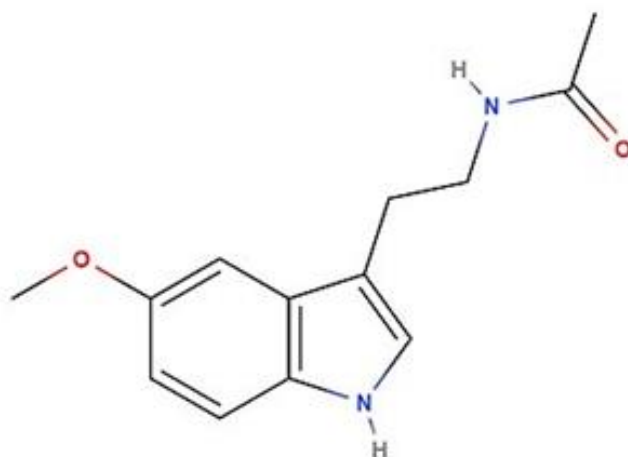




“RELACIÓN ENTRE LA MELATONINA Y EL OJO”



Ariadna Sánchez Escribano



TRABAJO FIN DE GRADO



“RELACIÓN ENTRE LA MELATONINA Y EL OJO”

Revisión bibliográfica

*Grado en Óptica y Optometría
Facultad de Farmacia*

Alumno: Sánchez Escribano, Ariadna
Tutor: Ojeda Murillo, M. Luisa
*Departamento de Fisiología
Sevilla, Julio de 2022*

RESUMEN

La Melatonina es una hormona que está presente de forma natural en casi todos los seres vivos y en numerosas partes del organismo, gracias a su pequeño tamaño y sus características anfílicas de difusión. Aunque fundamentalmente interviene en la regulación del ciclo vigilia-sueño, sabemos que la hormona lleva a cabo otras acciones biológicas gracias a su efecto antioxidante, protector, inmunomodulador y reproductor.

Se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica de la literatura científica sobre los efectos que tiene la hormona en el globo ocular, para así determinarlos por primera vez de forma holística, pues los escasos estudios actuales analizan sus efectos de modo parcial. Estos son: antioxidante, antiinflamatorio, anticancerígeno, antihipertensivo y antiangiogénico. Además, se ha estudiado la suplementación de Melatonina en diez enfermedades oculares (melanoma uveal, uveítis, glaucoma, degeneración macular asociada a la edad, retinopatía diabética, neuritis óptica, conjuntivitis por COVID-19, oftalmopatía tiroidea, ojo seco y cataratas) en las que hemos comprobado que sus efectos son beneficiosos, duraderos y no producen efectos adversos.

Al ser un compuesto biológico, el uso de Melatonina como tratamiento en las enfermedades oculares descritas proporciona un buen perfil de seguridad y bajo costo. Es por ello que puede ser una alternativa prometedora en sustitución a los tratamientos actuales, de mayor dificultad y que provocan reacciones adversas en los individuos. Estos beneficios se acentúan en pacientes mayores, cuyos niveles de Melatonina endógenos van disminuyendo a medida que aumenta la edad.

Palabras clave: Melatonina, efectos, tratamiento, antioxidante, antiinflamatorio.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1- ¿Qué es la Melatonina?.....	1
1.1.1- Definición y estructura.....	1
1.1.2- Mecanismo de acción.....	2
1.1.3- Acciones biológicas en humanos.....	3
1.2- ¿Qué relación existe entre la secreción de Melatonina y el ojo humano?.....	5
1.2.1- Vía pineal de secreción de Melatonina.....	5
1.2.2- Vía retiniana de secreción de Melatonina.....	6
2. OBJETIVOS	7
3. METODOLOGÍA	7
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	8
4.1- Efectos de la Melatonina en el globo ocular.....	8
4.1.1- Efecto antioxidante de la Melatonina.....	8
4.1.2- Efecto antiinflamatorio de la Melatonina.....	10
4.1.3- Efecto anticancerígeno de la Melatonina.....	12
4.1.4- Efecto antihipertensivo de la Melatonina.....	14
4.1.5- Efecto antiangiogénico de la Melatonina.....	15
4.2- Suplementación de Melatonina en patologías oculares.....	16
4.2.1- Tratamiento en pacientes con cáncer.....	16
4.2.2- Tratamiento en pacientes con uveítis.....	17
4.2.3- Tratamiento en pacientes con glaucoma.....	18
4.2.4- Tratamiento en pacientes con DMAE.....	20
4.2.5- Tratamiento en pacientes con retinopatía diabética.....	22
4.2.6- Tratamiento en pacientes con neuritis óptica.....	24
4.2.7- Tratamiento en pacientes con COVID-19.....	25
4.2.8- Tratamiento en pacientes con oftalmopatía tiroidea.....	26
4.2.9- Tratamiento en pacientes con ojo seco.....	27
4.2.10- Tratamiento de prevención de cataratas.....	28
5. CONCLUSIONES	31
6. BIBLIOGRAFÍA	31

1. INTRODUCCIÓN

1.1- ¿Qué es la Melatonina?

1.1.1- Definición y estructura

La Melatonina es una hormona que está presente de forma natural en casi todos los seres vivos, desde organismos como bacterias hasta nosotros mismos, los seres humanos. Se sintetiza en varias células y tejidos distintos y tiene diversas funciones en el cuerpo, pero fundamentalmente, interviene en la regulación del ciclo vigilia-sueño (Cipolla-Neto, José and Do Amaral, Fernanda Gaspar, 2018).

En química, la Melatonina se define como “N-acetil-5-metoxi-triptamina” y se produce a partir de la Serotonina, derivada del aminoácido esencial Triptófano. La Serotonina se transforma en Melatonina principalmente en los pinealocitos de la glándula pineal, localizada en el Sistema Nervioso Central y gracias a la acción de la enzima N-acetil-transferasa. El estímulo principal que se precisa para su síntesis y liberación es la ausencia de luz y la hormona se libera a la sangre y al líquido cefalorraquídeo (Cipolla-Neto, José and Do Amaral, Fernanda Gaspar, 2018).

La Melatonina se encuentra presente en cualquier parte del organismo gracias a sus características anfifílicas de difusión, ya que posee un extremo soluble en agua ó hidrófilo y otro no soluble ó hidrófobo como se muestra a continuación en la **Figura 1** (Cipolla-Neto, José and Do Amaral, Fernanda Gaspar, 2018).

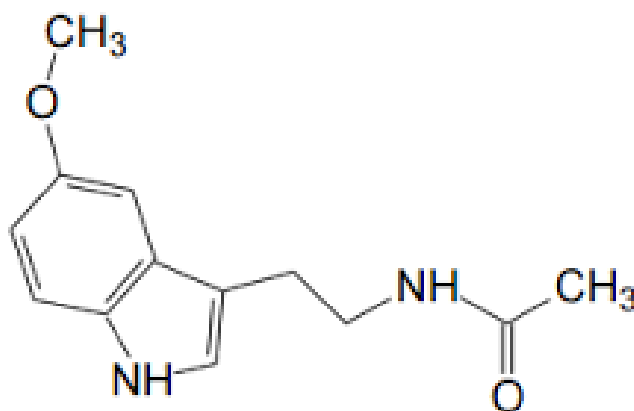


Figura 1: Molécula de Melatonina. Fuente: (Marlene, 2019)

1.1.2- Mecanismos de acción de la Melatonina

A lo largo de la evolución, la Melatonina ha desarrollado varios mecanismos de acción: de forma clásica, al igual que el resto de hormonas, actúa uniéndose a unos receptores celulares específicos localizados en la membrana, en el citosol y en el núcleo celular. Estos receptores llevan a cabo los llamados “efectos inmediatos de la Melatonina”, tras ser esta liberada durante la noche (Boutin, Jean A. et al., 2005).

Por otro lado, la Melatonina puede interactuar de forma directa con otras moléculas sin necesidad de receptores, como por ejemplo ocurre con determinadas enzimas en la acción antioxidante y en la degradación de otras proteínas. En este caso, la Melatonina que actúa no es la recién sintetizada y liberada durante la noche como ocurre en el caso anterior, sino que es la que queda en el plasma después de la noche. Los efectos que genera se llaman “efectos prospectivos de la Melatonina” y pueden ser de dos tipos: consecutivos o prolongados (Boutin, Jean A. et al., 2005).

Podemos clasificar los receptores de Melatonina en tres tipos: receptores de membrana, receptores nucleares y receptores citosólicos como se muestra en la **Figura 2**.

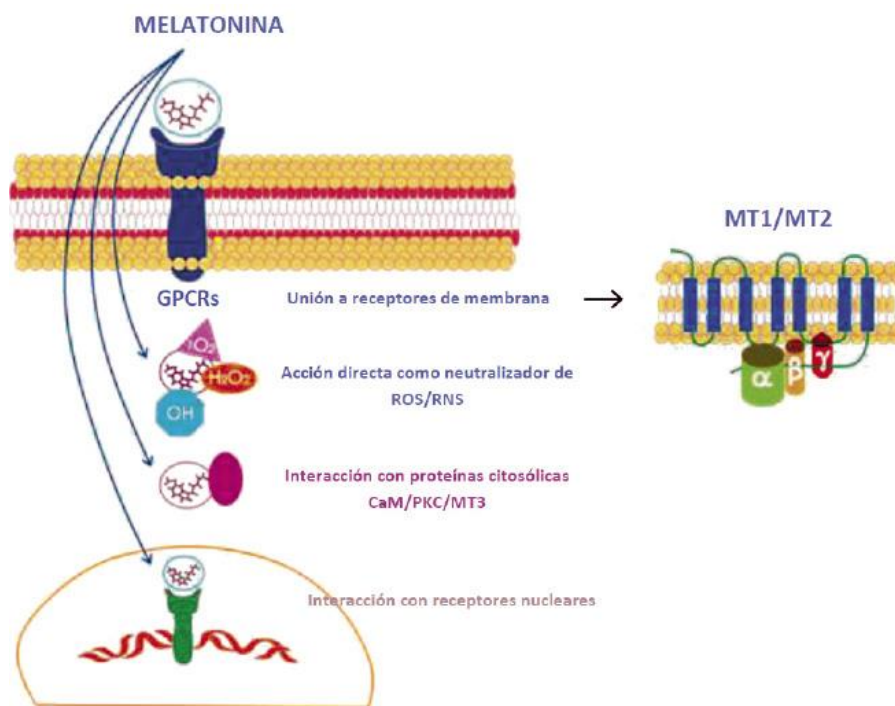


Figura 2: Mecanismos de acción de la Melatonina. Fuente: (Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria, 2022)

- Los receptores de membrana se encuentran en el sistema nervioso central y en casi todos los tejidos y son los llamados MT1 y MT2. Estos están acoplados a proteínas que a su vez interactúan con unos mensajeros posteriores y ambos regulan los canales de Potasio y Calcio, llevan a cabo la acción antioxidante, reducen la producción de AMPc y GMPc y/o aumentan la formación de diacilglicerol e IP3 (segundos mensajeros) (Boutin, Jean A. et al., 2005).
- También interacciona con receptores nucleares llamados ROR/RZR (receptores de retinoides Z) debido a que su naturaleza y pequeño tamaño le permite atravesar la membrana plasmática y alcanzar el núcleo celular (Boutin, Jean A. et al., 2005).
- Los receptores citosólicos son los MT3 y aunque son menos conocidos, parecen ser una forma de quinona reductasa, enzima desintoxicante (Boutin, JeanA et al., 2005).

1.1.3- Acciones biológicas de la Melatonina

a) Regulación de los ritmos biológicos:

Existe un sistema interno, que junto con el ciclo de luz-oscuridad de la Tierra, regula las actividades diarias que realiza el ser humano. Este se conoce como sistema circadiano y organiza numerosas variables fisiológicas como los patrones del sueño, liberación de hormonas, hábitos alimentarios, la digestión y la regulación de la temperatura corporal (Iuvone, P. Michael et al., 2005).

El sistema circadiano está regulado por relojes biológicos, proteínas que interactúan con el resto de células del cuerpo. A su vez, todos los relojes biológicos están controlados por el reloj principal o núcleo supraquiasmático (NSQ), un conjunto de neuronas localizado en el hipotálamo y que recibe información sobre la luz entrante de los nervios ópticos. Cuando disminuye la cantidad de luz, el NSQ indica al hipotálamo que sintetice y libere desde la glándula pineal más Melatonina, hormona que produce el sueño (Iuvone, P. Michael et al., 2005).

Por tanto, la Melatonina está vinculada a dos ritmos biológicos, el de luz-oscuridad y el de vigilia-sueño, del que indirectamente dependerán otras hormonas como, por ejemplo, la del crecimiento (GH) y el cortisol (Iuvone, P. Michael et al., 2005).

b) Efecto antioxidante y protector:

Los radicales libres que se forman durante el metabolismo provocan daño celular y con ello su envejecimiento acelerado. La Melatonina interviene en la eliminación de estos radicales libres de oxígeno gracias a su capacidad de quelación directa de las especies reactivas y también por su capacidad para estimular las enzimas antioxidantes en los diferentes tejidos del cuerpo humano. Además, también es capaz de eliminar los radicales libres derivados del nitrógeno, que también poseen una toxicidad importante (Ilnait-Ferrer J, 2005).

A diferencia de otros antioxidantes y debido a su pequeño tamaño, la molécula de Melatonina puede atravesar las membranas celulares y proteger el ADN nuclear, alargando la vida de la célula. Además, en la mitocondria disminuye el consumo de oxígeno, aumenta la producción de ATP y disminuye la pérdida de electrones y con ello la formación de radicales libres (Ilnait-Ferrer J, 2005).

c) Efecto inmunomodulador:

La Melatonina actúa en el sistema inmune inhibiendo o bien, activando el proceso inflamatorio. Esta hormona suprime la reacción inflamatoria exagerada del sistema inmune, lo que protege frente a la lesión tisular, pero también activa la inmunidad en casos de inmunosupresión o estrés oxidativo (Ilnait-Ferrer, 2005).

d) Efecto en la reproducción:

La Melatonina actúa como un antigonadotrófico inhibiendo la producción de GnRH, la hormona encargada de liberar gonadotropinas, que favorecen la maduración gonadal y la esteroidogénesis. De este modo, lleva a cabo un efecto inhibitor de la pubertad y de la maduración sexual. La Melatonina también actúa de forma local en el ovario, protegiendo al ovocito, cigoto, blastocito, etc. del daño oxidativo de los radicales libres. Así se asegura una fisiología reproductiva óptima (Reiter, 1968).

Además, durante el embarazo y el parto, la Melatonina sirve como una señal de la circulación materna al feto, protegiendo a las células de la inflamación ante la hipoxia (Brzezinski, Amnon et al., 2021) (Reiter et al., 2021).

1.2- ¿Qué relación existe entre la secreción de Melatonina y el ojo humano?

1.2.1- Vía pineal de secreción de Melatonina:

La Melatonina es una hormona que se sintetiza principalmente en la glándula pineal, pero también se sintetiza en menor cantidad en la retina y en otros tejidos como son el tracto intestinal, la piel y la médula ósea (Ebadi, Govitrapong, 1986).

Durante el periodo de oscuridad, las células fotorreceptoras de la retina envían esta información hasta el núcleo supraquiasmático (NSQ) del hipotálamo mediante las llamadas fibras del tracto retinohipotalámico. Posteriormente, y siguiendo una vía simpática, atraviesan el ganglio cervical superior hasta llegar a la glándula pineal, donde se libera Noradrenalina que estimula los pinealocitos. Estos últimos son células fotorreceptoras no diferenciadas y comienzan la síntesis de Melatonina (Figura 3). Esta vía, por el contrario, se inhibe ante la presencia de luz (Ebadi, Govitrapong, 1986).

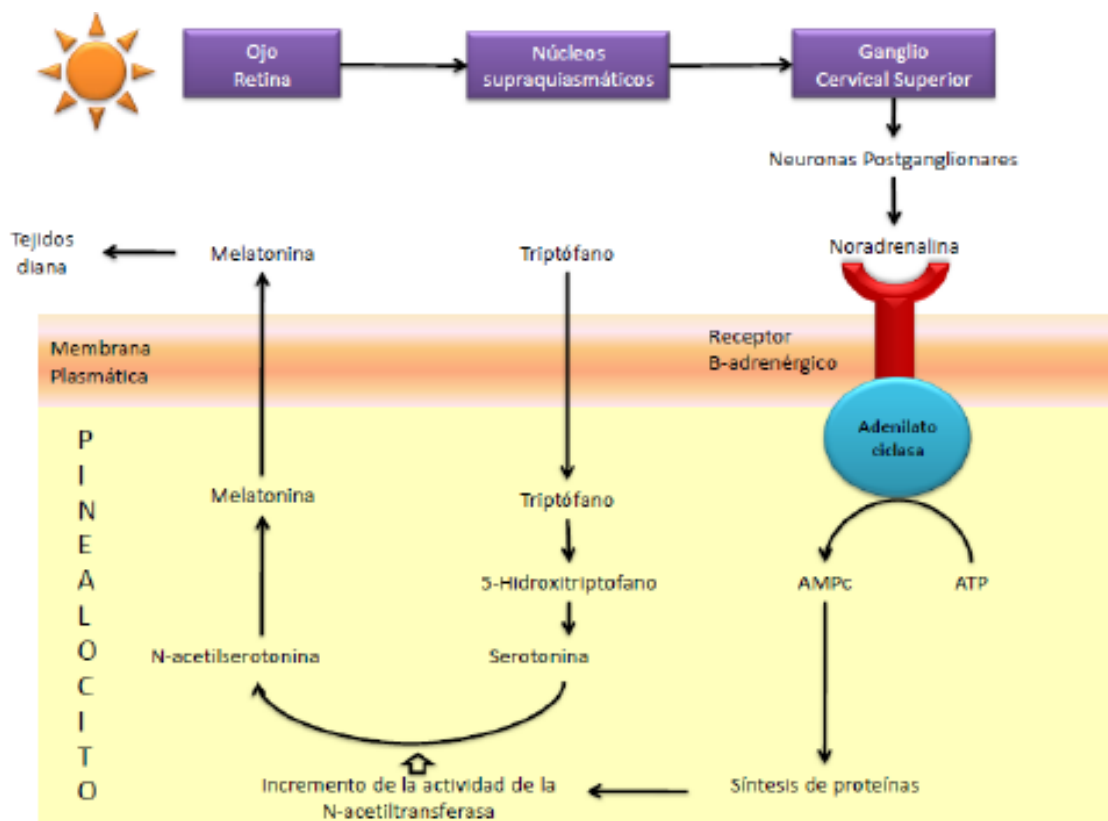


Figura 3: Proceso de secreción de Melatonina. Fuente: (Cipolla-Neto, José and Do Amaral, Fernanda Gaspar, 2018)

El proceso de síntesis de Melatonina se inicia con la captación de Triptófano de la circulación sistémica, que mediante una serie de reacciones enzimáticas se convierte en Serotonina. La Noradrenalina se une a los receptores β -adrenérgicos de los pinealocitos, que estimulan la síntesis de segundos mensajeros y se incrementa la actividad de la enzima N-acetil-transferasa, transformando la Serotonina en Melatonina. Después, esta hormona pasa a la circulación por difusión simple y aunque no se sabe si pasa directamente a la sangre o a través del líquido cefalorraquídeo, se apoya la primera teoría ya que existe mayor concentración de Melatonina en sangre (Kappers, 1981).

Tanto para el feto como para el recién nacido, la Melatonina materna es la única fuente de obtención de esta hormona, debido a que sus glándulas pineales no la producen hasta pasados los 3 o 4 meses. Se conoce que la producción alcanza su máximo antes de la pubertad y a partir de aquí, va descendiendo hasta un 60% después de los 25 años. El descenso es continuo hasta alcanzar valores del 20% del nivel del adulto joven. Es por ello que su disminución se relaciona con el envejecimiento (Kappers, 1981).

1.2.2- Vía retiniana de secreción de Melatonina:

Por otro lado, la retina sigue un patrón de regulación local de los ritmos circadianos oculares. En ella, la síntesis de Melatonina tiene lugar de forma rítmica en sus células fotorreceptoras, los conos y bastones, y varía según los estímulos de luz/oscuridad (Cahill y Besharse, 1993), siendo mayor la producción de la hormona durante la noche.

Al igual que en la glándula pineal, la síntesis de Melatonina en la retina está regulada por la actividad de la enzima N-acetil-transferasa, que además de aumentar en periodos de oscuridad, está mediada por un proceso dependiente de Calcio (Luvone y Besharse, 1986). Las células fotorreceptoras poseen canales de Calcio dependientes de voltaje, que se encuentran abiertos en periodos de oscuridad y la llegada de este ión a la parte terminal de la célula fotosensible hace que se acumule AMPc y por consiguiente, aumente la actividad de la enzima (Avendano et al, 1990).

De este modo, podemos decir que las células fotorreceptoras poseen un sistema circadiano completo, al igual que los pinealocitos de la glándula pineal y que gracias a ello el organismo se anticipa y adapta al cambio de intensidad de la luz durante un periodo de 24h, optimizándose la función visual para cada situación.

2. OBJETIVOS

Con la realización de este trabajo de revisión se pretende:

- ✓ Como objetivo principal, analizar y describir los distintos efectos que tiene específicamente en el globo ocular la Melatonina por primera vez de forma holística, pues los escasos estudios actuales analizan sus efectos de modo parcial.
- ✓ Además, se describirán los tratamientos de suplementación de Melatonina en diferentes patologías del globo ocular existentes hasta la fecha.

3. METODOLOGÍA

El trabajo consiste en una revisión bibliográfica cuya información ha sido obtenida a partir de bases de datos en su mayoría, por ejemplo Pubmed, Medline, Web of Science, Scopus...también a través de revistas científicas, tesis doctorales y algunos libros, en un periodo de tiempo comprendido entre Febrero y Mayo del año 2022.

Muchos de los artículos publicados no están disponibles gratuitamente de forma completa, únicamente su resumen, así que se ha utilizado el acceso a ellos mediante la biblioteca de la Universidad de Sevilla. La mayoría de ellos fueron escritos en inglés.

La búsqueda de información de la parte de investigación se ha llevado a cabo con la ayuda de una serie de descriptores, como son: “Melatonin” (Melatonina), “Effects” (efectos), “Eye Disease” (enfermedad ocular), “Treatment” (tratamiento) y “Ocular” (ocular). Para la recopilación de la información, se ha elegido la base de datos en la que se encontró mayor número de artículos, Pubmed, y haciendo una breve lectura de los títulos y el resumen, se han seleccionado 65. Más tarde, se organizó y analizó la información de forma secuencial, teniendo en cuenta los artículos que mantenían relación entre sí y se procedió a elaborar el trabajo según una división por apartados.

Los criterios de inclusión que se han tenido en cuenta a la hora de seleccionar la información fueron: artículos basados en estudios con humanos y especies roedoras, que estuviesen escritos en español o inglés, que estuviesen relacionados con el sistema ocular y en un periodo de tiempo comprendido entre 1990 y 2022. Se excluyeron aquellos artículos que hacían mención a efectos de la Melatonina no oculares y los que no relacionaban la suplementación de Melatonina en alguna enfermedad ocular.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1- Efectos de la Melatonina en el globo ocular

4.1.1- Efecto antioxidante de la Melatonina

Los radicales libres son moléculas con un electrón desapareado, inestables por naturaleza y que tienden a extraer electrones de las moléculas vecinas, lo que conlleva a la formación de nuevas especies de radicales. Este proceso se propaga y amplifica mediante las llamadas “reacciones en cadena”. Comúnmente se les conoce como especies reactivas de oxígeno (ROS) y de nitrógeno (RNS), debido a que la mayoría de ellos contiene estos átomos y contribuyen a una gran variedad de enfermedades de las estructuras oculares (Andrew W. Siu et al., 2006).

La generación incontrolada de radicales libres reactivos es perjudicial para la estructura y la función celular pues oxidan lípidos, proteínas, hidratos de carbono y el ADN. La oxidación de moléculas en la membrana celular da como resultado un aumento en la permeabilidad de los iones de calcio, disminución de la fluidez de los lípidos y reducción del potencial de membrana; la oxidación de moléculas en el núcleo daña el ADN y se producen cambios mutagénicos en el ARNm (Andrew W. Siu et al., 2006).

Se ha demostrado que la Melatonina:

- ✓ Actúa como rastrillo de radicales libres (radical scavengers) y de especies reactivas relacionadas. Su capacidad antioxidante reside en la captación y destrucción directa de los radicales libres, además, algunos metabolitos que se generan en este proceso son en sí mismos también captadores directos de radicales libres (Silva SO. et al., 2004).
- ✓ Además de su acción como eliminadora directa de radicales libres, la Melatonina estimula a su vez una serie de enzimas antioxidantes (glutatión reductasa, glutatión peroxidasa, superóxido dismutasa...), lo que aumenta aún más su capacidad de reducir la toxicidad de los radicales (Reiter RJ. Et al., 2000).
- ✓ También reduce la fuga de electrones a nivel mitocondrial, proceso que genera radicales libres. Esto es posible gracias a sus características morfológicas, que le permiten penetrar todas las membranas a diferencia de otros antioxidantes de mayor peso molecular (Leon J. et al., 2004).

Sabemos que la retina contiene altas concentraciones de ácidos grasos poliinsaturados (especialmente reactivos a los ROS y RNS) y que está expuesta al bombardeo continuo de radiación electromagnética (fotones y radiaciones UV). Además, debido a que el sistema visual requiere de gran cantidad de energía (ATP) para llevar a cabo su función, en la retina hay una gran población mitocondrial situada en los segmentos internos de los fotorreceptores, que en el proceso de producción del ATP generan cascadas de electrones y radicales libres. Todo ello hace que el sistema ocular sea extremadamente propenso al estrés oxidativo (Brown GC., 1999).

El daño que causan los radicales libres a nivel mitocondrial suprime la producción de ATP, lo que provoca procesos posteriores que median la apoptosis o muerte celular. De este modo, el daño mitocondrial conduce a la pérdida de células retinales y neuronales (Reiter RJ. et al., 2001). La Melatonina restaura la producción mitocondrial de ATP, reduce la fuga de electrones de los complejos respiratorios y elimina los radicales que se generan a nivel mitocondrial (Leon J. et al., 2005). Este conjunto de procedimientos nos lleva a pensar que el ojo sano ha podido desarrollar un mecanismo de defensa natural (producción de Melatonina) frente a la generación constante de radicales libres.

En estudios recientes se ha demostrado que la Melatonina puede reaccionar también de forma directa con el óxido nítrico (NO), molécula de toxicidad similar a los radicales libres, dando lugar a un producto estable denominado N-nitrosomelatonina (Turjanski AG. Et al., 2000). Además de la eliminación directa, la Melatonina inhibe la actividad de la óxido nítrico sintasa (NOS), una enzima que cataliza la conversión de L-arginina a L-citrulina produciendo NO (Bettahi I. et al., 1996). La Melatonina también es capaz de eliminar el Peroxinitrito, un prooxidante nocivo que se forma a partir de la reacción del NO y el anión superóxido (Gilad E. et al., 1997).

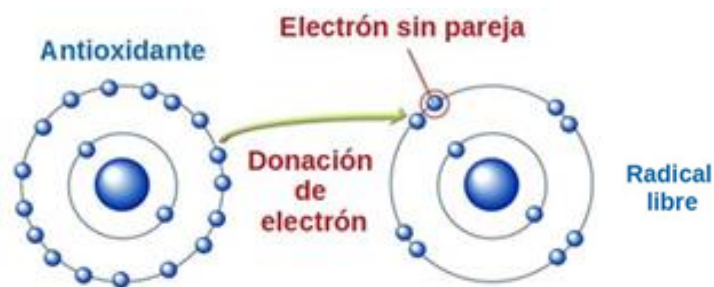


Figura 4: Acción de una molécula antioxidante. Fuente: (SportFarma, 2022).

4.1.2- Efecto antiinflamatorio de la Melatonina

El ojo contiene células derivadas de las tres capas embrionarias y, debido a que expresan proteínas presentes en otras partes del cuerpo, supone un foco principal de enfermedades autoinmunes. La inflamación del tejido conectivo se manifiesta como escleritis y a menudo se asocia con enfermedades reumáticas; la retina, el nervio óptico y las células altamente diferenciadas y especializadas del cristalino, así como los fotorreceptores, son responsables de fenómenos autoinmunes del Sistema Nervioso Central y específicos, respectivamente (Marc D. de Smet and Chi Chao Chan, 2001).

A partir del ácido araquidónico, dos grupos de enzimas activas en el proceso inflamatorio (la ciclooxigenasa y la lipoxigenasa) catalizan la síntesis de eicosanoides dependiendo del tejido involucrado, el estímulo, la presencia de inductores o inhibidores... La lipoxigenasa sintetiza leucotrienos, mediadores de la inflamación en reacciones alérgicas principalmente; mientras que la ciclooxigenasa (COX), produce prostaglandinas (PG), prostaciclina (PGI) y tromboxanos. Estos últimos inducen vasoconstricción y agregación plaquetaria (Figura 5) (Stephen J. Kim et al., 2010).

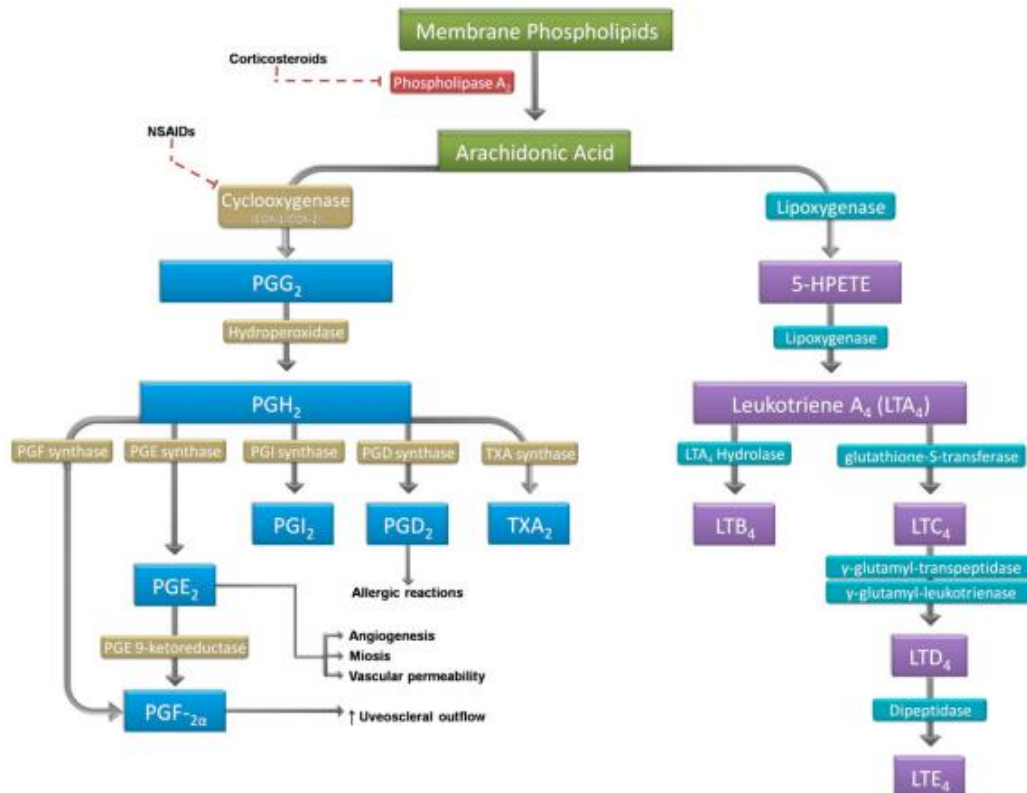


Figura 5: Biosíntesis de mediadores inflamatorios. Fuente: (Kim et al., 2010)

Se han identificado dos isoformas de COX que intervienen en los procesos oculares:

- La COX-1 es una enzima constitutiva que está presente en la mayoría de tejidos y células del organismo pero sobre todo en el riñón, el tracto intestinal, leucocitos y plaquetas. Esta libera prostaglandinas esenciales que juegan un papel fundamental en la función fisiológica y la homeostasis (protección de plaquetas, endotelio vascular, mucosa gástrica...). Por ello, su concentración se mantiene prácticamente inalterada con el tiempo (Antonieta Garrotea and Ramón Bonet, 2017).
- La COX-2, a diferencia de la anterior, es una enzima inducible que se manifiesta como respuesta a estímulos “nocivos” y libera prostaglandinas mediadoras de procesos inflamatorios fisiológicos y patológicos. Esto hace que en determinadas circunstancias su concentración aumente considerablemente (Juan A. García Meijidea and Juan J. Gómez-Reino Carnota, 2000).

Dentro del ojo, las prostaglandinas provocan vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular, migración de leucocitos y alteración de la barrera hematorretiniana. Todo ello contribuye al inicio de un proceso inflamatorio, que puede ser estimulado por antígenos endógenos o exógenos, de origen ocular o no ocular (Stephen J. et al., 2010). Además, las prostaglandinas inducen el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), que junto con la inflamación, hace que las estructuras oculares pierdan su integridad o función (Marc D. de Smet and Chi Chao Chan, 2001).

- ✓ Se respalda que la Melatonina inhibe la actividad y la expresión de la COX-2. La inhibición de la síntesis de prostaglandinas inflamatorias hace que disminuya el número de células y proteínas infiltradas en el humor acuoso y por tanto, se preserva la integridad de la barrera hematorretiniana (Sande P.H. et al., 2014).
- ✓ La Melatonina también protege la función e histología de la retina de los efectos nocivos de la inflamación (disminución en el espesor, desorganización estructural, infiltración celular y hemorragias). Disminuye la inmunorreactividad de las células de Müller (gliales) hacia la proteína ácida fibrilar glial (GFAP), cuya función es proteger su propia organización estructural (Sande P.H. et al., 2014).
- ✓ Además, la Melatonina disminuye la peroxidación lipídica, la actividad de la óxido nítrico sintasa (NOS) y los niveles del factor de necrosis tumoral (TNF- α) de la retina, todos ellos factores que provocan inflamación ocular y daño a los tejidos en los procesos inflamatorios retinianos (Sande P.H. et al., 2014).

4.1.3- Efecto anticancerígeno de la Melatonina

En la actualidad, el cáncer se considera un estado de desorden celular en el que se produce una división anormal y formación de agregados celulares (neoplasias) que crecen dañando tejidos vecinos, se nutren del organismo y alteran su fisiología. Estas células afectadas pueden invadir otros tejidos, donde continúan su crecimiento hasta dar lugar a la metástasis, que puede causar la muerte del individuo (I. Mitrus et al., 2012).

La transformación de células normales a células cancerosas se denomina carcinogénesis y se origina por alteraciones en el material genético llamadas mutaciones, presentes también en la descendencia. Normalmente, el sistema inmune es capaz de eliminar estas células malignas a través de la llamada “inmunovigilancia tumoral”, pero puede ocurrir que algunas células adquieran la capacidad de evadir los mecanismos de control y es entonces cuando se desarrolla la neoplasia (I. Mitrus et al., 2012).

Durante el proceso inmune se produce inflamación crónica mediada por macrófagos y mastocitos principalmente: se genera estrés genotóxico que promueve nuevas mutaciones y se incrementa la producción de nuevos vasos sanguíneos (angiogénesis). Esto hace que proliferen y progrese la invasión tumoral (B. Qian and J.W. Pollard, 2010).

La proliferación de células tumorales también se encuentra favorecida por:

- La inhibición de los mecanismos de regulación negativa de la división celular, es decir, las células pierden la sensibilidad a estímulos que inhiben el crecimiento.
- La evasión de la apoptosis normal que mantiene la homeostasis celular, es decir, disminuye la tasa de muerte celular programada por las células sanas.
- La intravasación en vasos sanguíneos o linfáticos, por los que se desplazan y salen hacia otros tejidos distantes (extravasación) estableciéndose y creciendo hasta dar lugar a tumores más grandes diseminados por todo el organismo (metástasis).
- La capacidad de dividirse de manera indefinida en un proceso denominado inmortalización, que evita la crisis celular y su muerte o apoptosis.
- La alteración del metabolismo energético, que hace que aumente el consumo de glucosa por parte de estas células para cumplir sus demandas bioenergéticas y biosintéticas del rápido crecimiento. Además, esto las protege de lesiones producidas por los cambios entre hipoxia/normoxia (Catherine Sánchez, 2013).

Se ha demostrado que la Melatonina (Figura 6):

- ✓ Inhibe los factores de crecimiento que hacen que las células se vuelvan cancerosas.
- ✓ Regula positivamente la apoptosis, haciendo que las células sanas sustituyan a las células tumorales en un proceso irreversible de muerte celular maligna.
- ✓ Inhibe la absorción de ácido linoleico por parte de las células cancerosas, que actúa como fuente de energía para las moléculas de señalización tumoral, por lo que la Melatonina tiene un efecto antiproliferativo.
- ✓ Elimina radicales libres y tiene una amplia función antioxidante.
- ✓ Inhibe la vía de señalización del estrógeno, que inicia la actividad cancerígena.
- ✓ Tiene actividad telomerasa, agregando secuencias de aminoácidos al final de los cromosomas de la célula, lo que promueve la apoptosis en células tumorales.
- ✓ Regula la producción de citoquinas y actúa como un potenciador inmunológico.
- ✓ Inhibe la angiogénesis actuando sobre el factor de crecimiento endotelial VEGF.
- ✓ Inhibe la metástasis modulando las enzimas proteolíticas que necesitan los tumores para proliferar (metaloproteinasas) (Bhattacharya Sankha et al., 2013).

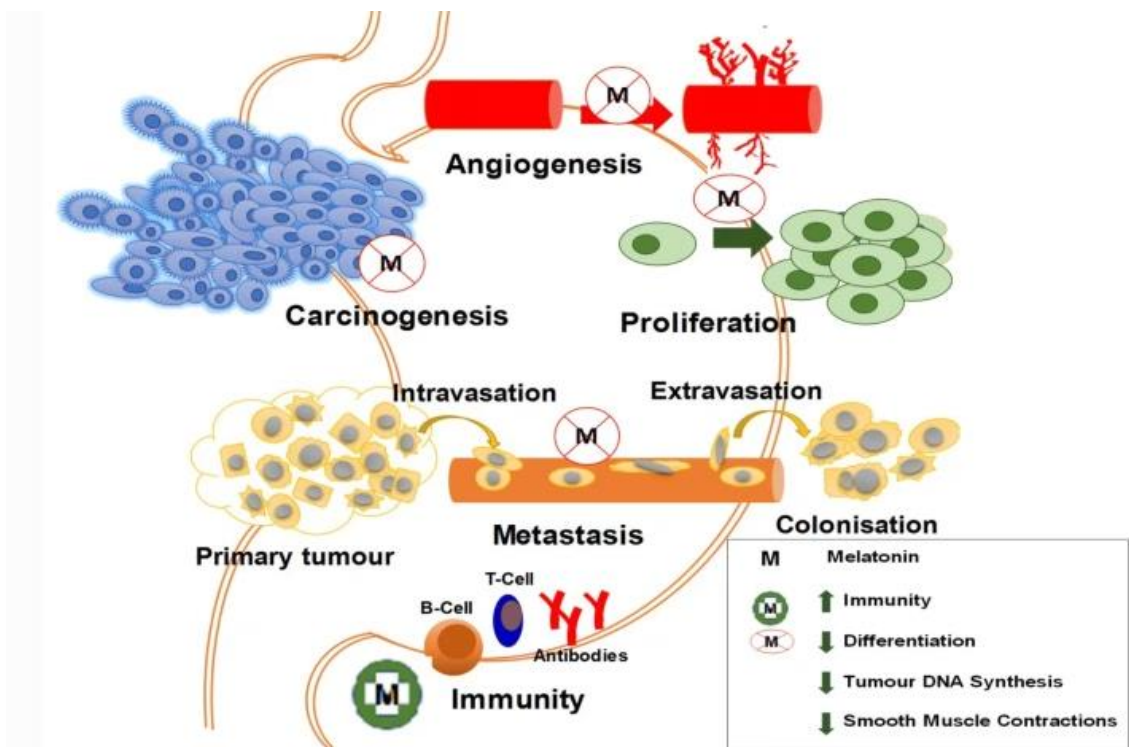


Figura 6: Mecanismos anticancerígenos de la Melatonina.

Fuente: (Bhattacharya Sankha et al., 2013)

4.1.4- Efecto antihipertensivo de la Melatonina

La presión intraocular (PIO) depende de la producción de humor acuoso en los procesos ciliares y de su drenaje a través de la malla trabecular. La PIO sigue un patrón circadiano de manera inversa al de la Melatonina: durante el día, la PIO es más alta (cuando la Melatonina muestra valores más bajos) y durante la noche ocurre todo lo contrario (hay menor PIO y mayor cantidad de Melatonina) (Wurtman et al., 1963).

La Melatonina y sus análogos actúan sobre el receptor llamado MT3. Aunque actualmente no se sabe con total seguridad su ubicación y qué proceso de la dinámica del humor acuoso controla (si la producción o el drenaje), se ha demostrado que su activación se relaciona con las terminales nerviosas colinérgicas y noradrenérgicas:

- Cuando se estimulan las terminaciones nerviosas colinérgicas (Sistema Nervioso Parasimpático), se libera Acetilcolina (ACh) y se facilita así la evacuación del humor acuoso, disminuyendo la presión intraocular (Pintor et al., 2003).
- La Melatonina podría actuar de manera semejante sobre las terminaciones nerviosas noradrenérgicas (Sistema Nervioso Simpático). Hay que tener en cuenta que el grado de inhibición de uno y otro sistema no es completo, por lo que la Melatonina actúa directa o indirectamente sobre el mecanismo de producción o el drenaje del humor acuoso (Pintor et al., 2005).

En **Figura 7** observamos cómo los niveles de PIO disminuyen, en comparación con un modelo control, durante un periodo de 9h después de la suplementación con Melatonina y uno de sus análogos (5-MCA-NAT), con un pico mínimo de PIO pasada 1h.

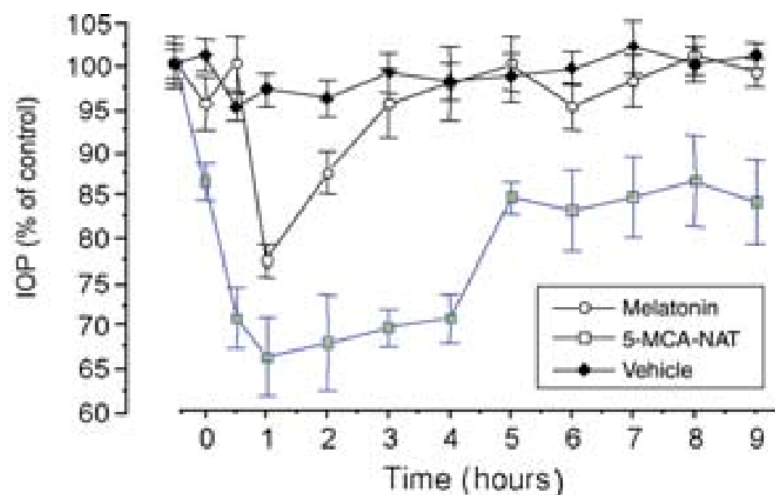


Figura 7: Cambios en la PIO por Melatonina y su análogo. Fuente: (Pintor et al., 2003)

4.1.5- Efecto antiangiogénico de la Melatonina

Las enfermedades cardiovasculares y el cáncer son las dos principales causas de muerte a nivel mundial y ambas comparten el componente crítico de formar nuevos vasos sanguíneos, lo que impulsa el crecimiento y el avance de células tumorales y la evolución y desestabilización de placas ateroscleróticas (Celletti F.L. et al., 2001).

Este proceso se denomina angiogénesis y está promovido por el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), que estimula a su receptor principal llamado VEGFR-2. Este es un factor endógeno que induce la proliferación, diferenciación y migración de las células endoteliales (Giles F.J et al., 2001).

- La Melatonina interactúa con una serie de componentes de la membrana celular endotelial, entre otros con el receptor VEGFR-2, lo que impide que este sea activado por VEGF (Cerezo A.B. et al., 2017) (Figura 8). Por ello decimos que la Melatonina posee un potente efecto antiangiogénico y antimigratorio de células.
- También se ha demostrado que la Melatonina, a través de sus receptores M1 y M2 inhibe la angiogénesis modificando la expresión de proteínas intracelulares, bloqueando el ciclo celular, induciendo la apoptosis y con ello, reduciendo la proliferación de células (Cui P. et al., 2008).

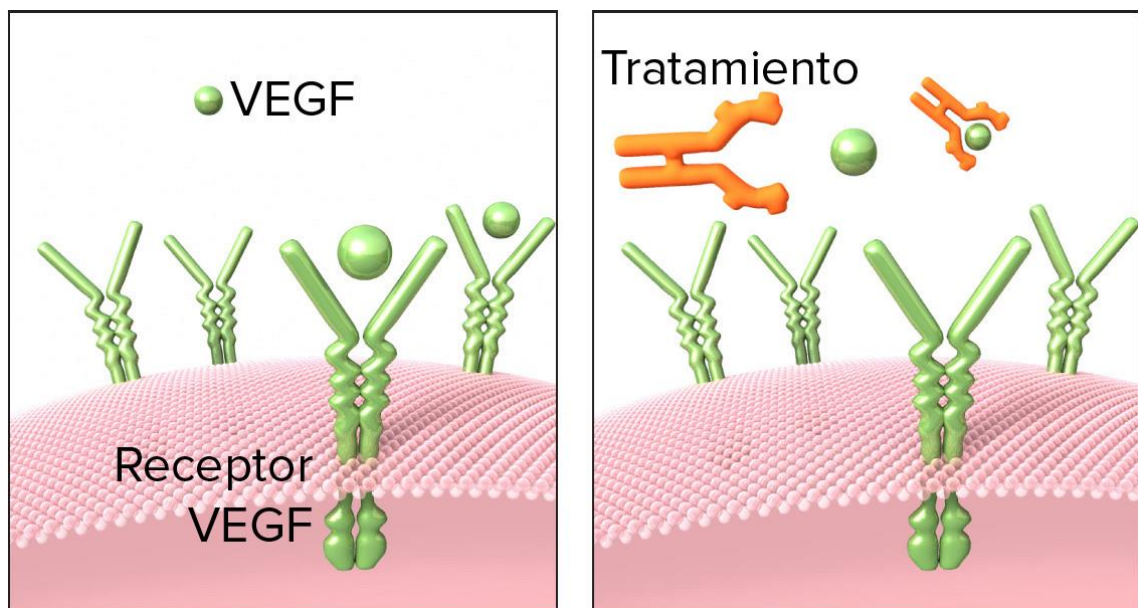


Figura 8: Bloqueo de los receptores de VEGF. Fuente: (The Science of AMD, 2022).

4.2- Suplementación de Melatonina en patologías oculares

A continuación se enumeran las distintas patologías oculares, hasta diez, donde se ha usado la suplementación con Melatonina con efectos beneficiosos.

4.2.1- Tratamiento en pacientes con cáncer

Una de las formas más raras pero a la vez graves de cáncer en el sistema ocular es el llamado melanoma uveal, un tumor presente en el iris, el cuerpo ciliar o en la coroides (en el 90% de los casos). Las células tumorales intraoculares siguen su ruta hasta llegar a la circulación sistémica, donde forman micrometástasis. Estas pueden permanecer años de forma latente, incluso habiendo extirpado el tumor primario, hasta proliferar y llegar a convertirse en metástasis. Es en este punto cuando la enfermedad ya se encuentra en una etapa avanzada (Shields JA et al., 1991) (Figura 9).

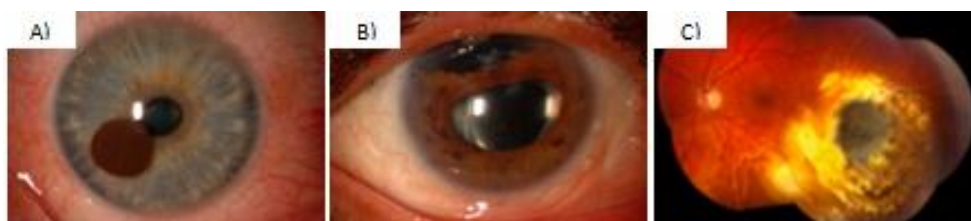


Figura 9: a. Melanoma de iris, b. Melanoma del cuerpo ciliar, c. Melanoma en la coroides. Fuente: (Kaliki, S. and Shields, C. L., 2017)

Se ha comprobado que la Melatonina suprime el crecimiento de las células malignas, los melanocitos, mediante la activación del receptor MT2 (Roberts JE et al., 2002). Parece que este mecanismo es el que protege contra el desarrollo de la metástasis después de diagnosticar el melanoma uveal. Además, las características antioxidantes de la hormona ayudan a contrarrestar el daño ocular producido como efecto secundario por la radiación en pacientes que se someten a radioterapia (Najafi M. et al., 2017).

Aún no se ha realizado ningún ensayo clínico específico para el melanoma uveal en pacientes humanos, únicamente se ha realizado en animales, y además, algunos estudios sugieren que los derivados y análogos de la Melatonina tienen efectos anticancerígenos aún más potentes que la propia molécula (Gatti G. et al., 2017). Sería importante tener este dato en cuenta para futuras líneas de investigación, que realicen ensayos sobre el impacto de la suplementación con Melatonina a largo plazo en pacientes con melanoma.

4.2.2- Tratamiento en pacientes con uveítis

La uveítis es la inflamación de la úvea, capa vascular del globo ocular compuesta por el iris, el cuerpo ciliar y la coroides. La inflamación también puede afectar a las estructuras oculares adyacentes y es la cuarta causa más frecuente de ceguera en países desarrollados (Moschos M.M. et al., 2014). Las consecuencias de la uveítis son hiperemia, dolor ocular, fotofobia, visión borrosa, moscas volantes y baja agudeza visual y en muchos casos se desconoce su etiología (Rosenstein et al., 2011) (Figura 10).

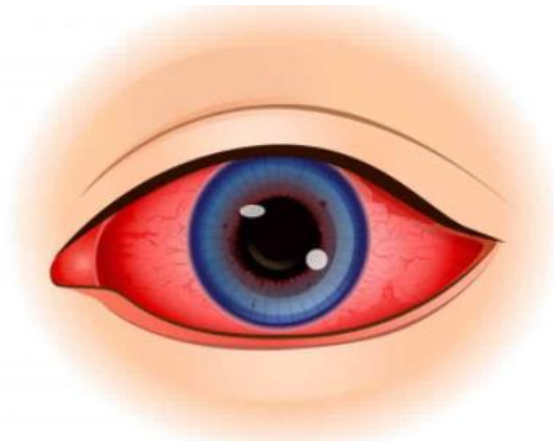


Figura 10: Ojo con uveítis. Fuente: (Hospital Universitari Dexeus, Área Oftalmológica)

Una característica distintiva de la uveítis es que provoca la ruptura de la barrera hematorretiniana, por la que se produce fuga de proteínas y la infiltración de leucocitos en el humor acuoso. Esto da lugar a la activación de las células inflamatorias locales y la liberación de radicales libres y como consecuencia, al daño tisular en la zona. (Rosenstein R.E. et al., 2011).

Una serie de estudios demuestran que la Melatonina disminuye el efecto de la fuga de proteínas y otras células, la aparición de signos clínicos y protege morfológicamente el segmento externo de los fotorreceptores de la retina, previniendo así la disfunción visual en pacientes con uveítis. Además, disminuye el daño oxidativo y nitrosativo causado por radicales libres. De este modo, corroboramos que la hormona tiene propiedades antiinflamatorias y antioxidantes (Lotufo C.M. et al., 2001) y con ello podemos especular que sería eficaz en el tratamiento de pacientes con uveítis ya establecida.

4.2.3- Tratamiento en pacientes con glaucoma

La presión intraocular (PIO) constituye el sustrato físico que mantiene las estructuras intraoculares en su lugar. Su valor oscila dentro de un rango estrecho gracias a un equilibrio dinámico de producción y drenaje del humor acuoso, líquido transparente secretado por los procesos ciliares que circula desde la cámara posterior a la anterior, donde es drenado por el canal de Schlemm hasta la circulación sanguínea (Adler, 1933).

Los valores de referencia de la presión intraocular (PIO) se establecieron en un rango de 9-21 mmHg, considerándose hipertensión un valor de PIO mayor a 21 mmHg. La tensión ocular elevada no supone un proceso patológico en sí, pero sí un factor de riesgo para una serie de patologías oculares como lo es el glaucoma (Casson et al., 2012).

El Instituto Nacional del Ojo de EEUU define el glaucoma como “un grupo de enfermedades que dañan el nervio óptico del ojo y pueden provocar pérdida de la visión y ceguera”. Este supone la segunda causa de ceguera en el mundo y la primera causa de ceguera irreversible y afecta a 61 millones de personas (Quigley and Broman, 2006).

Existen dos tipos de glaucoma pero en ambos casos, la lesión de las fibras nerviosas se produce por un aumento de la PIO. Por un lado tenemos el glaucoma de ángulo abierto: es el más frecuente de los dos y en él, el ángulo iridocorneal por donde drena el humor acuoso es normal, pero el flujo de este es más lento y se acumula porque por algún motivo, la malla trabecular está bloqueada. Por otro lado tenemos el glaucoma de ángulo cerrado: el iris periférico se pega al ángulo iridocorneal, haciéndolo más estrecho y bloqueando la salida del humor acuoso (Quigley et al., 2006) (Figura 11).

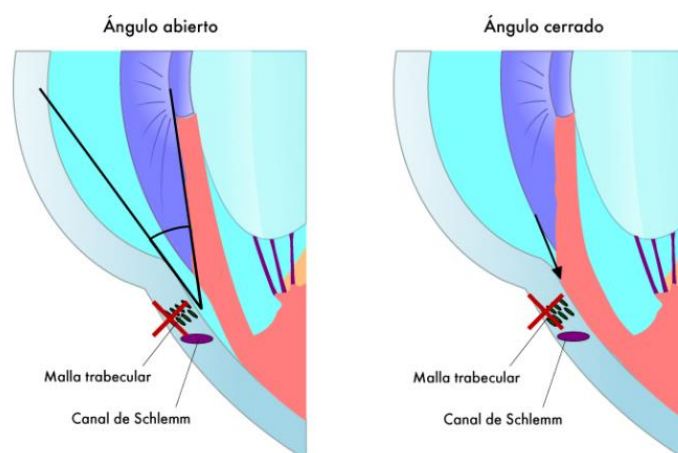


Figura 11: Distintos tipos de glaucoma. Fuente: (Mark'ennovy, 2022),

La dinámica del humor acuoso y por tanto, el valor de PIO, varía según los ritmos circadianos del ser humano, presentando valores más bajos por la noche. Cabe decir que aunque existen fluctuaciones, estas son muy limitadas en un ojo sano, oscilando entre 3 y 5 mmHg (Coca-Prados and Escribano, 2007) (Osborne and Chidlow, 1994).

El enfoque terapéutico del glaucoma se basa en la reducción de la PIO, incluso en pacientes que presentan valores dentro de los de referencia (Danias y Podos, 1999). El tratamiento actual que se utiliza frente al glaucoma puede ser de tipo quirúrgico (la trabeculectomía, una incisión con láser en la malla trabecular para mejorar el drenaje) o de tipo farmacológico (gotas de parasimpaticomiméticos, que estimulan el sistema nervioso parasimpático el cual disminuye la PIO) (Quigley, 2011).

Una alternativa efectiva a estos tratamientos, que producen reacciones adversas, sería la suplementación con Melatonina. Como hemos dicho anteriormente, el valor de PIO varía según los ritmos circadianos, además, sabemos que la Melatonina se produce en numerosas estructuras oculares como el iris y el cuerpo ciliar, que hay mayor concentración de esta en el humor acuoso que en la sangre y que el epitelio ciliar comparte el mismo origen embrionario que la glándula pineal (R.J. Reiter et al., 2014)

La acción de la Melatonina está mediada a través de los receptores MT1, MT2 y MT3 ubicados en el cuerpo ciliar. En sujetos normotensos y también en glaucomatosos se produce una disminución en la salida de cloruro de las células epiteliales no pigmentadas y a su vez una disminución de la producción de humor acuoso. Como resultado disminuye la PIO, con un efecto a largo plazo (Huete-Toral F. et al., 2015).

Se demostró que la suplementación con Melatonina antes de la cirugía de cataratas no solo reducía la PIO, sino que también producía un efecto ansiolítico (tranquilizante), lo que conducía a mejores resultados quirúrgicos (Ismail S.A. et al., 2009).

Un gran número de análogos de la Melatonina (Agomelatina, N-acetilriptamina, 6-cloromelatonina, 2-yodomelatonina...) también han demostrado tener eficacia hipotensora, que a diferencia de la Melatonina cuyo efecto dura unas 9 horas aproximadamente (Pintor et al., 2003), su efecto de reducción de la presión intraocular puede perdurar hasta 96 horas (Crooke A. et al., 2012).

4.2.4- Tratamiento en pacientes con DMAE

La Degeneración Macular Asociada a la Edad (DMAE) supone una alteración del epitelio pigmentario de la retina (EPR) central, que suele aparecer normalmente en los pacientes después de los 50 años de edad y es una de las principales causas de baja visión y ceguera en los países desarrollados (Javier Damián et al., 2006).

La DMAE implica cambios patológicos en la mácula y sus vasos sanguíneos circundantes, dando como resultado la pérdida de la visión central. Se caracteriza por el acúmulo de depósitos llamados drusas y existen dos tipos: seca y exudativa (**Figura 12**).

- La DMAE seca es el tipo más común y en fases iniciales suele pasar desapercibida hasta que va progresando, desde la aparición de metamorfopsias (distorsión de las formas) hasta la pérdida de la visión central. En ella aparecen placas de atrofia que van confluyendo entre sí por el acúmulo de las drusas. Esta puede progresar hasta convertirse en una DMAE exudativa (Catherine J. Tomas et al., 2021).
- En la DMAE exudativa el acúmulo de drusas hace que se libere el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), que favorece la proliferación anormal de vasos desde la coroides hasta el epitelio pigmentario de la retina. El epitelio pigmentario se levanta y se produce gran difusión de sangre y exudados, lo que provoca una pérdida profunda de visión central (Catherine J. Tomas et al., 2021).

En la actualidad existen tres tipos de tratamiento para el control de la enfermedad:

- Fotocoagulación directa de los neovasos: se localiza el área dañada mediante angiografía fluoresceínica y después se aplica láser térmico de Argón para crear una cicatriz y evitar que progrese la proliferación de los vasos. Tiene como desventaja que aparece un escotoma y pérdida de la visión en toda el área tratada.
- Terapia fotodinámica: se inyecta un fotosensibilizador llamado Verteporfina I-V, que cambia el color de la zona afectada al iluminarla con láser de diodo. Después se aplica láser infrarrojo para cicatrizar esa zona dañada y que no progrese más la lesión. Tiene como ventaja respecto a la fotocoagulación que es un tratamiento selectivo del tejido y no produce un escotoma completo en la zona tratada.
- Inhibidores de angiogénesis: inyección intravítrea con terapia de antifactor de crecimiento endotelial vascular (anti-VEGF), lo que inhibe el crecimiento anormal de vasos. Tiene como desventaja que no puede aplicarse en la DMAE seca, ya que en esta etapa no está presente el VEGF (Catherine J. Tomas et al., 2021).

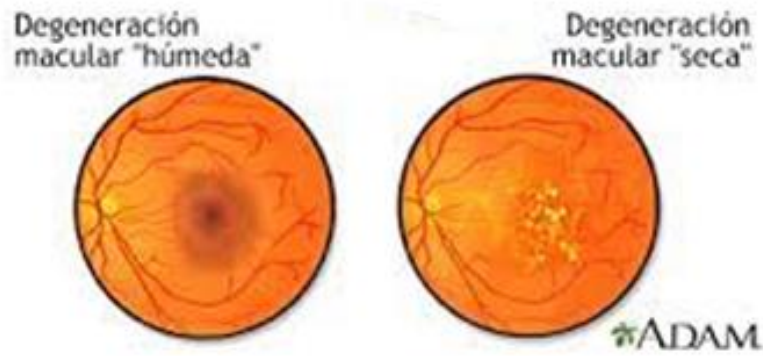


Figura 12: Comparación de los tipos de DMAE. Fuente: (A.D.A.M., 2022).

En los casos de DMAE, la coroides, los fotorreceptores y las células del EPR envejecidos están sujetos a una agresión oxidativa intensa, debido a la constante exposición a la luz visible. Las células del EPR presentan una débil defensa antioxidante y de reparación del ADN mitocondrial y de este modo, se compromete la función y la viabilidad celular (Feher J. et al., 2006). Se produce el acúmulo de orgánulos dañados y de proteínas no funcionales o tóxicas, lo que puede promover la inflamación y la formación de más drusas (Parmeggiani F. et al., 2012).

La Melatonina, cuya producción también se encuentra disminuida en pacientes mayores, tiene un fuerte efecto antioxidante, eliminando los radicales libres de oxígeno y nitrógeno y regulando la transcripción de genes antioxidantes. De este modo, puede contrarrestar el estrés oxidativo y mejorar la viabilidad celular tanto de las células del EPR como de los fotorreceptores (Luchetti F. et al., 2010).

Además, se ha demostrado que la presencia de radicales libres de oxígeno promueve la expresión de mediadores pro-angiogénicos (VEGF), que llevan a cabo la proliferación anormal de vasos sanguíneos (Atienzar-Aroca S. et al., 2016). De este modo, podemos decir que la Melatonina también actúa como un agente anti-VEGF, actuando contra la neovascularización y evitando así la perfusión de sangre y exudados y el levantamiento del EPR, que conduce a la pérdida profunda de la visión central.

Todo ello apunta a que la suplementación con Melatonina y/o su combinación con los tratamientos actuales podría ser efectivo ante enfermedades como la DMAE, gracias a su efecto antioxidante, protector mitocondrial, antiinflamatorio e inmunomodulador).

4.2.5- Tratamiento en pacientes con retinopatía diabética

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la retinopatía diabética es la responsable del 1% de casos de discapacidad visual y ceguera en todo el mundo y es la complicación ocular más común de la diabetes mellitus (Pascolini D. et al., 2010).

La diabetes mellitus es una enfermedad crónica en la que los pacientes presentan hiperglucemia, niveles elevados de glucosa en sangre. Normalmente, esto ocurre porque el páncreas no produce suficiente insulina o las células no responden de forma normal a ella (la insulina es una hormona que permite que la glucosa penetre en las células para ser utilizada como fuente de energía) (Brent Wisse, 2021).

La hiperglucemia induce cambios en la permeabilidad de los vasos sanguíneos de la retina, lo que da lugar a la extravasación vascular y por consiguiente, al acúmulo de sustancias (edema). Además, se produce isquemia (reducción de la oxigenación) por falta de riego sanguíneo, lo que promueve la neovascularización de vasos que invaden el humor vítreo y que pueden producir ceguera (Crawford TN et al., 2009) (Figura 13).

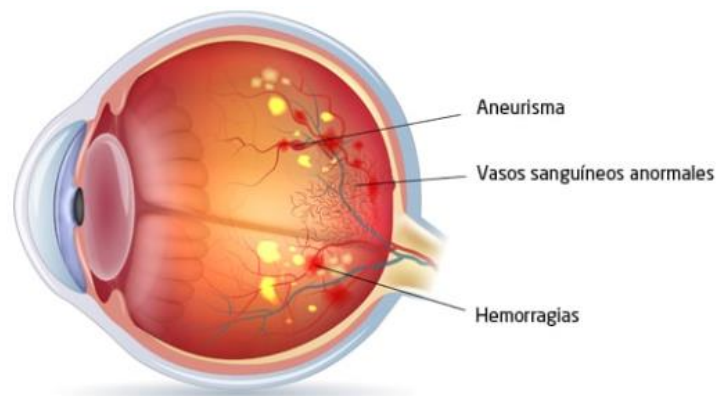


Figura 13: Ojo con retinopatía diabética. Fuente: (Vista Sánchez Trancón, 2022).

En el desarrollo de esta enfermedad, el estrés oxidativo juega un papel fundamental: es más prevalente en pacientes mayores, que producen menor cantidad de agentes antioxidantes, presentan niveles más altos de peroxidación lipídica plasmática, se produce autooxidación de la glucosa, otras anomalías metabólicas y daño mitocondrial. Todo ello, junto con el daño en los fotorreceptores, produce un exceso de radicales libres de oxígeno (Kanwar M. et al., 2007) y la activación del proceso de inflamación, que desencadena en la apoptosis de las células de la retina (Romeo G. et al., 2002).

El tratamiento actual de la retinopatía diabética consiste en:

- Tratamiento antiangiogénico: se utiliza Ranibizumab intravítreo con el objetivo de inhibir la neovascularización anormal, lo que da mejores resultados visuales. Tiene como limitaciones que tiene poco tiempo de vida media por lo que se necesitan una o dos inyecciones mensuales para asegurar su eficacia. Además, tienen algunos efectos adversos como la incidencia de endoftalmitis.
- Tratamiento antiinflamatorio: se utilizan corticosteroides intravítreos que mejoran la agudeza visual y disminuyen el grosor de la retina central, disminuyendo los poros de los vasos sanguíneos para evitar que haya fugas. Tienen una vida media más larga, menor costo y menor frecuencia de inyecciones (6 meses) pero tienen alto riesgo de efectos adversos (aumento de la PIO y aparición de cataratas).
- Tratamiento láser: se lleva a cabo la fotocoagulación de las zonas de isquemia y se cierran los microaneurismas para evitar la proliferación de los vasos, lo que reduce el riesgo de pérdida visual. Al ser un tratamiento térmico, puede causar daños permanentes en la retina dando lugar a una pérdida leve de visión central y reducción de la visión nocturna (Wang, Wei Lo and Amy C.Y., 2018) (Figura 14).

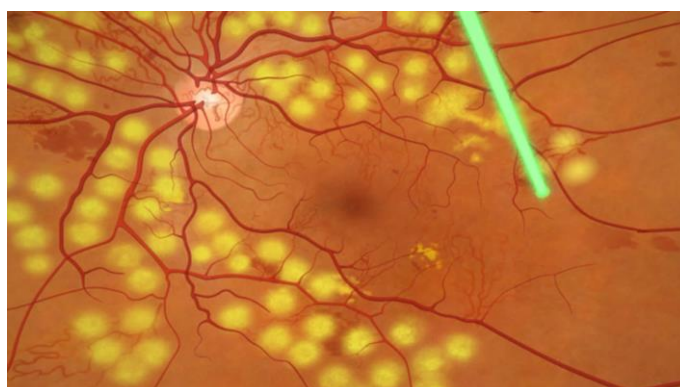


Figura 14: Procedimiento de fotocoagulación. Fuente (Intevisa, 2022).

Es por ello que se están estudiando nuevas alternativas sustitutas del tratamiento. En este contexto, podemos hablar de la Melatonina, que actúa como un agente antioxidante en las mitocondrias, citoprotector de la retina y antiinflamatorio, ofreciendo protección contra el estrés oxidativo y aumentando la viabilidad celular (Jiang T. et al., 2012). También se ha demostrado que reduce el nivel de VEGF secretado por las células endoteliales de la retina y del epitelio pigmentario (Xie M. et al., 2014). Todo ello sugiere que la suplementación de Melatonina podría ser beneficiosa en el tratamiento y prevención de enfermedades crónicas como la retinopatía diabética.

4.2.6- Tratamiento en pacientes con neuritis óptica

La neuritis óptica consiste en la inflamación del nervio óptico, que conlleva una desmielinización y lesión axonal en la zona. Los signos clínicos más característicos de la enfermedad son: dolor ocular al realizar movimientos con los ojos, alteraciones en la agudeza y en el campo visual, disminución de la visión del color, de la sensibilidad al contraste y de la estereopsis y respuesta pupilar anómala (Aranda M.L. et al., 2015).

La neuritis óptica puede estar asociada a enfermedades infecciosas y autoinmunes como la sarcoidosis, el lupus eritematoso, el VIH... pero tiene una relación más estrecha con la esclerosis múltiple. Se caracteriza por la presencia de edema, hemorragias y exudados que desencadenan inflamación (Aranda M.L. et al., 2015) (Figura 15).



Figura 15: Fondo de ojo con neuritis óptica. Fuente: (T. Ayuso et al., 2009)

La administración de Melatonina disminuye los niveles de señal inflamatoria y el daño oxidativo, suprimiendo la migración de leucocitos y reduciendo la expresión de moléculas de adhesión en las células endoteliales. Además, previene las alteraciones estructurales del nervio óptico (astrocitosis, desmielinización y pérdida de axones) y la pérdida de células ganglionares de la retina, de modo que previene la discapacidad visual permanente que genera la neuritis óptica (Aranda M.L. et al., 2015).

Podemos afirmar que el tratamiento con Melatonina es una excelente combinación de compuesto inmuno-supresor, antiinflamatorio y neuroprotector y podría reconocerse en futuras investigaciones como una terapia potencialmente útil en el área oftalmológica.

4.2.7- Tratamiento en pacientes con Covid-19

La enfermedad del COVID-19 es causada por el virus del SARS-CoV-2 (Síndrome Respiratorio Agudo Severo por Coronavirus 2) y en ella, las respuestas inmunitarias e inflamatorias generadas por el propio organismo infectado, pueden desencadenar una “tormenta de citoquinas” (proteínas esenciales para la comunicación intercelular) que genera la apoptosis o muerte de las células endoteliales. Posteriormente se producen fugas vasculares, respuestas anormales de células T y macrófagos, que destruyen células infectadas en condiciones normales. A medida que se pierde la regulación de la respuesta inmunitaria, se activa aún más la “tormenta de citoquinas”, que conduce a la lesión pulmonar aguda, al síndrome de dificultad respiratoria aguda e incluso a la muerte del organismo (R. Channappanavar and S. Perlman, 2017).

Además de las manifestaciones generales de la enfermedad del COVID-19, existen una serie de manifestaciones oftálmicas que se dan en el transcurso de esta enfermedad e incluso semanas después de la recuperación. La conjuntivitis es la más común, pero también puede tener lugar una epiescleritis, hemorragias, edema e incluso quemosis (Sen M. et al., 2021). Las manifestaciones oculares son más comunes en la fase media de la enfermedad y se agravan en personas que padecen enfermedades crónicas como diabetes, hipertensión, asma... (Chen et al. 2021). Los autores también sugieren que la diseminación del virus en la conjuntiva puede persistir incluso después de haber dado negativo en virus del SARS-CoV-2 en el hisopo nasofaríngeo (Nayak B. et al., 2020).

Como ya sabemos, la Melatonina no tiene acción viricida, pero debido a sus características antiinflamatorias, antioxidantes y de mejora inmunológica, sí que posee acciones antivirales indirectas (R.J. Reiter et al., 2020). Es por ello que el uso de Melatonina respalda una posible atenuación de la infección de COVID-19. Además, sabemos que los niveles de Melatonina disminuyen con la edad, por lo que la suplementación en ancianos de nuevo podría ser beneficiosa durante la enfermedad.

A pesar de que numerosos estudios en humanos han verificado que la suplementación de Melatonina es segura (L.P.H. Andersen et al., 2016), deben monitorearse cuidadosamente sus posibles efectos adversos a largo plazo en pacientes que hayan padecido esta enfermedad de COVID-19, ya que estos estudios son muy recientes y se han obtenido numerosos resultados pero a corto plazo.

4.2.8- Tratamiento en pacientes con oftalmopatía tiroidea

La oftalmopatía tiroidea es una manifestación oftalmológica de la enfermedad de Graves Basedow o comúnmente conocida como hipertiroidismo autoinmune. En ella, el propio sistema inmunológico reacciona sobre células de la propia órbita, los fibroblastos de la grasa orbitaria y también sobre los músculos extraoculares. Los signos clínicos más comunes en esta enfermedad son la expansión del tejido adiposo orbitario y el edema de los músculos extraoculares y por consiguiente, se produce un exoftalmos en el paciente (Dominika Lacheta et al., 2019) (Figura 16).

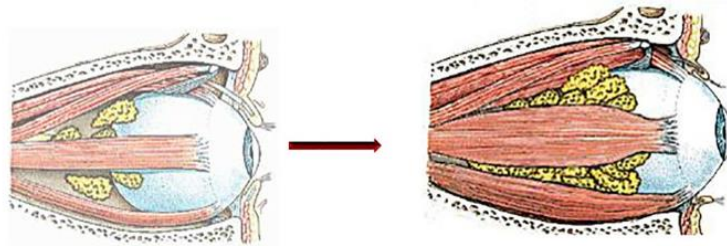


Figura 16: Comparación de ojo normal y de ojo con oftalmopatía tiroidea.

Fuente: (Front Endocrinol (Lausanne), 2020)

El estrés oxidativo está involucrado en la producción de citoquinas proinflamatorias, en la producción de ácido hialurónico y promueve la proliferación de los fibroblastos, que se diferencian hasta convertirse en adipocitos, células del tejido adiposo (Marrucci C. et al., 2012). Como ya sabemos, el estrés oxidativo es una alteración del equilibrio entre la producción y eliminación de especies reactivas de oxígeno, lo que provoca daño celular y por consiguiente, disfunción mitocondrial y pérdida de la actividad enzimática.

Una serie de estudios han demostrado que la Melatonina tiene un papel beneficioso como agente antioxidante en estos casos, reduciendo la liberación de citoquinas proinflamatorias y de ácido hialurónico. Sin embargo, no se consiguió un efecto inhibitorio sobre la proliferación de los fibroblastos (Rotondo Dottore G. et al., 2018) con lo que podemos llegar a sugerir que el efecto de la suplementación con Melatonina sería totalmente efectivo si lo complementamos con algún otro agente antioxidante.

Aunque la oftalmopatía tiroidea leve mejora espontáneamente en la mayoría de los casos, en un 15% de los pacientes empeora provocando un deterioro en su calidad de vida (Bartalena L. et al., 2016). Es por ello que solicitan algún tipo de tratamiento que sea eficaz, bien tolerado y disponible.

4.2.9- Tratamiento en pacientes con ojo seco

La enfermedad del ojo seco (EOS) es un tipo de enfermedad crónica bilateral común que afecta hasta al 30% de personas en todo el mundo (Stapleton et al., 2017). En ella se produce la inestabilidad de la película lagrimal, el aumento de la osmolaridad de la misma y la disfunción de las glándulas de Meibomio y como consecuencia, el paciente presenta síntomas de irritación y ardor ocular persistentes (Figura 17).

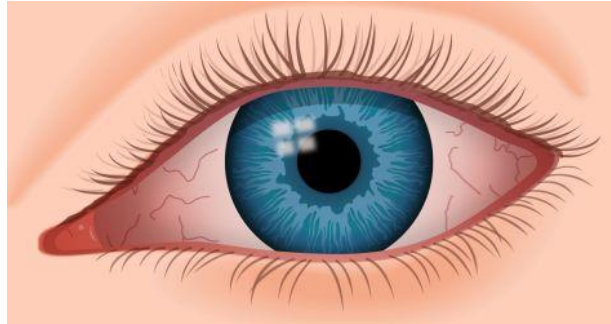


Figura 17: Ojo con enfermedad de ojo seco. Fuente: (Richard Adler, MD, 2019).

Las células del epitelio corneal (células más superficiales) quedan expuestas al daño oxidativo de los radicales libres de oxígeno del entorno y se lesionan activando la apoptosis o muerte celular, lo que desencadena el proceso de inflamación en la superficie corneal del paciente (Elbasiony et al., 2020) (Lee et al., 2020).

El tratamiento tradicional con lágrimas artificiales y humidificación sólo alivian las molestias oculares a corto plazo y los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) a veces tienen efectos secundarios graves (Rigas et al., 2020). Es por ello que se ha valorado la importancia de la suplementación de Melatonina como agente antioxidante y antiinflamatorio en la enfermedad del ojo seco (Na et al., 2020).

Se ha demostrado que la Melatonina:

- Reduce el estrés oxidativo, lo que protege a las células epiteliales de la lesión.
- Normaliza el flujo autofágico defectuoso en las células epiteliales corneales.
- Aumenta los niveles de hemooxigenasa-1, una enzima esencial en el catabolismo celular y que tiene propiedades antioxidantes, citoprotectoras e inmunomoduladoras.
- Inhibe el proceso inflamatorio de la superficie ocular (Bowen Wang et al., 2021).

4.2.10- Tratamiento de prevención de cataratas

Las cataratas suponen una condición caracterizada por la disminución de la transparencia del cristalino y la pérdida progresiva de la agudeza visual. Es la principal causa de ceguera en el mundo, afectando a un total de más de 20 millones de personas y se espera que su incidencia aumente en los próximos años debido al envejecimiento de la población. El mantenimiento de la integridad y la supervivencia de sus células epiteliales es fundamental para conservar la transparencia (Andley, 2008) (Figura 18).

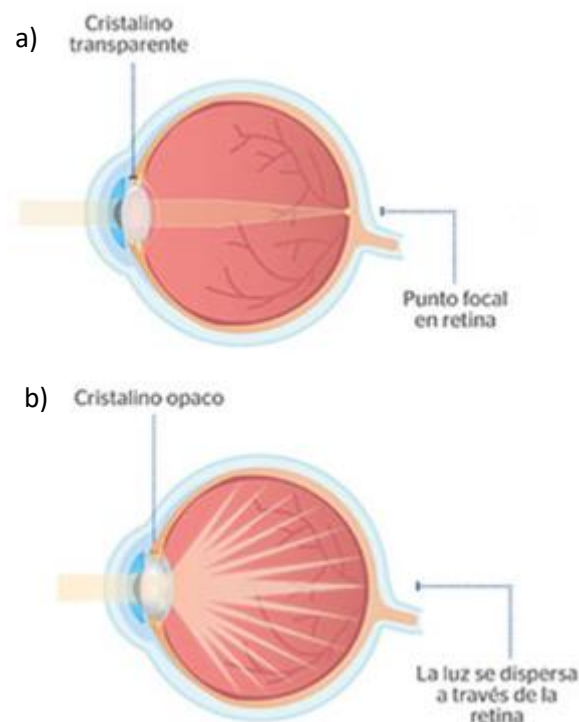


Figura 18: Comparación de un ojo sano y de un ojo con cataratas.

Fuente: (Dr. Fernando Llovet de Clínica Baviera, 2022)

El envejecimiento es un factor que vuelve al cristalino más propenso a padecer cataratas. Esto sucede porque aumenta la acumulación de productos que favorecen su oxidación (especies reactivas de oxígeno, oxidación de cristales, peroxidación de lípidos, daño del ADN y alteración de la homeostasis del calcio) y además, disminuye la concentración de factores antioxidantes (Babizhayev et al., 2016). La sobreproducción de radicales libres de oxígeno también puede participar en el proceso de inflamación, que a su vez desencadena mayor producción de radicales libres de oxígeno y termina provocando daño en las células epiteliales del cristalino (Zou et al., 2020).

El rango de longitudes de onda de la luz visible y la luz ultravioleta (315-700 nm) son fuentes de producción de radicales libres de oxígeno y es por ello que existe un gran vínculo entre la exposición a luz solar y la formación de cataratas (Tang et al., 2015). Además, en la actualidad, cada vez se utilizan más luces LED blancas (diodos emisores de luz UV) ya que proporcionan grandes potencias de bajo consumo. Estas inducen daño fotoquímico en el ojo, como son un aumento en la producción de radicales libres de oxígeno y una disminución de la viabilidad celular (Song et al., 2020) (Figura 19).

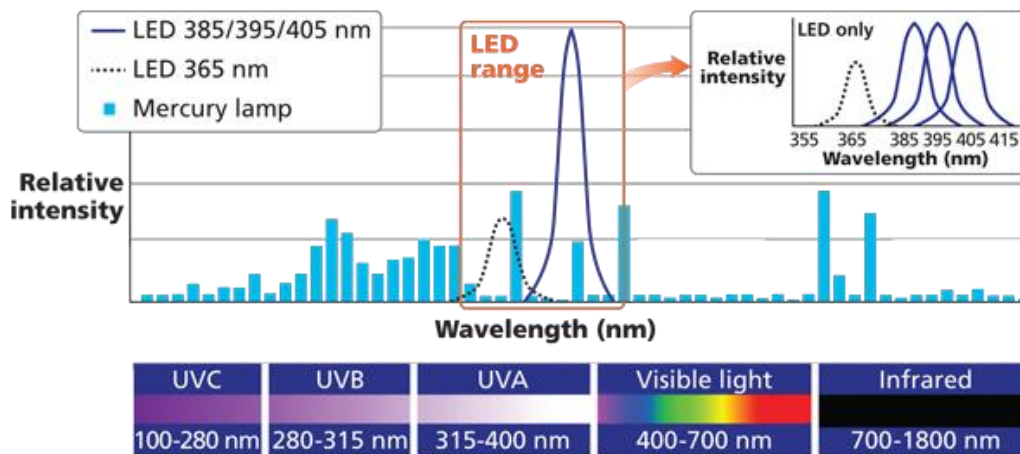


Figura 19: Posición de la longitud de onda de la luz LED en el rango de luz ultravioleta y luz visible. Fuente: (Rimotec B.V. Led Solutions, 2022).

Es aquí donde entra en juego el papel de la Melatonina como antioxidante, que neutraliza las moléculas tóxicas y reduce parcialmente la muerte celular. Además de esta función directa, se observó en una serie de estudios que la Melatonina protegía indirectamente las células del epitelio pigmentario de la retina (Rosen et al., 2012).

Además de su función antioxidante, la Melatonina exhibe su propiedad antiinflamatoria en diferentes tejidos, lo que podría ser relevante para la prevención y el tratamiento de las cataratas (Favero et al., 2017). En el cristalino, combina su capacidad de activación de la vía Nrf2 (factor de transcripción que regula la expresión de enzimas antioxidantes) junto con su acción inhibitoria de la activación del inflammasoma NLRP3 (complejo de proteínas que actúa como sensor y media el desarrollo de la inflamación). Estas propiedades permiten contrarrestar el estrés oxidativo, la inflamación y la muerte celular asociados a la progresión de las cataratas (Lledó, Victoria Eugenia et al., 2022).

En resumen, las acciones principales de la Melatonina en el globo ocular que hemos visto anteriormente son beneficiosas en distintas patologías oculares porque:

- a. Gracias a su fuerte poder antioxidante, neutraliza directamente los radicales libres, estimula enzimas antioxidantes y reduce la fuga de electrones a nivel mitocondrial. Gracias a ello podría ser una alternativa útil a los tratamientos quirúrgicos actuales, inyecciones intravítreas, AINES... (que son más costosos y tienen efectos adversos) en enfermedades como la DMAE, retinopatía diabética, ojo seco, cataratas...
- b. Su efecto antiinflamatorio disminuye el número de células infiltradas en el humor acuoso preservando la integridad de la barrera hematorretiniana, protege la función e histología de la retina y disminuye otros factores que intervienen en la inflamación ocular y daño a los tejidos retinianos. La suplementación con Melatonina podría ser efectiva en enfermedades oculares como la uveítis, retinopatía diabética, neuritis óptica, oftalmopatía tiroidea, ojo seco... disminuyendo los signos clínicos, protegiendo las células fotorreceptoras y previniendo la disfunción visual.
- c. Tiene la capacidad de inhibir la diferenciación, proliferación e invasión de las células tumorales hacia otros tejidos del cuerpo, lo que daría lugar a un estado de metástasis en el individuo. Además, regula el equilibrio de apoptosis o muerte celular haciendo que nuevas células sanas sustituyan a las cancerosas. La suplementación con Melatonina puede aportar beneficios en enfermedades como el melanoma uveal, entre otras. Además, el efecto antioxidante también ayuda a contrarrestar el daño ocular producido por el tratamiento de radioterapia.
- d. Actúa como un factor hipotensivo, estimulando al Sistema Nervioso para que facilite la evacuación del humor acuoso, lo que induce una disminución de la presión intraocular. El uso de Melatonina en enfermedades como el glaucoma podría ser una alternativa efectiva a los tratamientos actuales más costosos como son los quirúrgicos y los farmacológicos, que tienen efectos adversos.
- e. Inhibe la acción de los factores de crecimiento endotelial que inducen la angiogénesis, lo que evita la evolución de la invasión de las células tumorales. Así también se evita la perfusión de sangre y exudados y con ello el levantamiento del epitelio pigmentario retiniano, que conduce a la pérdida profunda de visión central en la DMAE y la retinopatía diabética.

5. CONCLUSIONES

1. Tras un estudio pormenorizado de distintos artículos que describían la acción de la Melatonina sobre el globo ocular de una forma parcial, podemos concluir que los mecanismos de acción de la Melatonina sobre el ojo son principalmente: acción antioxidante, antiinflamatoria, anticancerígena, antihipertensiva y antiangiogénica.
2. Estos mecanismos están contrastados por su uso en enfermedades oculares como: el melanoma uveal, uveítis, glaucoma, DMAE, retinopatía diabética, neuritis óptica, conjuntivitis por COVID-19, oftalmopatía tiroidea, ojo seco y cataratas.
3. Debido a su bajo costo, su buen perfil de seguridad (al ser un compuesto biológico) y sus efectos secundarios limitados, el uso de Melatonina como tratamiento en diversas enfermedades oculares puede ser una alternativa prometedora en comparación con otros tratamientos. Además, puede ser beneficioso sobre todo en pacientes mayores, que tienen niveles de Melatonina endógenos disminuidos.
 - a. Su uso en humanos está limitado porque son necesarias futuras líneas de investigación que concreten su efectividad a largo plazo, su toxicidad, el rango de dosis seguro, sus posibles efectos adversos...

6. BIBLIOGRAFÍA

- 1) (PDF) *Nuevas perspectivas farmacológicas de la melatonina en el Tratamiento de las Patologías Oculares*. (n.d.). Retrieved June 9, 2022, from https://www.researchgate.net/publication/39244963_Nuevas_perspectivas_farmacologicas_de_la_melatonina_en_el_Tratamiento_de_las_Patologias_Oculares
- 2) *2017-n4-E1_IntEsp_Gonz_opt.jpeg (659×517)*. (n.d.). Retrieved March 11, 2022, from https://cdn.pediatrintegral.es/wp-content/uploads/2017/xxi04/13/2017-n4-E1_IntEsp_Gonz_opt.jpeg
- 3) *AINEs en inflamación ocular*. (n.d.). Retrieved June 7, 2022, from https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-66912005001100002
- 4) Alkozi, H. A., Navarro, G., Franco, R., & Pintor, J. (2020). Melatonin and the control of intraocular pressure. *Progress in Retinal and Eye Research*, 75. <https://doi.org/10.1016/J.PRETEYERES.2019.100798>

- 5) Amaral, F. G. do, & Cipolla-Neto, J. (2018). A brief review about melatonin, a pineal hormone. *Archives of Endocrinology and Metabolism*, 62(4), 472–479. <https://doi.org/10.20945/2359-3997000000066>
- 6) *Antiinflamatorios no esteroideos tópicos | Farmacia Profesional*. (n.d.). Retrieved June 7, 2022, from <https://www.elsevier.es/en-revista-farmacia-profesional-3-articulo-antiinflamatorios-no-esteroideos-topicos-X021393241761416X>
- 7) Aranda, M. L., Fleitas, M. F. G., Dieguez, H., Iaquinandí, A., Sande, P. H., Dorfman, D., & Rosenstein, R. E. (2017). Melatonin as a Therapeutic Resource for Inflammatory Visual Diseases. *Current Neuropharmacology*, 15(7). <https://doi.org/10.2174/1570159X15666170113122120>
- 8) Bhattacharya, S., Patel, K. K., Dehari, D., Agrawal, A. K., & Singh, S. (2019). Melatonin and its ubiquitous anticancer effects. *Molecular and Cellular Biochemistry* 2019 462:1, 462(1), 133–155. <https://doi.org/10.1007/S11010-019-03617-5>
- 9) *Biogenmol: Cambio de hora y ritmos circadianos*. (n.d.). Retrieved March 29, 2022, from <https://biogenmol.blogspot.com/2010/10/cambio-de-hora-y-ritmos-circadianos.html?m=0>
- 10) Boutin, J. A., Audinot, V., Ferry, G., & Delagrangé, P. (2005). Molecular tools to study melatonin pathways and actions. *Trends in Pharmacological Sciences*, 26(8), 412–419. <https://doi.org/10.1016/J.TIPS.2005.06.006>
- 11) Brzezinski, A., Rai, S., Purohit, A., & Pandi-Perumal, S. R. (2021). Melatonin, Clock Genes, and Mammalian Reproduction: What Is the Link? *International Journal of Molecular Sciences*, 22(24). <https://doi.org/10.3390/IJMS222413240>
- 12) Catherine Sánchez, N. (2013). Conociendo y comprendiendo la célula cancerosa: Fisiopatología del cáncer. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 24(4), 553–562. [https://doi.org/10.1016/S0716-8640\(13\)70659-X](https://doi.org/10.1016/S0716-8640(13)70659-X)
- 13) Cerezo, A. B., Labrador, M., Gutiérrez, A., Hornedo-Ortega, R., Troncoso, A. M., & Garcia-Parrilla, M. C. (2019). Anti-VEGF Signalling Mechanism in HUVECs by Melatonin, Serotonin, Hydroxytyrosol and Other Bioactive Compounds. *Nutrients*, 11(10). <https://doi.org/10.3390/NU11102421>
- 14) Cipolla-Neto, J., & do Amaral, F. G. (2018). Melatonin as a Hormone: New Physiological and Clinical Insights. *Endocrine Reviews*, 39(6), 990–1028. <https://doi.org/10.1210/ER.2018-00084>

- 15) Crooke, A., Huete-Toral, F., Colligris, B., & Pintor, J. (2017). The role and therapeutic potential of melatonin in age-related ocular diseases. *Journal of Pineal Research*, 63(2), e12430. <https://doi.org/10.1111/JPI.12430>
- 16) Damián, J., Pastor, R., Armadá, F., & Arias, L. (2006). Epidemiología de la degeneración macular asociada con la edad. Situación en España. *Atención Primaria*, 38(1), 51–57. <https://doi.org/10.1157/13090016>
- 17) De Smet, M. D., & Chan, C. C. (2001). Regulation of Ocular Inflammation — What Experimental and Human Studies have Taught Us. *Progress in Retinal and Eye Research*, 20(6), 761–797. [https://doi.org/10.1016/S1350-9462\(01\)00011-8](https://doi.org/10.1016/S1350-9462(01)00011-8)
- 18) De, F. (2015). *Trabajo de fin de grado las funciones de la melatonina melatonin functions autor: Rebeca Jara Gálvez tutor: Joaquín García García.*
- 19) *Fisiopatología de la ciclooxigenasa-1 y ciclooxigenasa-2 | Revista Española de Reumatología.* (n.d.). Retrieved June 7, 2022, from <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-espanola-reumatologia-29-articulo-fisiopatologia-ciclooxigenasa-1-ciclooxigenasa-2-8546>
- 20) Illnait-Ferrer, J. (n.d.). *Melatonina: actualidad de una hormona olvidada Melatonin: the actuality of a forgotten hormone.*
- 21) Iuvone, P. M., Tosini, G., Pozdeyev, N., Haque, R., Klein, D. C., & Chaurasia, S. S. (2005). Circadian clocks, clock networks, arylalkylamine N-acetyltransferase, and melatonin in the retina. *Progress in Retinal and Eye Research*, 24(4), 433–456. <https://doi.org/10.1016/J.PRETEYERES.2005.01.003>
- 22) Kaliki, S., & Shields, C. L. (2017). Uveal melanoma: relatively rare but deadly cancer. *Eye (London, England)*, 31(2), 241–257. <https://doi.org/10.1038/EYE.2016.275>
- 23) Lanzolla, G., Marcocci, C., & Marinò, M. (2020). Antioxidant Therapy in Graves' Orbitopathy. *Frontiers in Endocrinology*, 11. <https://doi.org/10.3389/FENDO.2020.608733>
- 24) Lledó, V. E., Alkozi, H. A., Sánchez-Naves, J., Fernandez-Torres, M. A., & Guzman-Aranguez, A. (2022). Melatonin counteracts oxidative damage in lens by regulation of Nrf2 and NLRP3 inflammasome activity. *Experimental Eye Research*, 215, 108912. <https://doi.org/10.1016/J.EXER.2021.108912>

- 25) Martínez-águila, A., Martín-gil, A., Carpena-torres, C., Pastrana, C., & Carracedo, G. (2021). Influence of Circadian Rhythm in the Eye: Significance of Melatonin in Glaucoma. *Biomolecules*, 11(3), 1–25. <https://doi.org/10.3390/BIOM11030340>
- 26) *Melatonina: ¿qué es?* (n.d.). Retrieved March 4, 2022, from <https://www.normon.es/articulo-blog/melatonina-que-es>
- 27) Öztürk, G., Akbulut, K. G., & Güney, Ş. (2020). Melatonin, aging, and COVID-19: Could melatonin be beneficial for COVID-19 treatment in the elderly? *Turkish Journal of Medical Sciences*, 50(6), 1504–1512. <https://doi.org/10.3906/SAG-2005-356>
- 28) Reiter, R. J., & Sharma, R. (2021). Central and peripheral actions of melatonin on reproduction in seasonal and continuous breeding mammals. *General and Comparative Endocrinology*, 300, 113620. <https://doi.org/10.1016/J.YGCEN.2020.113620>
- 29) Reiter, R. J., Pablos, M. I., Agapito, T. T., & Guerrero, J. M. (1996). Melatonin in the context of the free radical theory of aging. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 786, 362–378. <https://doi.org/10.1111/J.1749-6632.1996.TB39077.X>
- 30) *Ritmos circadianos*. (n.d.). Retrieved March 9, 2022, from <https://www.nigms.nih.gov/education/fact-sheets/Pages/circadian-rhythms-spanish.aspx>
- 31) Sáenz, D. A., Turjanski, A. G., Sacca, G. B., Marti, M., Doctorovich, F., Sarmiento, M. I. K., Estrin, D. A., & Rosenstein, R. E. (2002). Physiological concentrations of melatonin inhibit the nitridergic pathway in the Syrian hamster retina. *Journal of Pineal Research*, 33(1), 31–36. <https://doi.org/10.1034/J.1600-079X.2002.01880.X>
- 32) Sande, P. H., Dorfman, D., Fernandez, D. C., Chianelli, M., Domínguez Rubio, A. P., Franchi, A. M., Silberman, D. M., Rosenstein, R. E., & Sáenz, D. A. (2014). Treatment with melatonin after onset of experimental uveitis attenuates ocular inflammation. *British Journal of Pharmacology*, 171(24), 5696. <https://doi.org/10.1111/BPH.12873>
- 33) Sen, M., Honavar, S. G., Sharma, N., & Sachdev, M. S. (2021). COVID-19 and Eye: A Review of Ophthalmic Manifestations of COVID-19. *Indian Journal of Ophthalmology*, 69(3), 488. https://doi.org/10.4103/IJO.IJO_297_21

- 34) Siu, A. W., Maldonado, M., Sanchez-Hidalgo, M., Tan, D. X., & Reiter, R. J. (2006). Protective effects of melatonin in experimental free radical-related ocular diseases. *Journal of Pineal Research*, 40(2), 101–109.
<https://doi.org/10.1111/J.1600-079X.2005.00304.X>
- 35) *Tesis de Posgrado*. (n.d.). Retrieved March 30, 2022, from
http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_2854_Faillace.pdf
- 36) Thomas, C. J., Mirza, R. G., & Gill, M. K. (2021). Age-Related Macular Degeneration. *Medical Clinics of North America*, 105(3), 473–491.
<https://doi.org/10.1016/J.MCNA.2021.01.003>
- 37) Wang, B., Zuo, X., Peng, L., Wang, X., Zeng, H., Zhong, J., Li, S., Xiao, Y., Wang, L., Ouyang, H., & Yuan, J. (2021). Melatonin ameliorates oxidative stress-mediated injuries through induction of HO-1 and restores autophagic flux in dry eye. *Experimental Eye Research*, 205.
<https://doi.org/10.1016/J.EXER.2021.108491>
- 38) Wang, W., & Lo, A. C. Y. (2018). Diabetic Retinopathy: Pathophysiology and Treatments. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(6).
<https://doi.org/10.3390/IJMS19061816>
- 39) Zhang, R., Wang, X., Ni, L., Di, X., Ma, B., Niu, S., Liu, C., & Reiter, R. J. (2020). COVID-19: Melatonin as a potential adjuvant treatment. *Life Sciences*, 250. <https://doi.org/10.1016/J.LFS.2020.117583>