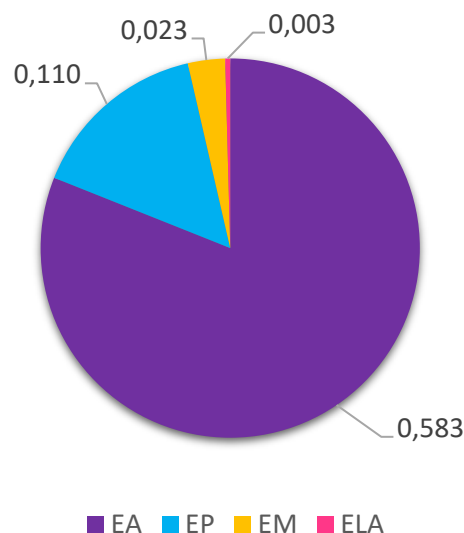
## 1.1 Las enfermedades neurodegenerativas

Las enfermedades neurodegenerativas son un conjunto de enfermedades muy diversas que tienen en común un deterioro neuronal progresivo tanto a nivel central como a nivel periférico. Este deterioro se presenta como una pérdida de capacidad cognitiva y/o motora crónica. Dependiendo del tipo y la zona de la neurona que se vea afectada, la sintomatología es muy diversa. En base a estos síntomas podemos diferenciar y clasificar las distintas enfermedades neurodegenerativas. Las más comunes en la población son las que se exponen a continuación.

### 1.1.1 Enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer (EA) se define como una enfermedad neurodegenerativa progresiva, de aparición tardía, dependiente de la edad, caracterizada por un deterioro de las funciones cognitivas y por cambios en el comportamiento y la personalidad (Breijyeh, Karaman, 2020). El Alzheimer es la enfermedad neurodegenerativa más extendida a nivel mundial (Gráfica 1) (Deuschl et al., 2020), siendo una de las 10 primeras causas de muerte en el año 2019, según la OMS (Organización Mundial de la Salud, 2020).

**Prevalencia mundial de las enfermedades neurodegenerativas**



*Gráfica 1. Proporción de la prevalencia mundial de cada enfermedad neurodegenerativa y el porcentaje que supone en la población total. EA: Enfermedad de Alzheimer; EP: Enfermedad de Parkinson; EM: Esclerosis Múltiple; ELA: Esclerosis Lateral Amiotrófica. Fuente: Gráfica elaborada en base a los datos obtenidos de The burden of neurological diseases in Europe: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 (Deuschl et al., 2020).*

Según la edad de aparición de los síntomas, existen dos tipos de EA: **Alzheimer juvenil**, con manifestación clínica antes de los 65 años; y **Alzheimer senil**, con inicio después de los 65 años. La forma juvenil de la enfermedad tiene una causa genética, viéndose afectados los genes PSEN1, PSEN2, APP y APO E, aunque este último tiene mayor importancia desde el punto de vista de la susceptibilidad genética. Esta forma juvenil supone el 5% de los casos, mientras que la forma senil del Alzheimer es la mayoritaria y no tiene un componente genético definido, si no cierta predisposición genética. El Alzheimer senil está asociado a algunos factores de riesgo como son una baja reserva cognitiva, la presencia de diabetes, un riesgo cardiovascular elevado, malos hábitos de vida (fumar, consumir bebidas alcohólicas, llevar una dieta poco saludable, una vida sedentaria, sufrir estrés y depresión) o haberse visto afectado por algunas infecciones víricas y procesos inflamatorios cronicados (Breijyeh, Karaman, 2020).

La patogenia de la enfermedad es común para los dos tipos de Alzheimer y consiste en un acúmulo de proteínas mal plegadas tanto intra como extracelular, que produce un daño neuronal irreparable, “la muerte neuronal”. Cuando el acúmulo es extracelular, se le conoce como placas  $\beta$ -amiloides o seniles. Estas placas  $\beta$ -amiloides se producen por agregación del péptido  $\beta$ -amiloide, un compuesto insoluble generado por el mal funcionamiento de la  $\beta$ -secretasa, la cual corta a la proteína precursora de la amiloide (APP) por un lugar erróneo (Breijyeh, Karaman, 2020) (Ilustración 1) (Zhang, 2012).

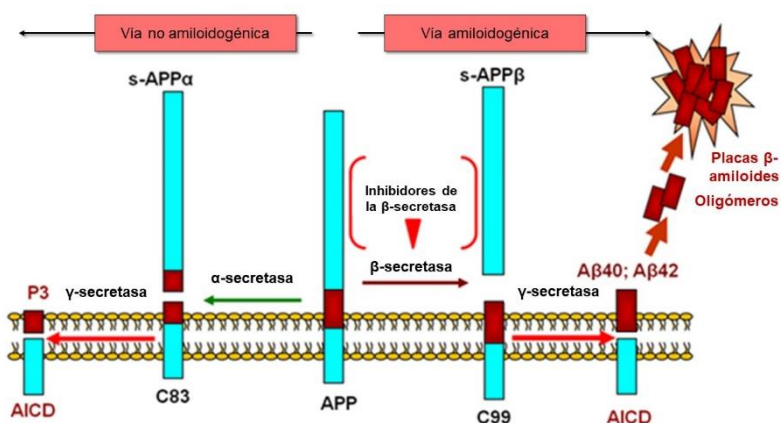


Ilustración 1. Vía enzimática de la APP por la vía amiloidogénica y no amiloidogénica. Fuente: Discovery Medicine (Zhang, 2012).

Cuando el acúmulo es intracelular, se conoce como ovillos neurofibrilares, compuestos por la proteína TAU. En una neurona sana, la proteína TAU es la encargada de mantener la firmeza de los axones<sup>i</sup>. Esto lo hace mediante la estabilización de los microtúbulos, estructuras poliméricas de proteínas que enderezan estas prolongaciones. Sin embargo, en una neurona enferma, la

<sup>i</sup> Los axones son prolongaciones de las neuronas que conducen el impulso nervioso desde el cuerpo celular hasta otra célula.

proteína TAU se hiperfosforila, es decir, sufre una modificación estructural que cambia su funcionalidad. Esto provoca la desestabilización de los microtúbulos y por tanto su desintegración (Breijyeh, Karaman, 2020) (Ilustración 2) (Point, 2018).

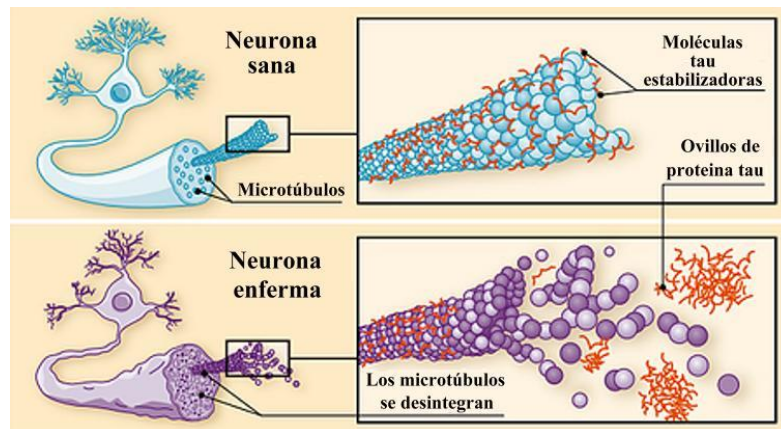


Ilustración 2. Comparativa de una neurona sana con una enferma de EA en la que se representan los microtúbulos de los axones desintegrados por pérdida de la proteína Tau. Fuente: *Negocios contra la obsolescencia* (Point, 2018).

El efecto que produce esta muerte neuronal es una pérdida masiva de masa cerebral, siendo más acentuada en la corteza, el hipocampo y los ventrículos (Ilustración 3) (NIA, 2020). Por lo tanto, los síntomas que se manifiestan corresponden a la pérdida de funciones de las que esas zonas cerebrales son responsables, entre los cuales se incluyen la pérdida de memoria a corto plazo, la desorientación, los cambios de comportamiento, los cambios en los patrones de sueño y los problemas de lenguaje (Spinedi, Cardinali, 2019).

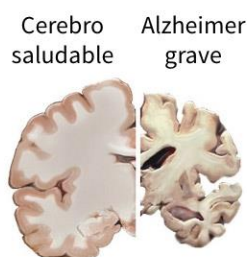


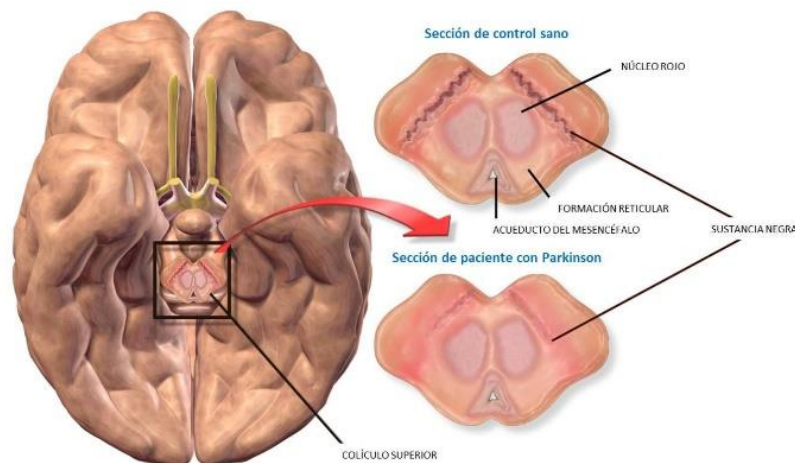
Ilustración 3. Aspecto de un cerebro sano y de un cerebro enfermo de Alzheimer. Fuente: *National Institute of Aging* (NIA, 2020).

### 1.1.2 Enfermedad de Parkinson

La segunda enfermedad neurodegenerativa más prevalente es la enfermedad de Parkinson (EP) (Gráfica 1) (Deuschl et al., 2020). Esta patología se presenta como un trastorno del movimiento que produce bradicinesia, rigidez, temblor y pérdida del control postural, además de desencadenar otras alteraciones de la función cognitiva (Martínez-Fernández et al., 2016).



Es una enfermedad producida por la pérdida de los cuerpos neuronales dopaminérgicos<sup>ii</sup> de la sustancia negra, la cual se encuentra en el mesencéfalo, formando parte de los ganglios basales (Martínez-Fernández et al., 2016). La sustancia negra se encarga del control y la iniciación de los movimientos finos y recibe ese nombre porque las neuronas dopaminérgicas que la forman poseen un pigmento negro llamado neuromelanina, originado por la oxidación de las catecolaminas dopamina y norepinefrina. En el cerebro de un enfermo de Parkinson no se aprecia este pigmento debido a la muerte de dichas neuronas (Santiago, Rivas, 2008) (Ilustración 4) (Blausen.com, 2014).



*Ilustración 4. Sección de mesencéfalo en el que se compara la sustancia negra de un cerebro sano y de uno enfermo de Parkinson. Fuente: Medical gallery of Blausen Medical 2014 (Blausen.com, 2014).*

Además, en el mesencéfalo de un enfermo de Parkinson se encuentran inclusiones intracelulares llamadas cuerpos de Lewy, los cuales están compuestos por la proteína  $\alpha$ -sinucleína anormalmente plegada (Martínez-Fernández et al., 2016).

Aunque las causas que producen la EP no están claras, se ha podido observar que en un 5% de los casos existe un origen genético, en el que se encuentran implicados los siguientes genes: PARK1, responsable de la síntesis de  $\alpha$ -sinucleína, PARK2, PARK5, PARK6 y PARK7, así como algunos polimorfismos del gen PARK8. El gen PARK1 es de herencia autosómica dominante y se presenta con un inicio temprano, una progresión rápida y con una alta prevalencia de demencias. El gen PARK2 es de herencia autosómica recesiva y es el responsable de las formas juveniles de EP, que se manifiestan con un inicio temprano, una progresión lenta y con ausencia de cuerpos de Lewy (Elizondo-Cárdenas et al., 2011).

<sup>ii</sup> Las neuronas dopaminérgicas son las células nerviosas del cerebro que producen el neurotransmisor dopamina.

Se conocen también algunos factores de riesgo implicados en el desarrollo de la enfermedad de origen no genético: (1) la edad, ya que las neuronas dopaminérgicas se vuelven más sensibles con el envejecimiento; (2) la exposición a algunas neurotoxinas como 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP), contenido en los pesticidas; (3) la exposición a metales pesados como plomo, mercurio y hierro; o (4) el estrés oxidativo que sufren las neuronas debido a un desequilibrio entre la producción de radicales libres y los mecanismos antioxidantes (Allam et al.). Además, el neuroanatomista Heiko Braak demostró en 2003 que los enfermos de Parkinson presentaban concentraciones de  $\alpha$ -sinucleína mal plegadas en zonas del cerebro que controlan el sistema gastrointestinal. En base a este estudio se pudo formular la hipótesis de que el origen de la EP podría estar en el sistema nervioso entérico y ascender por el nervio vago hasta el cerebro. Dicha hipótesis es conocida como la hipótesis de Braak (Johns Hopkins Medicine, 2019).

El signo más característico de la enfermedad es el temblor en reposo, que aparece en el 70% de los casos. Otro síntoma muy significativo de la enfermedad es la rigidez, es decir, la resistencia que opone un segmento corporal a ser desplazado. La bradicinesia, la acinesia y la hipocinesia son otros trastornos del movimiento que se aprecian tanto en los movimientos espontáneos como en los voluntarios. Estos trastornos suponen un enlentecimiento y una menor amplitud de los movimientos, lo cual se evidencia en la marcha, la escritura y otros movimientos repetitivos (Martínez-Fernández, 2016). Así, por ejemplo, en la marcha se detectan movimientos muy característicos como pasos pequeños, lentos y con arrastre de pies, lo que se conoce como marcha “à petit pas”. También es característico de esta enfermedad la dificultad para iniciar la marcha, una disminución del braceo, la realización de giros por bloques y episodios de congelamiento. La inestabilidad postural es otro síntoma de la EP que inicialmente es leve, pero se va acentuando con el progreso de la enfermedad. Además de los síntomas motores, los enfermos de Parkinson sufren síntomas no motores, como depresión o apatía, alteraciones del sueño y estreñimiento, lo que disminuyen mucho la calidad de vida (Martínez-Fernández, 2016).

### 1.1.3 Esclerosis Múltiple

La tercera enfermedad neurodegenerativa más extendida entre la población es la esclerosis múltiple (EM) (Gráfica 1) (Deuschl et al., 2020), la cual es una enfermedad crónica progresiva causada por la destrucción de la vaina de mielina que recubre los axones de las neuronas (Ilustración 5) (SEFH, 2019). Se considera una enfermedad autoinmune, ya que es el propio sistema inmunitario el que ataca y destruye las vainas mediante un proceso inflamatorio. Esto

provoca una disminución de la velocidad de conducción de las fibras nerviosas, tanto las motoras como las sensitivas, lo que conlleva a los síntomas más significativos de la enfermedad: (1) paresia, que es una parálisis parcial o debilitamiento de la musculatura; (2) pérdida de equilibrio; (3) dificultad para hablar; (4) espasticidad, que son contracciones musculares involuntarias y rigidez; (5) hiperreflexia;

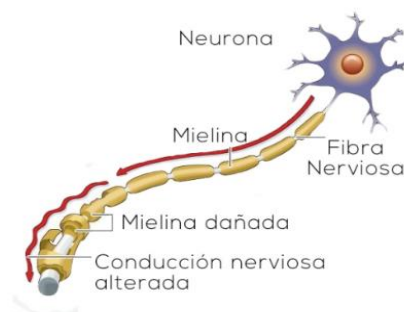
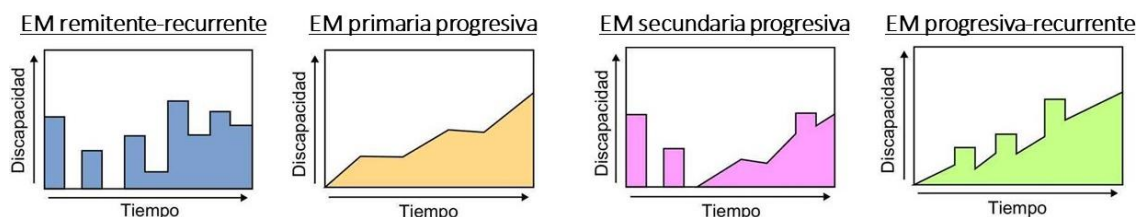


Ilustración 5. Representación gráfica del daño producido a las vainas de mielina en la EM (SEFH, 2019).

(6) trastornos visuales como pérdida de visión de un ojo, visión borrosa o doble y movimientos oculares rápidos e involuntarios; (7) alteraciones sensitivas como entumecimiento, “hormigueo” o sensación de quemazón en zonas corporales, incluso sensibilidad al tacto, calor y dolor; (8) problemas cognitivos y emocionales, como pérdida de memoria, trastornos de concentración o razonamiento; (9) fatiga general debilitante y cansancio extremo; (10) disfunción sexual, que se presenta con impotencia, disminución del apetito sexual y pérdida de sensaciones; (11) problemas de micción y estreñimiento (Carretero et al., 2001).

La EM se presenta en brotes, con periodos de síntomas o recaídas y periodos de remisión de la enfermedad que pueden durar meses o años. La EM se clasifica en 4 tipos según la forma de aparición de los síntomas (Gráfica 2) (Martínez-Altarriba et al., 2015): **remitante-recurrente**, que comienza con unos brotes sintomáticos con posterior recuperación completa o parcial; **primaria progresiva**, que tiene un inicio agudo y va empeorando progresivamente; **secundaria progresiva**, que comienza como el tipo recurrente y se vuelve progresiva; y el tipo **progresiva-recurrente**, que comienza con un inicio agudo como la primaria progresiva, pero con brotes que empeoran rápidamente la enfermedad (Carretero et al., 2001).



Gráfica 2. Evolución de la discapacidad con respecto al tiempo en los distintos tipos de EM. Gráficas tomadas de Martínez-Altarriba et al., 2015.

Aunque las causas de este tipo de enfermedad son desconocidas, se ha podido observar que influyen tanto factores genéticos como factores ambientales. Por consiguiente, se pueden establecer factores de riesgo: (1) la edad, siendo la franja de edad más común de aparición entre los 20 y los 40 años. (2) El sexo, puesto que las mujeres sufren la enfermedad de 2 a 3 veces más que los hombres. (3) Antecedentes familiares, por la herencia de predisposición genética. (4)

Infecciones víricas, ya que una de las teorías etiopatológicas es la entrada de un virus al organismo con antígenos parecidos a los de las vainas de mielina, causando un proceso autoinmune. (5) La raza, debido a una mayor prevalencia en la raza blanca especialmente de Europa del norte. (6) La latitud, países de clima frío y lluvioso, con una dieta basada en grasas animales y la baja exposición solar presentan mayor porcentaje de enfermos de Esclerosis Múltiple. (7) Algunas enfermedades autoinmunes como diabetes tipo 1, psoriasis, la enfermedad inflamatoria intestinal o la enfermedad tiroidea son coexistentes con la Esclerosis Múltiple, lo que se explica por el desbalance del sistema inmunitario que existe en estas enfermedades. Por lo tanto, se puede establecer la presencia de una enfermedad autoinmune como un factor de riesgo para padecer EM (Carretero et al., 2001). (8) Por último, el tabaquismo se ha relacionado con un mayor riesgo de sufrir la EM (Arruti et al., 2015).

#### 1.1.4 Esclerosis Lateral Amiotrófica

Por último, en el cuarto puesto de enfermedad neurodegenerativa más prevalente nos encontramos con la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) (Gráfica 1) (Deuschl et al., 2020). Es una patología crónica de afectación motora, dado que las células que se ven afectadas son únicamente las motoneuronas. En un estado de salud óptimo las motoneuronas superiores, que se encuentran en la corteza, llevan la información hasta la médula espinal donde conecta con la motoneurona inferior, la cual se inerva con la placa motora. Sin embargo, en una persona que padece ELA se produce la degeneración tanto de las motoneuronas superiores como de las inferiores. Debido a la falta de estímulo, la musculatura se atrofia progresivamente, produciendo debilidad muscular, además de fasciculaciones, espasticidad e hiperreflexia. Finalmente, se produce una disfunción motora que, cuando afecta a los músculos respiratorios, provoca una parada respiratoria causando la muerte del enfermo. Esto suele ocurrir entre los 3 y los 5 años desde el inicio de los síntomas (Zapata-Zapata et al., 2016).

La ELA se clasifica en **ELA familiar (ELAF)** y **ELA esporádica (ELAS)**, según tenga antecedentes familiares o no. En la ELAF, la degeneración neuronal es debida en un 20% de los casos a mecanismos genéticos que afectan a la enzima superóxido dismutasa, la cual cataliza la dismutación de superóxidos (anión  $O_2^-$ ) en  $H_2O_2$  y  $O_2$ . Esta alteración provoca un acúmulo de radicales libres de oxígeno que dañan los componentes celulares y precipitan la apoptosis. Para los casos de ELAS existen diversas causas posibles, entre las que se encuentran: el estrés oxidativo, alteraciones en el metabolismo energético que producen una excitotoxicidad por glutamato, el daño mitocondrial, un defecto en el transporte axonal, un daño originado por los

astrocitos y la apoptosis. Entre los factores ambientales que podrían estar relacionados con la ELA está la exposición a pesticidas, el tabaquismo, la práctica de deportes de alto rendimiento o sufrir un trauma craneoencefálico, aunque los estudios no son concluyentes para ninguno de ellos (Zapata-Zapata et al., 2016).

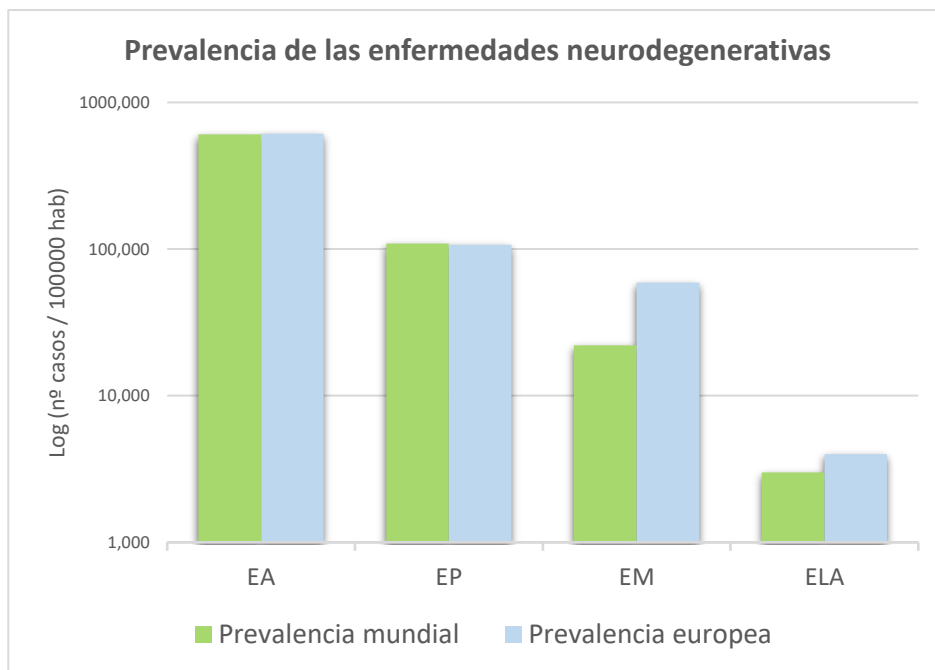
## 1.2 Prevalencia

Debido al incremento de la esperanza de vida y al envejecimiento de la población, la prevalencia de las enfermedades neurodegenerativas se ha incrementado en las últimas décadas. Así, por ejemplo, desde 1990 hasta 2017 el incremento de prevalencia de estos trastornos neurológicos fue de un 58% de media, siendo la EM la que menos se ha visto incrementada (Deuschl et al., 2020). Según datos actualizados del 2017, las enfermedades neurodegenerativas que hemos descrito anteriormente suman un total de 55 millones de casos en todo el mundo y provocan casi 3 millones de muertes (Deuschl et al., 2020).

*Tabla 1. Comparativa de la prevalencia y muertes debidas a las diferentes enfermedades neurodegenerativas del año 2017, tanto a nivel mundial como a nivel europeo. Tabla realizada en base a los datos obtenidos de The burden of neurological diseases in Europe: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 (Deuschl et al., 2020).*

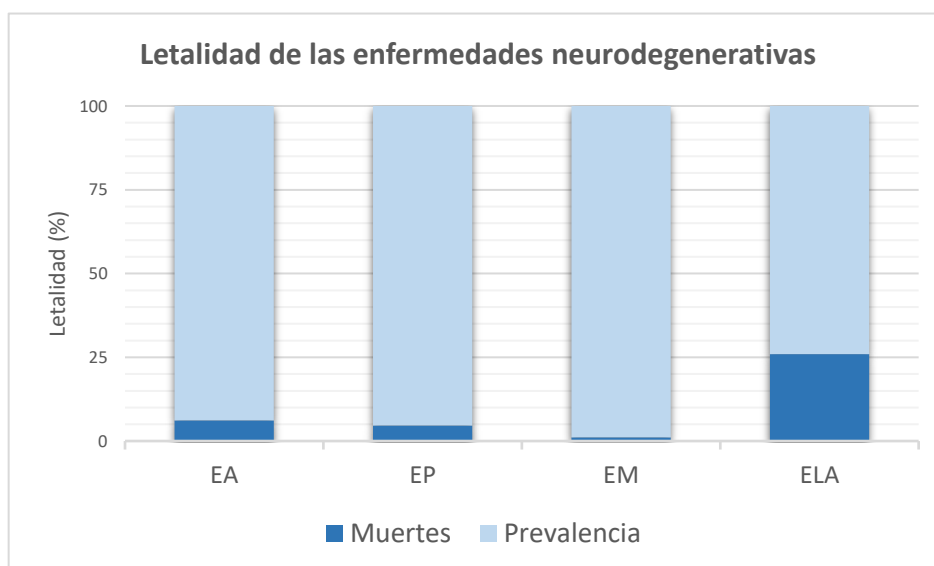
|     | Mundial     |              |          |              | Europea     |              |          |              |
|-----|-------------|--------------|----------|--------------|-------------|--------------|----------|--------------|
|     | Prevalencia |              | Muertes  |              | Prevalencia |              | Muertes  |              |
|     | Nº casos    | /100 000 hab | Nº casos | /100 000 hab | Nº casos    | /100 000 hab | Nº casos | /100 000 hab |
| EA  | 44988790    | 605          | 2514619  | 35           | 11375859    | 612          | 700353   | 36           |
| EP  | 8525404     | 109          | 340639   | 5            | 1838098     | 107          | 84599    | 5            |
| EM  | 1761078     | 22           | 20655    | 0            | 699238      | 59           | 7413     | 1            |
| ELA | 237053      | 3            | 34068    | 0            | 51711       | 4            | 13410    | 1            |

Dado que la mayoría de los trastornos neurológicos están relacionados con la edad, es de esperar un aumento de su prevalencia en países con poblaciones envejecidas. Este es el caso de Europa, cuyo porcentaje de personas con trastornos neurodegenerativos es mayor que el observado a nivel mundial (Tabla 1 y Gráfica 3) (Deuschl et al., 2020). Además de la mayor esperanza de vida existente en los países europeos, los estilos de vida occidentales también repercuten en el porcentaje de población afectada por estas enfermedades. Así, por ejemplo, el sedentarismo, la obesidad o el estrés son los principales factores de riesgo para desarrollar estas patologías.

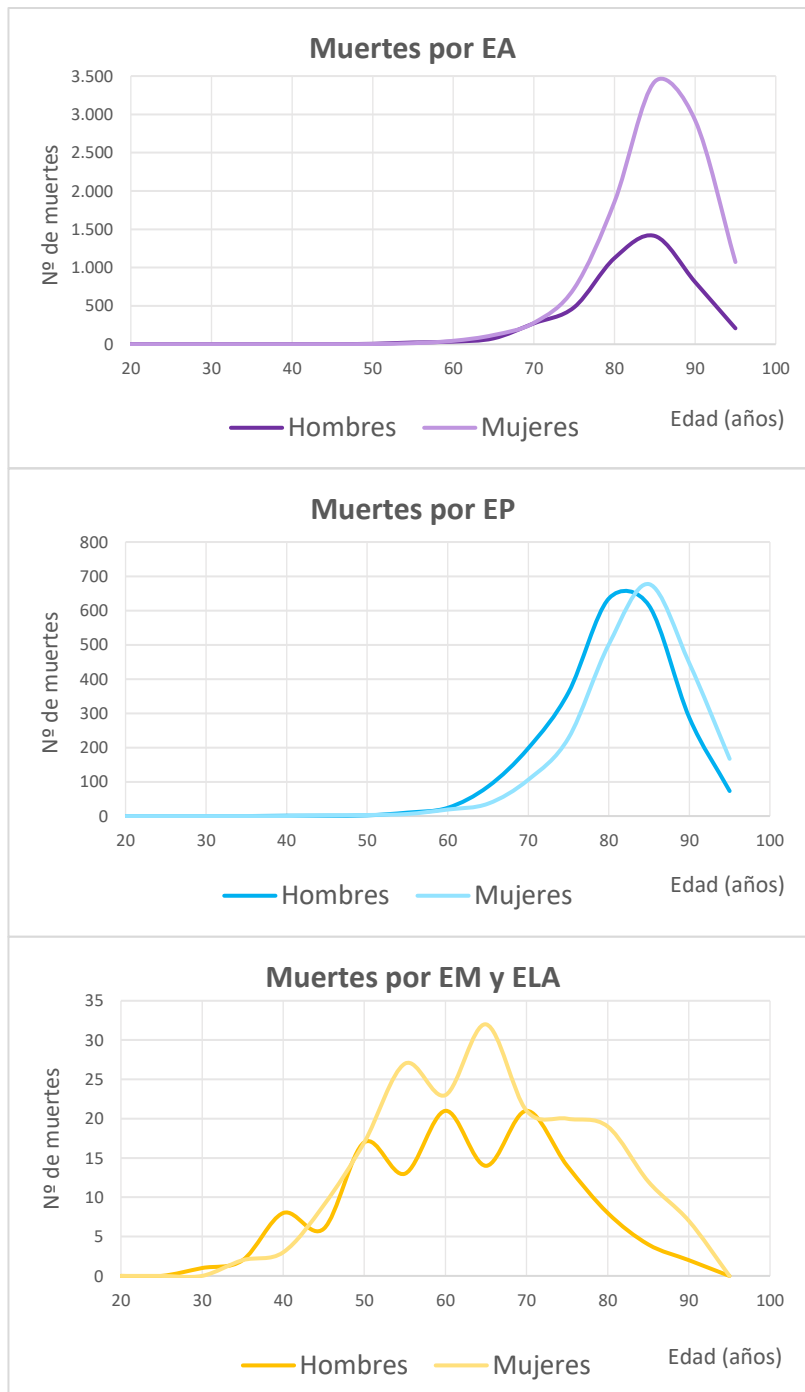


Gráfica 3. Comparativa en escala logarítmica de la prevalencia mundial con la prevalencia europea de las distintas enfermedades neurodegenerativas. Fuente: Gráfica elaborada en base a los datos obtenidos de *The burden of neurological diseases in Europe: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2017* (Deuschl et al., 2020).

A nivel europeo, las muertes producidas por estas enfermedades tienen una tasa elevada con respecto a su prevalencia, siendo la Esclerosis Lateral Amiotrófica la que presenta mayor letalidad (Gráfica 4) (Deuschl et al., 2020).



Gráfica 4. Letalidad de las enfermedades neurodegenerativas en Europa. Fuente: Gráfica elaborada en base a los datos obtenidos de *The burden of neurological diseases in Europe: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2017* (Deuschl et al., 2020).



Gráficas 5, 6 y 7. Distribución por grupos de edad y sexo de las defunciones causadas por la Enfermedad de Alzheimer, Enfermedad de Parkinson y Esclerosis Múltiple y Esclerosis Lateral Amiotrófica, respectivamente. Fuente: Elaboración propia en base a datos del INE de causas de muerte de 2018 (INE, 2018).

Dado que la edad es un factor de riesgo muy importante a tener en cuenta en enfermedades neurodegenerativas, debemos saber cuál es el rango de edad más afectado por cada una de ellas. Según estudios recientes (INE, 2018), la franja de edad más temprana en la que se producen defunciones a causa del Alzheimer es entre los 45 y 49 años, mientras que en la enfermedad de Parkinson este rango se adelanta a entre los 40 y 44 años, y mucho más en las esclerosis, siendo de 30 a 34 años la franja de menor edad de defunciones. En cuanto a las

edades que concentran mayor número de defunciones son, en la EA de los 85 a los 89 años, en la EP de los 80 a los 84 años y en la EM y ELA el intervalo de edades se sitúa entre los 65 a los 69 años (Gráficas 5, 6 y 7) (INE, 2018).

Por otro lado, el sexo es otro factor de riesgo que se ve reflejado en las defunciones. En el caso de la EA, es el sexo femenino el que presenta más defunciones, mientras que en la EP es el masculino. En la EM y la ELA no se aprecia una diferencia tan clara, ya que existe una igualdad de defunciones en ciertos rangos de edad como son en los 35-39, 50-54 y 70-74 años, una superioridad masculina en el rango de los 40 a los 44 años y una superioridad femenina en el resto de los rangos (Gráficas 5, 6 y 7) (INE, 2018).

### 1.3 Tratamientos actuales

Los tratamientos que se utilizan hoy día para las enfermedades neurodegenerativas tienen en común que buscan enlentecer el progreso de la enfermedad, sin tener la capacidad de curarla.

1.3.1 En la EA, los fármacos tienen el objetivo de potenciar las facultades cognitivas, controlar la disfunción emocional y retrasar la muerte neuronal. Entre ellos encontramos distintos grupos farmacológicos, en base a su mecanismo de acción. Por un lado, están los **anticolinesterásicos**, que inhiben a la colinesterasa, enzima que degrada la acetilcolina de la corteza.<sup>iii</sup> Pertenecen a este grupo los fármacos Donepezilo, Rivastigmina y Galantamina. Las reacciones adversas que se describen están relacionadas con su efecto colinérgico, son mayoritariamente digestivas, leves y transitorias y mejoran cuando se administran con las comidas. Por otro lado, encontramos a los **antagonistas del receptor NMDA**, que es un tipo de receptor de glutamato que cuando se activa permite el flujo de iones de sodio, de calcio y de potasio a través de canales iónicos. Al antagonizarlo, se reduce la entrada del catión calcio a la neurona, lo que está relacionado con la plasticidad neuronal y con procesos de memoria y aprendizaje. En este grupo encontramos al fármaco Memantina y está indicado en fases más avanzadas de la enfermedad (AEMPS, 2021). Otros fármacos que parece que podrían ser útiles en el retraso del progreso de la EA son **antioxidantes, antiinflamatorios y vasodilatadores cerebrales** (NIA, 2017).

1.3.2 En la EP, los fármacos utilizados intentan aliviar los síntomas mediante la sustitución de la dopamina o la activación de las neuronas dopaminérgicas. Por un lado, encontramos los **fármacos dopaminérgicos**, que son agonistas de los receptores de dopamina. Estos, pueden ser

---

<sup>iii</sup> La acetilcolina es el neurotransmisor principal del Sistema Nervioso Parasimpático y está relacionada con procesos de memoria y aprendizaje.



ergóticos o no ergóticos, en base a su estructura química. Los ergóticos poseen el anillo tetracíclico ergolina y son derivados sintéticos de los alcaloides del cornezuelo del centeno (Ilustración 6). A este grupo pertenecen los fármacos Cabergolina, Bromocriptina, Pergolida y Lisurida. Son fármacos de segunda línea debido a sus reacciones adversas, ya que pueden dañar la pared vascular y producir fibrosis valvular cardíaca (AEMPS, 2008). Los no ergóticos no poseen el anillo de ergolina y son de primera línea. En este grupo encontramos los

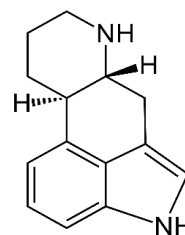


Ilustración 66. Estructura química del anillo de ergolina.

fármacos Apomorfina, Pramipexol, Ropirinol y Rotigotina. Por otro lado, están los **inhibidores de la monoamino oxidasa-B** (iMAO-B), enzima encargada de degradar la dopamina. Estos fármacos son Selegilina, Rasagilina y Safinamida. En otro grupo farmacológico, tenemos la Amantadina, que es un **antiviral** que tiene una ligera actividad dopaminérgica porque inhibe su recaptación y favorece su liberación. Son de utilidad también los **fármacos anticolinérgicos** como Biperideno, Trihexifenidilo y Prociclidina, los cuales ayudan a controlar el temblor. Por último, el tratamiento con **precursores metabólicos de la dopamina** es ampliamente usado. Esta terapia consiste en la administración de Levodopa (L-DOPA), molécula precursora de la dopamina que es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica. Este fármaco se suele administrar junto con **inhibidores de la enzima DOPA descarboxilasa** (iDDC), como la Carbidopa, evitando que la molécula de levodopa se metabolice antes de llegar al tejido cerebral (AEMPS, 2021) (Ilustración 7). En los primeros años de tratamiento los

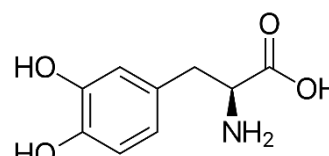


Ilustración 7. Estructura química de L-DOPA.

pacientes responden muy bien a este tratamiento, disminuyendo los síntomas. Después, comienzan a desaparecer los efectos, sufriendo episodios de *on/off* (momentos de inmovilidad que pueden durar desde minutos a horas) y episodios de *freezing* (bloqueos motrices que imposibilitan iniciar el movimiento durante unos segundos). Por lo tanto, la calidad de vida vuelve a disminuir tras unos años (Martínez-Fernández et al., 2016). Entre los últimos fármacos que han sido comercializados se encuentra un **inhibidor de la enzima catecol-O-metiltransferasa** (iCOMT) llamado Opicapona. Esta enzima se convierte en la principal metabolizadora de L-DOPA en presencia de un iDDC. Al inhibirla, se consigue mantener los niveles plasmáticos de L-DOPA, por ello, este fármaco es un adyuvante en el tratamiento con L-DOPA e iDDC (AEMPS, 2021).

1.3.3 En la EM, nos encontramos con **fármacos inmunomoduladores**. Por un lado, están los fármacos Interferón beta 1a, Interferón beta 1b y Acetato de glatirámero, que se usan como primera línea y reducen la tasa de brotes. Para formas agresivas de la enfermedad, se recurre a

los de segunda línea, entre los que se encuentran los fármacos Natalizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado<sup>iv</sup> y Fingolimod, un análogo de la esfingosina.<sup>v</sup> Ambos actúan bloqueando la llegada de las células inmunitarias al tejido inflamado, aunque por diferentes mecanismos. De esta forma, se consigue reducir la neuroinflamación. Otros fármacos dentro de este mismo grupo son Alemtuzumab y Ocrelizumab. Este último, de reciente autorización, es un anticuerpo monoclonal humanizado y el único fármaco indicado para las formas progresivas de EM. El mecanismo de acción consiste en destruir de forma selectiva los linfocitos B que presentan en su superficie el antígeno responsable de la respuesta autoinmune y que además participan en la producción de autoanticuerpos (AEMPS, 2021). En caso de brotes severos suelen utilizarse **corticoides** debido a su alta capacidad antiinflamatoria. Además del tratamiento farmacológico, los pacientes deben ser tratados con fisioterapia, recibir estimulación cognitiva y apoyo psicológico (Carretero et al., 2001).

1.3.4 En la ELA, nos encontramos únicamente con un fármaco comercializado: **Riluzol**. No está claro su mecanismo, pero se cree que inhibe procesos relacionados con el glutamato, lo que apoya la hipótesis de la excitotoxicidad por glutamato como posible causa de la ELA (AEMPS, 2021). Además, al igual que en la enfermedad anterior, se recomienda llevar una terapia multidisciplinar que incluya fisioterapia, una dieta adaptada a las dificultades para deglutir y a los requerimientos nutricionales, terapia del habla, soporte ventilatorio y apoyo psicológico (Zapata-Zapata et al., 2016).

#### 1.4 Terapias en investigación

Los tratamientos disponibles actualmente no permiten tener expectativas de mejoría ni de cura total. Por este motivo, los investigadores siguen buscando alternativas que solucionen esta problemática.

Una línea de estudio con gran potencial es la **terapia génica**, la cual consiste en introducir en el organismo la copia sana del gen que se encuentre mutado en el enfermo. En el caso de la EP, existen cuatro terapias génicas en investigación, una de las cuales está enfocada en potenciar la expresión de genes neuroprotectores, y así evitar la muerte neuronal. Estas terapias solucionarían las enfermedades neurodegenerativas que estén causadas por una mutación genética. Desafortunadamente solo el 10% de las enfermedades neurodegenerativas,

---

<sup>iv</sup> Un anticuerpo monoclonal humanizado es aquel que está formado únicamente por un 10% de proteína animal, siendo el restante proteínas humanas.

<sup>v</sup> La esfingosina es un aminoalcohol que forma parte de las membranas neuronales.

aproximadamente, están causadas por mutaciones genéticas, por lo que no sería una solución definitiva (Elizondo-Cárdenas et al., 2011).

Otro tipo de terapia en estudio es la **terapia con ADSC** (*Adipose Tissue-Derived Stem Cells*), que se fundamenta en la implantación de células madre diferenciadas obtenidas del tejido adiposo. La técnica consiste en realizar una liposucción y provocar la diferenciación de las células madre en células nerviosas, que, tras la implantación en el organismo del enfermo, se encargarán de secretar factores neurotróficos y quimiocinas para proteger a las células nerviosas (Chan et al., 2014).

Por otro lado, algunos estudios se han enfocado en la búsqueda de nuevos efectos beneficiosos que puedan ofrecer moléculas endógenas ya conocidas, como es el caso de la melatonina.

#### 1.4.1 Melatonina

La melatonina es una hormona relacionada con la regulación de los ciclos circadianos, que son aquellos que dictan las funciones biológicas que el organismo debe realizar a lo largo del día, entre las que se encuentra el sueño, las secreciones hormonales, la temperatura corporal, la regeneración celular y el metabolismo (Poza et al., 2020) (Ilustración 8).

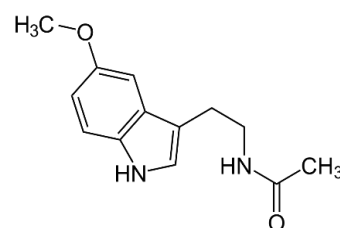


Ilustración 8. Estructura química de la melatonina.

La síntesis de la melatonina está mediada por la luz que el organismo percibe. Cuando llega la noche, las células ganglionares fotosensibles de la retina ocular dejan de recibir luz y se manda un impulso nervioso al núcleo supraquiasmático, situado en el hipotálamo. Este transmite la señal a la glándula pineal, donde se activa la síntesis de la enzima metiltransferasa encargada de convertir a la N-acetil serotonina en melatonina (Ilustración 9) (Pin et al., 2017). Después, la melatonina se secreta a la sangre y se distribuye por todos los tejidos (Poza et al., 2020).

La melatonina interacciona con el receptor de melatonina (MT), del que encontramos 2 subtipos en mamíferos: MT1 y MT2. Pertenecen a la familia de receptores acoplados a proteína G, que son proteínas transmembrana que, tras la interacción con su ligando, activan vías de transducción de señales (Reppert, 1997). Ambos están presentes en el cerebro; el primero se expresa mayoritariamente en la pituitaria y el núcleo supraquiasmático mientras que el segundo se expresa mayoritariamente en la retina (Sugden et al., 2004).

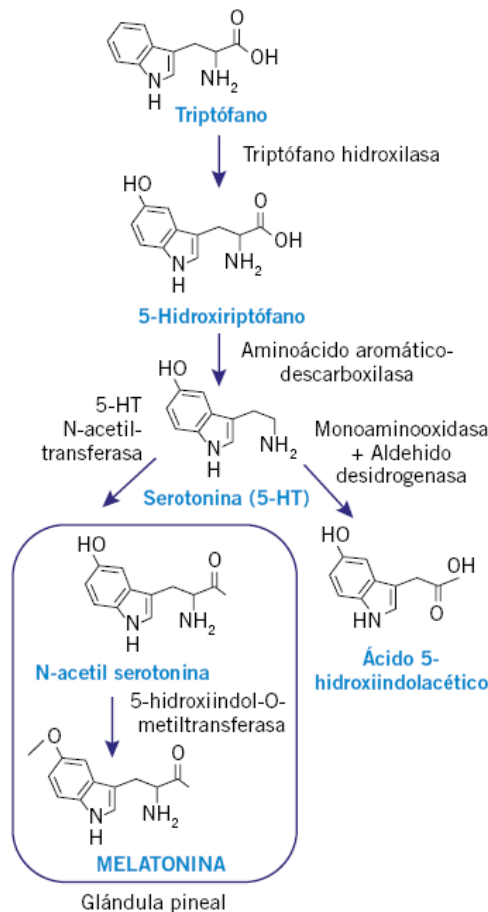


Ilustración 9. Proceso de síntesis de la melatonina. Fuente: *Pediatría Integral* (Pin et al., 2017).

La concentración plasmática de la melatonina que se secreta de forma endógena alcanza un punto de concentración máxima entre las 2:00 y las 4:00 AM, siendo su tiempo de vida media de 36 minutos en hombres y 45 minutos en mujeres. La melatonina administrada de forma exógena tiene una biodisponibilidad absoluta del 15% y una absorción rápida, obteniéndose su máximo de concentración plasmática a los 23 minutos tras la administración. Las formas de liberación prolongada incrementan la vida media de la melatonina (de 3 horas y media a 4 horas), alcanzando el máximo de concentración a las 3 horas de la administración (Reichert, 2020).

Finalmente, la melatonina se metaboliza en el hígado, por el citocromo P450 1A2, formándose 6-sulfatoximelatonina, metabolito que se excreta por la orina (Poza et al., 2020).

Los efectos que tiene la melatonina en el organismo son muy numerosos: regula el ciclo vigilia-sueño, la temperatura, el desarrollo sexual y el ciclo reproductor, y actúa como inmunoestimulante y agente oncostático. Además, es antioxidante, ya que actúa como secuestrador de radicales libres, tanto en el medio acuoso como en el lipídico, siendo un excelente protector celular (Poza et al., 2020).

Recientes estudios han demostrado que las personas afectadas por enfermedades neurodegenerativas muestran bajos niveles de melatonina. Esto sugiere que la secreción de esta neurohormona esté relacionada con la etiopatogenia de estas enfermedades y que su suplementación podría ayudar en la evolución de estas (Skarlis, Anagnostouli, 2020).

## 2. OBJETIVOS DE LA REVISIÓN

El objetivo de esta revisión bibliográfica es recopilar la información actualmente disponible en cuanto al potencial de la melatonina como suplemento para prevenir, como biomarcador temprano para diagnosticar o como fármaco para curar las enfermedades neurodegenerativas, las cuales suponen un problema de salud pública.

Con este fin se desarrollarán los siguientes apartados:

- Descripción de las enfermedades neurodegenerativas más comunes en nuestra sociedad: la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la esclerosis múltiple y la esclerosis lateral amiotrófica (Introducción, apartado 1.1), así como un resumen de los estudios estadísticos de prevalencia realizados (Introducción, apartado 1.2).
- Resumen de los tratamientos existentes para estas enfermedades (Introducción, apartado 1.3).
- Descripción breve de nuevas terapias en investigación (ejemplos, incluyendo la melatonina) (Introducción, apartado 1.4).
- Descripción de la molécula de la melatonina y sus funciones en el organismo (Introducción, apartado 1.4.1).
- Descripción del efecto de la terapia basada en melatonina para las enfermedades neurodegenerativas (Resultados y discusión, apartado 4).
- Desarrollo de un apartado donde se expondrán las perspectivas y el futuro de las terapias basadas en melatonina (Resultados y discusión, apartado 4.5).
- Conclusiones del trabajo bibliográfico (Conclusión, apartado 5).

## 3. METODOLOGÍA

La metodología llevada a cabo para la realización de esta revisión ha sido la búsqueda de información en bases de datos o motores de búsqueda como PubMed y Google Scholar. La

primera contiene publicaciones de ámbito médico, principalmente de la base de datos Medline<sup>vi</sup>. La segunda es un motor de búsqueda de Google especializado en bibliografía científica y académica que abarca distintos campos de estudio. Se han empleado palabras claves como “*melatonin*”, “*neurodegenerative*”, “*sclerosis*”, “*Alzheimer*” y “*Parkinson*”, entre otras. El criterio que se ha seguido para la selección de los artículos ha sido en primer lugar por artículos que abarcaran varias enfermedades neurodegenerativas y en segundo lugar por artículos que se centraran en una enfermedad en concreto, teniendo en cuenta para ambos el año de publicación más reciente. Así mismo, se hizo uso de *reviews*, obteniendo la mayor parte de la información y artículos de estas revisiones.

Paralelamente, las asignaturas “Bioquímica del envejecimiento”, “Farmacología y Farmacoterapia I” y “Fisiopatología” del Grado en Farmacia (Universidad de Sevilla), sirvieron de apoyo y guía para realizar este trabajo bibliográfico.

También se ha recurrido a páginas web de divulgación científica (ej. web de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria) para la búsqueda de imágenes que apoyen gráficamente la información.

## 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Recientes investigaciones han demostrado la relación existente entre la melatonina y las enfermedades neurodegenerativas. Estos estudios han intentado aclarar el efecto de dicha neurohormona en los pacientes antes de padecer alguna enfermedad neurodegenerativa y durante el curso de la enfermedad. En base a estos estudios científicos, se describirá en los siguientes apartados cómo se ven afectados los niveles fisiológicos de melatonina en pacientes con enfermedades neurodegenerativas y cómo afecta la suplementación con esta neurohormona en la evolución de las enfermedades neurodegenerativas más comunes.

### 4.1 Melatonina en la Enfermedad de Alzheimer

En la EA se ha investigado la relación que hay entre la enfermedad y las alteraciones en los patrones del sueño de los enfermos. Aproximadamente el 70% de los pacientes de Alzheimer sufren desórdenes del sueño. Se observa una reducción de las ondas lentas, que corresponden

---

<sup>vi</sup> Una de las bases de datos de bibliografía médica más amplia, elaborada por la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos.

al sueño profundo, y de la fase REM. A menudo, estas alteraciones surgen antes del deterioro cognitivo (Spinedi, Cardinali, 2019).

Varios estudios han mostrado un incremento de fracciones del péptido  $\beta$ -amiloide<sup>vii</sup> en el fluido cerebroespinal de pacientes sanos que no han dormido durante una noche o que han sufrido una interrupción del sueño no REM. Además, mediante estudios realizados con ratones, se ha podido demostrar una relación directa entre la vigilia y la formación del péptido  $\beta$ -amiloide. La proteína Tau también podría estar relacionada con las alteraciones del sueño. Ensayos realizados con ratones han demostrado que perturbaciones en el sueño dan lugar a trastornos en la memoria, en el metabolismo de la proteína Tau y en la integridad sináptica. Además, se ha estudiado la filtración de estos péptidos por el sistema linfático. Estas investigaciones proponen que el desarrollo y la progresión de la EA podrían deberse a un fallo en este proceso de filtración, el cual se ve agravado por la alteración del sueño (Ilustración 10) (Spinedi, Cardinali, 2019).

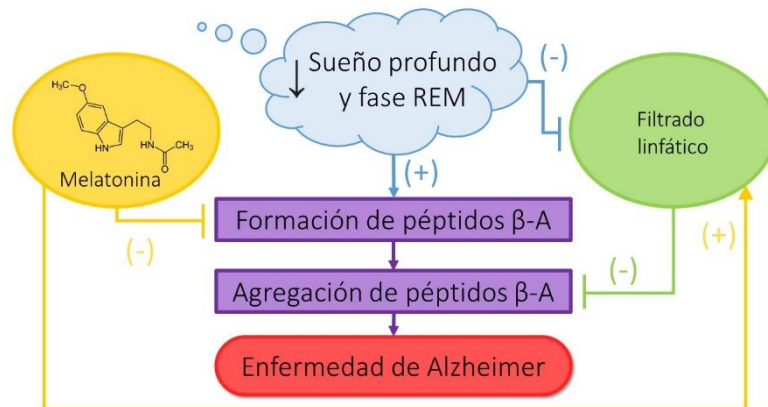


Ilustración 10. Diagrama que muestra cómo afecta la disminución de la calidad del sueño y la acción de la melatonina sobre la EA. Fuente: Elaboración propia en base a los datos de *Neuroendocrine-Metabolic Dysfunction and Sleep Disturbances in Neurodegenerative Disorders: Focus on Alzheimer's Disease and Melatonin* (Spinedi, Cardinali, 2019).

Por su papel en la regulación del ciclo vigilia-sueño, la melatonina se ha probado en pacientes de EA obteniéndose resultados muy interesantes. Así, por ejemplo, tratamientos experimentales con melatonina en animales han demostrado su poder neuroprotector. La melatonina disminuye la acumulación del péptido  $\beta$ -amiloide y la hiperfosforilación de Tau, lo que mejora la neuroplasticidad y la supervivencia neuronal. Esto es esencial para tener una alta reserva cognitiva y prevenir la pérdida de memoria en etapas tempranas de la enfermedad. Además, la administración de melatonina aumenta el filtrado linfático del péptido  $\beta$ -amiloide. Sin embargo, hay que tener en cuenta que, aunque la melatonina inhibe las primeras etapas de agregación del  $\beta$ -amiloide, no revierte los oligómeros ya formados. Por tanto, la administración

<sup>vii</sup> Proteína mal plegada causante de la EA (Introducción, apartado 1.1.1)

de melatonina debe ser considerada como terapia para la prevención de la EA (Ilustración 10) (Spinedi, Cardinali, 2019).

Como se ha explicado anteriormente, también se ha observado una inhibición de la hiperfosforilación de la proteína Tau en el hipocampo de roedores tras la administración de melatonina. No obstante, hay que mencionar que la melatonina solo causa efectos muy modestos (a veces nulos) sobre la capacidad cognitiva. Por consiguiente, la melatonina deberá ser usada para prevenir el desarrollo de EA y no para revertir el daño neuronal causado por dicha enfermedad. A pesar de lo mencionado anteriormente, se ha demostrado que la administración diaria de melatonina antes de dormir mejora la calidad del sueño y la capacidad cognitiva en las primeras etapas del deterioro de las neuronas. Incluso, se podría considerar que niveles bajos de melatonina en el fluido cerebrospinal son un desencadenante de la EA y podría ser un biomarcador en el diagnóstico de esta (Spinedi, Cardinali, 2019).

#### 4.2 Melatonina en la Enfermedad de Parkinson

En la EP, la gravedad de la enfermedad y la disminución del volumen de materia gris del hipotálamo están relacionados con niveles bajos de melatonina (Tamtaji et al., 2020).

Se piensa que la melatonina podría afectar a los mecanismos por los que se produce esta enfermedad, como es el estrés oxidativo, procesos inflamatorios, apoptosis o una respuesta inmune (apartado 1.1.2). De hecho, tras la administración de melatonina a ratones con Parkinson inducido, se pudo observar un descenso de la degeneración de neuronas, del estrés oxidativo y de la apoptosis (Tamtaji et al., 2020). A continuación, se enumerarán las ventajas del uso de melatonina como terapia en enfermos o modelos animales de Parkinson, explicando cómo afecta a los distintos procesos que produce dicha enfermedad.

(1) **Estrés oxidativo:** la administración de melatonina a ratones modelos de EP incrementó los niveles de la enzima superóxido dismutasa y del tripéptido glutatión reducido. Además, también provocó un aumento en la actividad mitocondrial y una disminución de la concentración del radical hidroxilo. Es decir, la suplementación con melatonina contribuyó a tener una buena respuesta antioxidante. Además, el uso de melatonina como terapia provocó una disminución de la muerte de las neuronas dopaminérgicas y un aumento de la enzima catalasa y glutatión peroxidasa, las cuales contribuyen a la neutralización de radicales libres. De esta manera, se reduce la peroxidación lipídica de la membrana y la degeneración de las neuronas (Tamtaji et al., 2020).



(2) **Apoptosis:** la apoptosis es otro mecanismo molecular que se ve afectado por la suplementación de melatonina. Mediante experimentos realizados con ratas modelo de EP se pudo comprobar que la administración de melatonina disminuye tanto la fragmentación del ADN en el estriado y el mesencéfalo como la apoptosis en este último. Además, se pudo observar una disminución de la expresión de las enzimas responsables de la cascada de apoptosis, así como el déficit mitocondrial en ratones modelos de EP tras la administración de melatonina (Tamtaji et al., 2020).

(3) **Autofagia:** la enzima CDK5 tiene un papel importante sobre la regulación de la autofagia. Un estudio demostró que la melatonina mejoraba la autofagia inducida por esta enzima y la muerte celular en monos modelo de EP. Hay que mencionar que son necesarios más estudios para evaluar los efectos de la melatonina en este mecanismo (Tamtaji et al., 2020).

(4) **Neuroinflamación:** otro proceso relacionado con la muerte neuronal es la neuroinflamación. En este proceso están involucrados la enzima ciclooxigenasa tipo 2 (COX-2) y la óxido nítrico sintasa (iNOS) (Introducción, apartado 1.1.2). Al administrar melatonina a ratones con EP inducido se ha podido observar cierta tendencia a disminuir la actividad de las enzimas COX-2 y iNOS. Sin embargo, son necesarios más estudios para tener plena certeza de esta propiedad de la melatonina (Tamtaji et al., 2020).

(5) **Proteínas mal plegadas:** además de actuar sobre los mecanismos anteriores, también se ha podido comprobar una disminución de la proteína  $\alpha$ -sinucleína en el estriado de ratas modelos de EP cuando se les administró melatonina. En otro estudio realizado, la  $\alpha$ -sinucleína provocó un deterioro en la respiración de levaduras. Tras poner en contacto estas levaduras con melatonina se pudo apreciar una mejoría de la situación. A pesar de estos hechos experimentales, se precisan más estudios para evaluar los efectos de la melatonina sobre esta proteína (Tamtaji et al., 2020).

(6) **Componente genética:** la acción de la melatonina sobre los genes causantes de la EP se ha estudiado en moscas del género *Drosophila* o moscas de la fruta. El estudio mostró que la melatonina reducía la disfunción de la memoria inducida por el gen PARK8. En otro estudio, la melatonina disminuyó la disfunción sináptica y los desórdenes del sueño inducidos por ese mismo gen (Tamtaji et al., 2020).

Hay que resaltar también aquellos trabajos en los cuales se estudió el efecto **de terapias que combinan el uso de la melatonina con otros medicamentos** en enfermos de Parkinson. En relación con este campo, existen estudios en los que se demuestra que la administración de L-DOPA junto con melatonina provocan un descenso significativo de la pérdida de dopamina en el

estriado y mejoraron la acinesia y la catalepsia en ratones (Tamtaji et al., 2020). Recordemos que la EP se produce por la pérdida de los cuerpos neuronales dopaminérgicos de la sustancia negra, donde se produce la dopamina (introducción, apartado 1.1.2).

En otro trabajo se investigaron los efectos de la melatonina como adyuvante en el tratamiento con levodopa. Esta combinación mostró tener más efectos neuroprotectores que la monoterapia en modelos animales de EP. Además, podríamos hablar de la melatonina como el adyuvante ideal en el tratamiento de la EP con levodopa ya que su uso consigue disminuir la dosis de levodopa (Tamtaji et al., 2020).

En resumen, la administración de melatonina a pacientes de EP dio lugar a una mejoría de los patrones de sueño y de la calidad de vida. Incluso, estos estudios demostraron la mejora de los desórdenes no motores de la enfermedad tras la administración de esta neurohormona. Esto sugiere que terapias basadas en melatonina, además de poder prevenir la EP, podría detener el avance de la enfermedad. Sin embargo, no se pudo demostrar la mejoría de los síntomas motores con la monoterapia basada en melatonina (Tamtaji et al., 2020).

#### 4.3 Melatonina en la Esclerosis Múltiple

En la EM también se pudo observar una relación entre la alteración de los ciclos circadianos y el riesgo de padecer esta enfermedad. Así lo demostró un trabajo en el cual se estudiaron sujetos jóvenes que trabajaban por turnos. En consecuencia, estos jóvenes presentaban ritmos circadianos alterados y restricción de sueño, resultando en un mayor riesgo de sufrir EM. Según estudios recientes, los niveles tanto de melatonina como de su metabolito, el 6-sulfatoximelatonina (6-SOMT), analizados en orina de pacientes de EM, eran menores que en los sujetos sanos. Estos datos fueron confirmados posteriormente por otro trabajo en el cual se demostró la relación inversa entre los niveles de 6-SOMT y la gravedad del cansancio, el número de recaídas, el nivel de discapacidad y la exacerbación estacional de la EM (Skarlis, Anagnostouli, 2020).

A pesar de estas investigaciones, hay científicos que no pudieron encontrar ninguna relación entre los niveles de 6-SOMT y la duración de la enfermedad, la calidad del sueño y el nivel de discapacidad que provoca la enfermedad, poniendo en duda esta teoría (Skarlis, Anagnostouli, 2020).

De interés son los resultados publicados por Gajofatto et al. (2017). Estos científicos estudiaron la posible relación entre la liberación de melatonina y los síntomas de la EM como la

discapacidad neurológica, el cansancio y la calidad de vida. Aunque no se pudo demostrar esta relación, sí se consiguió asociar estos factores a niveles bajos del metabolito 6-SOMT en estos pacientes. Por otro lado, en un estudio realizado por Haase et al. (1994) se pudo observar una relación inversa entre los niveles de melatonina y la gravedad de la depresión en los pacientes con EM de duración superior a 10 años (Skarlis, Anagnostouli, 2020).

Cada vez hay más evidencia de que la secreción irregular de melatonina podría jugar un papel importante en el desarrollo de la EM, por lo que se están buscando genes involucrados en el proceso de síntesis, acción o eliminación de la melatonina que se encuentren mutados en los pacientes de EM. En los estudios realizados, se han encontrado mutaciones en dos puntos clave del transcurso de la melatonina por el organismo, que son en su síntesis, en el que se ve afectado el gen que transcribe la enzima triptófano hidroxilasa 2, y en su diana de acción, que afecta al receptor de melatonina (Skarlis, Anagnostouli, 2020).

Es de relevancia destacar trabajos en los cuales se comprobó el efecto de la administración de melatonina en pacientes de EM. Por ejemplo, en un estudio con enfermos de EM remitente-recurrente, la administración únicamente de melatonina con dosis crecientes (de 50 a 300 mg por día) mostró una mejora del nivel de discapacidad (Skarlis, Anagnostouli, 2020).

Por otro lado, se comprobó también cómo la administración de 5 mg de melatonina durante 90 días a pacientes de EM podía reducir los niveles totales de oxidación y un incremento de la capacidad antioxidante mediante la inducción de la glutatión peroxidasa y la superóxido dismutasa, lo que disminuye la peroxidación lipídica de la membrana (Skarlis, Anagnostouli, 2020).

Además, recientemente se demostró que la combinación del tratamiento con Interferón beta-1b y la administración de melatonina en una dosis de 5 mg por día puede ser más efectiva en la reducción del estrés oxidativo que la monoterapia con este interferón (Skarlis, Anagnostouli, 2020).

Por último, para los casos de EM primaria-progresiva se ha propuesto el uso combinado de antiinflamatorios y neuroprotectores. La melatonina, por sus propiedades inmunomoduladoras y antioxidantes, podría ser la terapia idónea para esta enfermedad (Skarlis, Anagnostouli, 2020).

En resumen, los estudios parecen indicar que una secreción irregular de melatonina puede estar relacionada con la etiopatogenia de la EM (aunque son necesarios más estudios para poder confirmar que sea una causa directa). En cuanto a la suplementación con melatonina en enfermos de EM, se ha observado una mejoría tanto en la discapacidad como en los niveles de

estrés oxidativo, además de mejorar la calidad del sueño de los pacientes. Sin embargo, debido al reducido tamaño de trabajos en esta área (o número de personas investigadas) no se puede concluir que su administración provoque una mejora significativa de la enfermedad (Skarlis, Anagnostouli, 2020).

#### 4.4 Melatonina en Esclerosis Lateral Amiotrófica

En el caso de la ELA, son muy escasos los estudios realizados hasta el momento. En un experimento con ratones transgénicos afectados por una variación del gen de la enzima superóxido dismutasa<sup>viii</sup>, se ha comprobado que la melatonina en altas dosis vía oral inhibe la progresión de la enfermedad y aumenta la supervivencia. En otro estudio, la melatonina administrada en la espina lumbar de ratas neonatas consiguió cambiar la expresión del gen de la enzima superóxido dismutasa. Los resultados de ambos experimentos indican que la melatonina podría ser útil en casos de ELA familiar (Gunata et al., 2020).

El uso de la melatonina fue probado en pacientes de ELA por primera vez en 2002. Su administración en altas dosis dio lugar a la reducción de los parámetros de estrés oxidativo, demostrándose su capacidad antioxidante y neuroprotectora (Gunata et al., 2020). Por lo tanto, se podría considerar a esta neurohormona como tratamiento potencial y apropiado para la enfermedad de la ELA.

Hay que mencionar que la dosificación de la melatonina también se ensayó por vía rectal, siendo tolerada de esta forma elevadas dosis de dicho compuesto (Gunata et al., 2020).

En un reciente estudio estadístico realizado por Bald et al. (2021) se examinó el efecto de la melatonina sobre el avance de la ELA. Para ello se hizo uso de la base de datos de ensayos clínicos de ELA "PRO-ACT", la cual recoge datos sobre ensayos clínicos realizados en pacientes con ELA. De esta forma se pudieron evaluar los efectos de terapias basadas en melatonina en distintos parámetros como la Capacidad Vital Forzada (FVC), la necesidad de Ventilación No Invasiva (NIV) y la Escala de Clasificación Funcional de ELA<sup>ix</sup> (ALSFERS), entre otros. Este autor concluye que los pacientes suplementados con melatonina mostraron mayor probabilidad de supervivencia, y mejores datos en ALSFRS y la FVC (Bald et al., 2021).

---

<sup>viii</sup> Enzima que se encuentra mutada en la mayoría de los casos de ELA familiar.

<sup>ix</sup> Es una prueba basada en un cuestionario validado que evalúa 12 aspectos de la función física en la realización de actividades de la vida diaria.

Los resultados de estos trabajos son muy esperanzadores en cuanto al uso de la melatonina como nueva terapia para tratar la enfermedad de la ELA. Sin embargo, son necesarios más ensayos e investigar más en profundidad los beneficios de la melatonina en pacientes con ELA.

#### 4.5 Perspectivas en la investigación del tratamiento con melatonina

La melatonina es una molécula que suscita mucho interés en la comunidad científica debido a su potencial uso como terapia para enfermedades neurodegenerativas. Además, se ha podido comprobar sus beneficios para otro tipo de enfermedades o dolencias como por ejemplo cáncer o fibromialgia (Reichert, 2020). Por ello, el uso de melatonina como fármaco, así como sus formas de administración son campos con potencial y futuro, donde todavía queda mucho por investigar. Así, por ejemplo, un área de investigación en auge es la elaboración de alimentos enriquecidos con melatonina para incrementar su ingesta en la población (Spinedi, Cardinali, 2019).

La suplementación con melatonina es muy segura cuando es administrada a bajas dosis, ya que no hay evidencia de dependencia, efectos negativos en el estado de alerta durante el día o insomnio de rebote. La dosis ideal para conseguir una regulación del sueño sería de 2 mg al día, mientras que, para conseguir el efecto preventivo de la EA, la dosis debe ser superior a 100 mg al día. Según estudios realizados con voluntarios sanos, esta dosificación no supondría ningún riesgo por su baja toxicidad y la ausencia de efectos adversos (Spinedi, Cardinali, 2019).

Sin embargo, un exceso de melatonina en el organismo es capaz de inducir problemas hormonales, pudiendo producir efectos perjudiciales en mujeres embarazadas. Además, la sobreexpresión de esta hormona se ha relacionado con ansiedad, depresión y somnolencia (Jehan et al., 2015). Por otro lado, cuando la melatonina no se segrega de forma endógena y se suplementa durante el día, puede provocar cansancio, somnolencia y alteraciones en los patrones de activación cerebral antes de dormir (Lemoine et al., 2007).

Otra desventaja del uso de melatonina es su farmacocinética, ya que es una molécula con una vida media corta y una baja biodisponibilidad (introducción 1.4.1.).

Por todo lo expuesto, es de gran interés la búsqueda de otras vías o modos de administración que eviten la ingesta de dosis elevadas de melatonina, que aumenten a su vez la biodisponibilidad de esta hormona y que además impida su rápida metabolización (Nižić et al., 2020). Una de las investigaciones que se están llevando a cabo estudia la viabilidad de la administración de melatonina por vía nasal (Nižić et al., 2020). De actualidad son también los

estudios sobre nanotransportadores o vehículos moleculares para encapsular fármacos (nanopartículas poliméricas o de sílice). De esta forma se podrá proteger la melatonina, liberarla de forma prolongada e incluso transportarla selectivamente a un tejido concreto (Nižić et al., 2020 y Siahdasht et al., 2020).

En conclusión, las perspectivas de futuro en el ámbito de la investigación están enfocadas a mejorar el aspecto tecnológico del uso de melatonina, ya que ha demostrado ser una molécula útil en el tratamiento de algunas enfermedades.

## 5. CONCLUSIONES

La pésima calidad de vida que tienen las personas que padecen enfermedades neurodegenerativas y la imposibilidad de curar estas enfermedades, obliga a dirigir todos los esfuerzos a buscar nuevos métodos o terapias para frenar el avance de la enfermedad y poder curarla.

Entre las terapias o fármacos que actualmente se encuentran en estudio en el ámbito de la salud cerebral está la melatonina. Los resultados de las investigaciones más recientes apuntan a que sus beneficios podrían ayudarnos a prevenir algunas enfermedades neurodegenerativas como es el caso de las enfermedades de Alzheimer y de Parkinson e incluso podría evitar su progresión. Sin embargo, dichas investigaciones no han podido demostrar que la melatonina tenga la capacidad de revertir o curar estas enfermedades una vez ya están instauradas.

En el caso de la esclerosis múltiple, la suplementación con melatonina ha mostrado ligeras mejorías en la calidad de vida del paciente, aunque estos resultados aún no son concluyentes. En cuanto a la esclerosis lateral amiotrófica se han realizado estudios que han dado lugar a resultados muy esperanzadores. En el pequeño número de estudios realizados se ha podido observar un aumento en la calidad de vida en los pacientes, e incluso un aumento de la supervivencia tras el tratamiento con melatonina. A pesar de estos datos, aún queda mucho por investigar en este campo.

Algunos estudios se están centrando en descubrir si estas enfermedades pueden estar relacionadas con un fallo fisiológico en la síntesis, acción o eliminación de la melatonina. Tanto en la esclerosis múltiple como en la enfermedad de Alzheimer se ha descubierto que los niveles de melatonina y de su metabolito son menores en estos pacientes, lo que la convierte en un posible biomarcador temprano de la enfermedad.

Aun así, son necesarios más estudios y ensayos para conocer todos los beneficios y los riesgos que conlleva el tratamiento con melatonina, así como determinar la dosis idónea para esta indicación. En este punto nos encontramos con la problemática del escaso número de pacientes que se ofrecen voluntarios para los ensayos clínicos, ya que algunas de estas enfermedades son de baja prevalencia.

En resumen, por sus potenciales beneficios sobre estas enfermedades y por su baja toxicidad, el uso de melatonina es muy recomendable en estos pacientes. Además, se están realizando estudios sobre cómo optimizar la administración y liberación de esta hormona y así mejorar su biodisponibilidad.

El hecho de que una molécula endógena como la melatonina sea un potente neuroprotector supone el inicio de un largo trayecto en la investigación que nos da la posibilidad de mejorar la salud de muchas personas.

## 6. BIBLIOGRAFÍA

- 1) Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Agonistas dopaminérgicos ergóticos en enfermedad de Parkinson: actualización sobre el riesgo de fibrosis valvular cardíaca. Nota Informativa 2008/11, 27 de junio de 2008. [Consultado en mayo 2021]. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2008/docs/NI\\_2008-11\\_ergoticos.pdf](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2008/docs/NI_2008-11_ergoticos.pdf)
- 2) Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS [en línea]. [Consultado en marzo 2021]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
- 3) Allam MF, Del Castillo AS, Navajas RF-C. Factores de riesgo de la enfermedad de Parkinson. *Rev Neurol.* 2003; 36 (8): 749-755.
- 4) Arruti M, Castillo-Triviño T, Egüés N, Olascoaga J. Tabaco y esclerosis múltiple. *Rev Neurol.* 2015; 60 (4): 169-178.
- 5) Bald EM, Nance CS, Schultz JL. Melatonin may slow disease progression in amyotrophic lateral sclerosis: Findings from the Pooled Resource Open-Access ALS Clinic Trials database. *Muscle & Nerve.* 2021; 63: 572–576.
- 6) Blausen.com staff (2014). «Medical gallery of Blausen Medical 2014». *WikiJournal of Medicine.* DOI:10.15347/wjm/2014.010. ISSN 2002-4436.
- 7) Breijyeh Z, Karaman R. Comprehensive Review on Alzheimer’s Disease: Causes and Treatment. *Molecules.* 2020; 25 (24): 5789.

- 8) Carretero Ares JL, Bowakim Dib W, Acebes Rey JM. Actualización: esclerosis múltiple. *Medifam*. 2001; 11(9): 516-529.
- 9) Chan TM, Chen JYR, Ho LI, Lin HP, Hsueh KW, Liu DD et al. ADSC Therapy in Neurodegenerative Disorders. *Cell Transplant*. 2014; 23: 549-557.
- 10) Deuschl G, Beghi E, Fazekas F, Varga T, Christoforidi KA, Sipido E et al. The burden of neurological diseases in Europe: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2020; 5: e551-67.
- 11) Elizondo-Cárdenas G, Déctor-Carrillo MA, Martínez-Rodríguez HR, Martínez-de Villarreal L, Esmer-Sánchez MC. Genética y la enfermedad de Parkinson: Revisión de actualidades. *Fac Med UANL*. 2011; 13 (51): 96-100.
- 12) Gajofatto A, Turatti M, Benedetti MD. Primary progressive multiple sclerosis: current therapeutic strategies and future perspectives. *Expert Rev Neurother*. 2017; 17: 393–406.
- 13) Gunata M, Parlakpınar H, Acet HA. Melatonin: A review of its potential functions and effects on neurological diseases. *Rev Neurol* 2020; 176 (3): 148-165. Y artículos referenciados en este trabajo bibliográfico.
- 14) Haase CG, Tinnefeld M, Faustmann PM. The influence of immunomodulation on psycho-neuroimmunological functions in benign multiple sclerosis. *Neuroimmunomodulation*. 2004; 11: 365–372.
- 15) Instituto Nacional de Estadística (INE). Defunciones según la Causa de Muerte 2018, por causa, sexo y edad. 2018 [en línea]. [Consultado en marzo 2021]. Disponible en: <https://www.ine.es/jaxi/Tabla.htm?path=/t15/p417/a2018/l0/&file=01000.px&L=0>
- 16) Jehan S, Masters-Isarilov A, Salifu I, Zizi F, Jean-Louis G, Pandi-Perumal SR et al. Sleep Disorders in Postmenopausal Women. *Journal of sleep disorders & therapy*. 2015; 4 (5): 1000212.
- 17) Johns Hopkins Medicine. Origen del Parkinson podría estar en el Intestino. 2019 [en línea]. [Consultado en abril 2021]. Disponible en: <https://www.hopkinsmedicine.org/international/espanol/news-releases/origen-del-parkinson-podra-estar-en-el-intestino#:~:text=Braak%20formul%C3%B3%20la%20hip%C3%B3tesis%20que,de%20la%20enfermedad%20de%20Parkinson>.
- 18) Lemoine P, Nir T, Laudon M, Zisapel N. Prolonged-release melatonin improves sleep quality and morning alertness in insomnia patients aged 55years and older and has no withdrawal effects. *Journal of Sleep Research*. 2007; 16 (4): 372–380.
- 19) Martínez-Altarriba MC, Ramos-Campoy O, Luna-Calcaño IM, Arrieta-Antón E. Revisión de la esclerosis múltiple (1). A propósito de un caso. *Semergen*. 2015; 41 (5): 261-265.



- 20) Martínez-Fernández R, Gasca-Salas C, Sánchez-Ferro A, Obeso JA. Actualización en la Enfermedad de Parkinson. *Med Clin Condes*. 2016; 27 (3): 363-379.
- 21) National Institute on Aging (NIA). Hoja informativa sobre la enfermedad de Alzheimer. 2020 [en línea]. [Consultado en marzo 2021]. Disponible en: <https://www.nia.nih.gov/espanol/hoja-informativa-sobre-enfermedad-alzheimer>
- 22) National Institute on Aging (NIA). Medicamentos para tratar los síntomas y conductas asociados con el Alzheimer. 2017 [en línea]. [Consultado en abril 2021]. Disponible en: <https://www.nia.nih.gov/espanol/medicamentos-tratar-sintomas-conductas-asociados-alzheimer>
- 23) Nižić L, Potas J, Winnicka K, Szekalska M, Erak I, Gretic M et al. Development, characterisation and nasal deposition of melatonin-loaded pectin/hypromellose microspheres. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2020; 141: 105115.
- 24) Organización Mundial de la Salud (OMS). La OMS revela las principales causas de muerte y discapacidad en el mundo: 2000-2019. Comunicado de prensa de la OMS. Ginebra: OMS; 2020.
- 25) Pin G, Cardo E, Rey S, Smeyers P, Merino M, Sans O, Kireev R. Puesta al día en las aplicaciones de la melatonina+triptófano+vitamina B6 en Pediatría. *Pediatr Integral*. 2017; XXI (4): 290.e1-290.e7.
- 26) Point I. Alzheimer – Diario de la tormenta perfecta o la realidad sin promesas, estado actual de la investigación. *Negocios Contra la Obsolescencia*. 2018 [en línea]. [Consultado en marzo 2021]. Disponible en: <https://www.negocioscontralaobsolescencia.com/tecnologia/alzheimer-diario-de-la-tormenta-perfecta-o-la-realidad-sin-promesas-estado-actual-de-la-investigacion>
- 27) Poza JJ, Pujol M, Ortega-Albás JJ, Romero O. Melatonina en los trastornos de sueño. *Rev Neurol*. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2018.08.002>
- 28) Pramanik SK, Pal U, Choudhary P, Singh H, Reiter RJ, Ethirajan A et al. Stimuli-Responsive Nanocapsules for the Spatiotemporal Release of Melatonin: Protection against Gastric Inflammation. *ACS Appl Bio Mater*. 2019; 2 (12): 5218-5226.
- 29) Reichert R. Melatonin. En: Pizzorno JE, Murray MT. *Textbook of Natural Medicines*. 5ª edición. UK: Elsevier; 2020. 697-708. ISBN 9780323523424.
- 30) Reppert SM. Melatonin Receptors: Molecular Biology of a New Family of G Protein-Coupled Receptors. *J Biol Rhythms*. 1997; 12 (6): 528-531.
- 31) Santiago López D, Rivas Arancibia S. Estrés oxidativo, metabolitos oxidados de dopamina y enfermedad de Parkinson. *Fac Med UNAM*. 2008; 51 (3): 104-107.

- 32) Siahdasht FN, Farhadian N, Karimi M, Hafizi L. Enhanced delivery of melatonin loaded nanostructured lipid carriers during in vitro fertilization: NLC formulation, optimization and IVF efficacy. *RSC Adv.* 2020; 10: 9462-9475.
- 33) Skarlis C, Anagnostouli M. The role of melatonin in Multiple Sclerosis. *Neurol Sci* 2020; 41 (4): 769-781. Y artículos referenciados en este trabajo bibliográfico.
- 34) Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Me han diagnosticado Esclerosis Múltiple, estoy un poco confuso... ¿Qué es la Esclerosis Múltiple? 2019 [en línea]. [Consultado en abril 2021]. Disponible en: <http://blog.sefh.es/me-han-diagnosticado-esclerosis-multiple-que-es-la-esclerosis-multiple/>
- 35) Spinedi E, Cardinali DP. Neuroendocrine-Metabolic Dysfunction and Sleep Disturbances in Neurodegenerative Disorders: Focus on Alzheimer's Disease and Melatonin. *Neuroendocrinology.* 2019; 108: 354–364. Y artículos referenciados en este trabajo bibliográfico.
- 36) Sudgen D, Davidson K, Hough KA, Teh MT. Melatonin, Melatonin Receptors and Melanophores: A Moving Story. *Pigment Cell Res.* 2004; 17 (5): 454-460.
- 37) Tamtaji OR, Reiter RJ, Alipoor R, Dadgostar E, Kouchaki E, Asemi Z. Melatonin and Parkinson Disease: Current Status and Future Perspectives for Molecular Mechanisms. *Cell Mol Neurobiol.* 2020; 40: 15-23. Y artículos referenciados en este trabajo bibliográfico.
- 38) Zapata-Zapata CH, Franco-Dager E, Solano-Atehortúa JM, Ahunca-Velásquez LF. Esclerosis lateral amiotrófica: actualización. *Iatreia.* 2016; 29 (2): 194-205.
- 39) Zhang C. Natural compounds that modulate BACE1-processing of amyloid-beta precursor protein in Alzheimer's disease. *Discov Med.* 2012; 14 (76): 189-97.