



**Facultad de Veterinaria
Universidad Zaragoza**



Trabajo Fin de

Autor/es

Director/es

Facultad de Veterinaria



ÍNDICE

| | |
|---|-----------|
| 1. RESUMEN / ABSTRACT | 1 |
| 2. INTRODUCCIÓN | 2 |
| 3. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS..... | 3 |
| 4. METODOLOGÍA..... | 4 |
| 4.1 FUENTES BIBLIOGRÁFICAS CONSULTADAS..... | 4 |
| 4.2 ESTRATEGIAS Y PROCEDIMIENTO DE BÚSQUEDA..... | 5 |
| 4.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN | 5 |
| 4.4 ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA | 5 |
| 5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN..... | 7 |
| 5.1. MELATONINA: SÍNTESIS Y METABOLISMO | 7 |
| 5.2. MECANISMOS DE ACCIÓN Y FUNCIONES DE LA MELATONINA | 11 |
| 5.2.1 Mecanismos de acción | 11 |
| 5.2.2. Funciones de la melatonina | 13 |
| 5.3 LA MELATONINA EN MEDICINA HUMANA | 18 |
| 5.3.1 Aplicaciones en clínica..... | 18 |
| 5.3.2 Dosis..... | 21 |
| 5.3.3 Seguridad y efectos secundarios..... | 21 |
| 5.4. USOS DE LA MELATONINA EN VETERINARIA..... | 22 |
| 5.5. USO DE LA MELATONINA EN LA CLÍNICA CANINA..... | 24 |
| 5.5.1. Efecto en de la melatonina en la alopecia..... | 24 |
| 5.5.2. Potencial efecto de la melatonina en tumores de mama | 26 |
| 5.5.3 Efectos de la melatonina en enfermedades inmunodependientes..... | 27 |
| 5.5.4 Efectos de la melatonina en odontología | 28 |
| 5.5.5 Efectos de la melatonina en cirugía | 29 |
| 5.6. REALIDAD DEL USO EN CLÍNICA CANINA | 32 |
| 6. CONCLUSIONES / CONCLUSIONS | 33 |
| 7. VALORACIÓN PERSONAL | 34 |
| 8. BIBLIOGRAFIA | 35 |
| 9. ANEXOS | 40 |

1. RESUMEN

La melatonina es una indolamina sintetizada en la glándula pineal, pero también en tejidos extrapineales. Por su naturaleza ubicua y lipofílica puede alcanzar cualquier compartimento del organismo en la mayoría de los seres vivos, regulando diversas funciones fisiológicas, bien directamente o bien a través de mecanismos mediados por receptores. Entre sus acciones destacan sus propiedades antioxidantes y su capacidad para regular los ritmos circadianos.

Por su carácter multifuncional se han realizado numerosas investigaciones sobre su aplicación en clínica humana y veterinaria. Mientras que en medicina humana se utiliza principalmente para el tratamiento de trastornos primarios del sueño, el uso más extendido en medicina veterinaria es para aumentar y regular la fertilidad en el ganado ovino.

En la clínica canina se describe el uso de melatonina en el tratamiento de trastornos del sueño y comportamentales. Además, otros estudios han mostrado su aplicación en el tratamiento de patologías como la alopecia o los tumores mamarios, y en la recuperación de procesos quirúrgicos. Sin embargo, los datos científicos disponibles son aún insuficientes.

ABSTRACT

Melatonin is an indolamine synthetized in pineal gland, but also in extrapineal tissues. Due to its ubiquitous and lipoilic nature, melatonin can reach every organism's compartment in most living beings, regulating various physiological functions, directly or through receptor mediated mechanisms. Its actions include its antioxidant properties and its capability to regulate circadian rhythms.

Because of melatonin multifunctional features, considerable research work has been made about melatonin application in human and veterinary clinic. While in human medicine melatonin is mainly used for the treatment of primary sleep disorders, the most extended use in veterinary medicine is the use of melatonin to increase and regulate ovine's fertility.

In canine clinic, the use of melatonin is described in the treatment of behaviour and sleep disorders. Moreover, other studies have shown its application in the treatment of pathologies such as alopecia or breast tumors, and in the recovery of surgical processes. However, the available scientific data isn't enough.

2. INTRODUCCIÓN

El descubrimiento de la melatonina data del año 1958, cuando Aaron Lerner y su equipo aislaron la molécula en la glándula pineal de bovinos, identificándola como una sustancia hormonal que ejercía sus acciones en otros lugares diferentes de la glándula pineal. Posteriormente, esta hormona se ha identificado en un gran número de animales vertebrados e invertebrados, incluso en las plantas (Agathokleous et al., 2019). El origen como tal es desconocido, pero su amplia distribución indica que es una molécula antigua que se ha mantenido a lo largo de la evolución de los organismos (Zhao et al., 2019).

A lo largo de las últimas décadas, una extensa investigación sobre esta hormona ha dado a conocer que su síntesis a partir de triptófano tiene lugar principalmente en la glándula pineal, cuyo descubrimiento se atribuye a Herófilo de Alejandría, en el siglo III a.C (Guerrero et al., 2007). A su vez, se ha demostrado su síntesis en otros tejidos extrapineales como la retina, la médula ósea, el intestino, etc. (Matheus et al., 2012).

A la melatonina se le han atribuido multitud de funciones y efectos sobre la función celular y la fisiología del organismo en general, entre las que podemos citar su acción antioxidante, efectos cronobióticos en vertebrados, la regulación reproductiva estacional en mamíferos con fotoperiodos, un efecto antienvejecimiento, la regulación del sueño, la regulación de la actividad de proteínas transportadoras, así como del metabolismo de lípidos y la temperatura corporal, la regulación de funciones cardiovasculares y gastrointestinales y una actividad antiinflamatoria e inmunomoduladora (Matheus et al., 2012). Todas estas funciones parecen ser realizadas por la melatonina por diferentes mecanismos, bien directamente o través de receptores específicos para esta molécula (Fig 1.) (Mura et al., 2017).

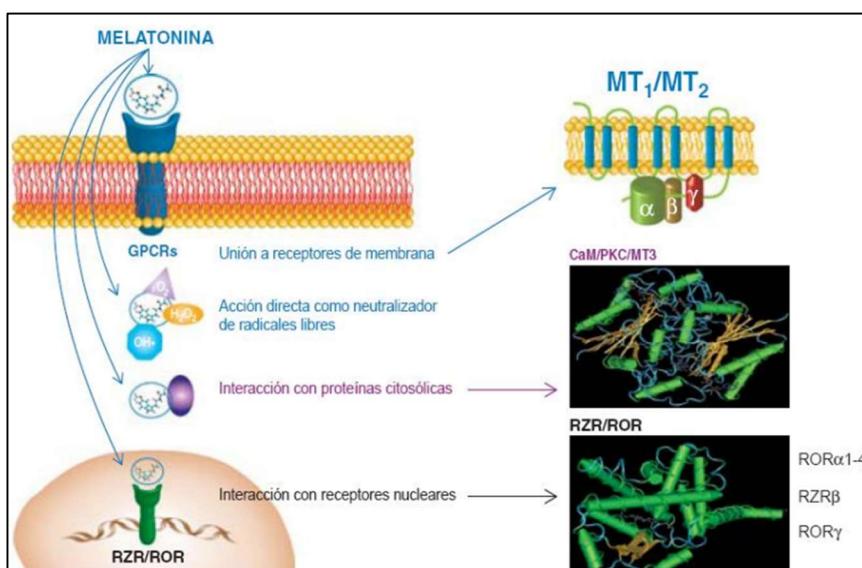


Figura 1. Mecanismos de acción de la melatonina (Matheus et al., 2012)

A partir de estos descubrimientos se han llevado a cabo numerosos estudios sobre las posibles aplicaciones clínicas de la melatonina tanto en humana como en veterinaria (Cipolla-Neto y Amaral, 2018). Teniendo en cuenta que su función más relevante consiste en la regulación de ritmos circadianos, la principal aplicación en humana es el tratamiento de trastornos primarios del sueño (Auld *et al.*, 2017). Por otro lado, en veterinaria, la aplicación más importante es la utilización de implantes de melatonina en el ganado ovino para adelantar la época reproductiva y aumentar la fertilidad (Mura *et al.*, 2017).

Este Trabajo Fin de Grado (TFG) se centra en abordar los distintos efectos de la melatonina en el organismo y las posibles aplicaciones terapéuticas en veterinaria y fundamentalmente en la clínica canina.

3. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

La melatonina es una hormona que tiene diversas aplicaciones en clínica humana y veterinaria. El conocimiento sobre sus aplicaciones en clínica canina es escaso, pero en la actualidad se utiliza para tratar trastornos del comportamiento.

El objetivo principal de este TFG es realizar una revisión bibliográfica sobre la melatonina y su uso en clínica canina, así como de estudios realizados sobre sus efectos en diversas patologías de la especie canina susceptibles de alcanzar aplicaciones terapéuticas. Para conseguirlo, se plantean los siguientes objetivos parciales:

- Conocer los distintos mecanismos de acción de la melatonina y las funciones que desempeña.
- Conocer los usos más importantes de la melatonina en medicina humana
- Conocer los usos más importantes de la melatonina en veterinaria

4. METODOLOGÍA

Para realizar este trabajo de revisión bibliográfica se han utilizado las siguientes herramientas para la búsqueda de información: Pubmed, Science Direct, Google Scholar y Dialnet.

El criterio utilizado para la selección de los artículos ha sido el año de publicación, incluyendo trabajos publicados desde 2005 hasta 2021, intentando que la información fuera lo más actualizada posible.

Las palabras claves utilizadas para esta búsqueda tanto en inglés como en español han sido: melatonina (melatonin); síntesis (synthesis); funciones (functions), tratamiento (treatment); veterinaria (veterinary medicine); perro/s (dog/s).

4.1 FUENTES BIBLIOGRÁFICAS CONSULTADAS

Para la búsqueda de artículos se han utilizado cuatro fuentes bibliográficas:

PubMed: es un motor de búsqueda de acceso libre especializado en ciencias de la salud o biomedicina. Permite el acceso a la base de datos MEDLINE y otras como PreMedline, Genbak y Complete. Fue desarrollado en la Biblioteca Nacional de Medicina de Estados Unidos por el National Center for Biotechnology Information. Su característica distintiva es que los registros están indexados con los Encabezados de Materias Médicas NLM (MeSH).

Science Direct: es una plataforma electrónica sobre ciencia y tecnología de la empresa Elsevier que permite la búsqueda y recuperación de artículos de texto completos de las revistas y libros de la propia editorial Elsevier (actualmente tiene más de 3800 revistas y 35000 libros). Representa aproximadamente el 25% de la producción científica mundial, con más de 12 millones de publicaciones, contiene más de 2500 revistas y 11000 libros, en las áreas científica, tecnológica y médica.

Google Scholar: es un buscador de Google que permite localizar documentos académicos (artículos, tesis, libros y resúmenes) de múltiples fuentes. Los resultados aparecen ordenados considerando el texto completo, el número de citas recibidas, el autor, la fuente de publicación, etc.

Dialnet: es un proyecto de cooperación bibliotecaria que comenzó en la Universidad de La Rioja. Se constituye como un portal que recopila y proporciona acceso fundamentalmente a documentos publicados en España en cualquier lengua, publicados en español en cualquier país o que traten sobre temas hispánicos. Los contenidos incluyen artículos de revistas, capítulos de

monografías colectivas, tesis doctorales, libros, etc. Su amplia cobertura convierte a Dialnet en la mayor base de datos de artículos científicos hispanos accesible de modo gratuito en Internet.

4.2 ESTRATEGIAS Y PROCEDIMIENTO DE BÚSQUEDA

La búsqueda bibliográfica se divide en tres partes: búsqueda inicial, búsqueda sistemática y búsqueda interna.

- Búsqueda inicial: se realizó una búsqueda generalizada en internet para conocer más sobre el tema y saber la cantidad de información que existe al respecto.

Tras ello se llevó a cabo una búsqueda más profunda utilizando herramientas de búsqueda bibliográfica como Pubmed, Google Scholar y Science Direct para encontrar artículos académicos relacionados con el tema. Para ello se utilizaron las palabras clave citadas anteriormente. A partir de estos artículos y la información que proporcionan se pudo establecer una estructura preliminar del trabajo.

- Búsqueda sistemática: una vez definido el esquema del trabajo, se realizó una búsqueda referente a cada una de las partes mediante la búsqueda avanzada de los buscadores bibliográficos utilizando las palabras clave. En el caso de Pubmed, éstas se llevaron a cabo empleando los conectores booleanos para interrelacionarlos.

- Búsqueda interna: una vez leídos los artículos se buscaron las referencias bibliográficas de los mismos con el objetivo de identificar estudios primarios de interés.

4.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Los criterios de inclusión se basaron en leer el resumen de los artículos y escoger aquellos que se adaptaban al contenido del trabajo. En cuanto a los criterios de exclusión, se descartaron aquellos artículos que no hacían referencia al tema en cuestión.

4.4 ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Cómo se ha nombrado anteriormente, en buscadores como Pubmed se ha utilizado la búsqueda avanzada que nos permite interrelacionar una gran cantidad de términos a través de conectores booleanos y además indicar el campo en el que interesa que aparezca la palabra en cuestión (título, resumen, autor, etc). Además, ofrece la posibilidad de filtrar los resultados de la búsqueda por fecha de publicación (últimos 10-15 años), idioma (inglés, español, francés, etc.) e incluso la disponibilidad del texto completo. También se han utilizado términos Mesh (descriptores que determinan el tema principal del artículo). Se ha podido decidir si los

términos debían aparecer en el título, en el resumen o en ambos utilizando los términos ([ti]), ([ab]) o ([tiab]) respectivamente.

A continuación, se muestra un ejemplo: (((((melatonin[Title]) AND (dog[MeSH Terms])) AND (treatment[MeSH Terms])) AND ("2005/07/12"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication]))) AND ("english"[Language]))

Por otro lado, se ha utilizado Google Académico para realizar una búsqueda de artículos de un determinado tema sobre el que se necesitaba más información de la encontrada como por ejemplo estudios relacionados con la clínica canina. En este caso la búsqueda se realiza introduciendo directamente las palabras clave en el buscador.

Se ha realizado una búsqueda en Google general en la que se han obtenido algunas páginas web de utilidad para orientar ciertos temas.

Por último, se ha realizado una búsqueda inversa a partir de la bibliografía de los artículos seleccionados para finalmente incluir estos estudios primarios de interés en la bibliografía final.

Descripción del proceso de obtención de resultados (diagrama de flujo)

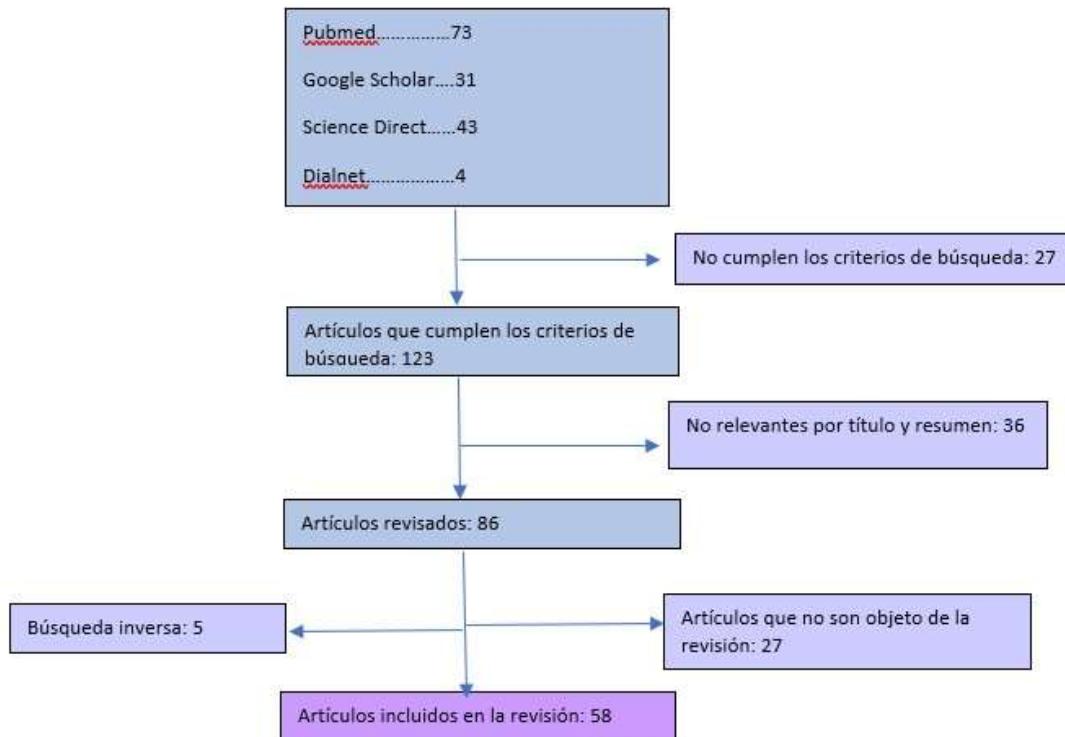


Figura 2. Esquema de la estrategia de búsqueda realizada para la obtención de artículos.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1. MELATONINA: SÍNTESIS Y METABOLISMO

La melatonina también conocida como N-acetyl-5-methoxytryptamina (Fig 3.), es una molécula ubicua en la naturaleza, de manera que podemos encontrarla en casi todos los seres vivos. Así mismo, está presente en cualquier compartimento del organismo debido a sus características anfipáticas de difusión (Amaral y Cipolla-Neto, 2018).

Desde el punto de vista bioquímico, se trata de una indolamina derivada de la serotonina, puesto que contiene un anillo indol sustituido con un grupo amino (Matheus *et al.*, 2012).

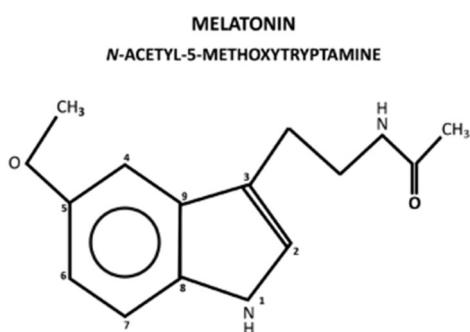


Figura 3. Estructura química de la melatonina (Cipolla-Neto y Amaral, 2018)

La síntesis de la melatonina es diferente en plantas y animales. En ambos, el precursor inicial de la síntesis es el aminoácido esencial conocido como triptófano (Tan *et al.*, 2015). Sin embargo, en plantas la síntesis de melatonina puede seguir distintas vías, siendo la más común: triptófano – triptamina – serotonina – N-acetilserotonina – melatonina (Arnao y Hernández-Ruiz, 2018).

En cuanto a la síntesis en animales, es muy importante la participación de una glándula impar, esférica, situada en el centro del cerebro, sobre el techo del tercer ventrículo cerebral (Guerrero *et al.*, 2007). Ésta se denomina glándula pineal y es el sitio más conocido de síntesis de la melatonina en los mamíferos. Sin embargo, puede sintetizarse en otros lugares, como son: retina, glándula harderiana, médula ósea, intestino, piel, hígado, riñones, adrenales, glándula tiroides, timo, epitelio pulmonar, células inmunes, testículos, páncreas, cuerpo carotideo, ovarios, placenta, endometrio y cerebro. Todos estos se conocen como tejidos extrapineales y producen una mayor cantidad de melatonina que la sintetizada en la glándula pineal, siendo superior también a la concentración del plasma (Acuña-Castroviejo *et al.*, 2014).

A su vez, también hay diferencias en la actuación de la melatonina dependiendo del lugar en el que se haya dado su síntesis. La melatonina que proviene de la glándula pineal actúa como endocrina, mientras que la producida en tejidos extrapineales funciona como una sustancia endocrina, autocrina, paracrina y luminal (Matheus *et al.*, 2012).

La síntesis de melatonina en la glándula pineal presenta un ritmo circadiano, produciendo niveles bajos durante el día y altos durante la noche. Esta característica convierte a la melatonina en una molécula indicada para informar a los órganos internos sobre las alteraciones fotoperiódicas en el entorno. Es más, al coincidir su pico de máxima producción con la oscuridad es conocida como: “la expresión química de la oscuridad” (Guerrero *et al.*, 2007).

En lo que se refiere a la regulación, la presencia de luz inhibe su síntesis, siendo suficiente una sola banda ancha de luz visible con una longitud de onda entre unos 460-480 nm, que correspondería a lo que se conoce como luz azul. Así, la inhibición puede ocurrir de día o incluso durante la noche si el animal está expuesto a los niveles de luz anteriormente nombrados (luz azul). Todo esto es producido por un sistema retiniano melatoninérgico y un complejo sistema nervioso que culmina con la inhibición de las proyecciones simpáticas a la glándula pineal.

Así, para el correcto procesamiento de la luz azul, la retina cuenta con hasta cinco subtipos muy especializados de células ganglionares retinianas fotosensibles que usan la melanopsina, un fotopigmento especializado, para dar una respuesta a la luz que incide en la retina. Esta respuesta es enviada a través del tracto retinohipotalámico que se encuentra en el nervio óptico, al núcleo supraquiasmático del hipotálamo, conocido como el reloj biológico central del organismo (Reiter, Tan y Galano, 2014).

De manera que, durante la noche, cuando no recibe ninguna respuesta a la luz, el núcleo supraquiasmático envía señales nerviosas a la glándula pineal por la vía retino-hipotalámico-pineal, la cual se trata de una vía simpática (Guerrero *et al.*, 2007).

Por lo tanto, lo primero que hace el núcleo supraquiasmático es enviar una señal al núcleo paraventricular. Este a su vez, proyecta la señal tanto directa como indirectamente a las neuronas simpáticas preganglionares de los primeros segmentos de la médula espinal. La señal llega al ganglio cervical superior y continúa por las proyecciones de las neuronas simpáticas postganglionares del ganglio cervical superior para alcanzar finalmente a la glándula pineal (Carvalho, 2014).

Cuando este mecanismo se activa durante la noche, la señal nerviosa enviada por el núcleo supraquiasmático produce la liberación de noradrenalina por parte de las terminaciones nerviosas postganglionares que inervan a la glándula pineal (Carvalho, 2014). Ésta interacciona con los receptores noradrenérgicos beta y alpha, que se encuentran en la membrana de los pinealocitos, activando así las vías de cAMP-PKA-CREB y PLC-Ca⁺⁺-PKC que, a su vez, estimulan la síntesis de melatonina (Fig 4.) (Amaral y Cipolla-Neto, 2018).

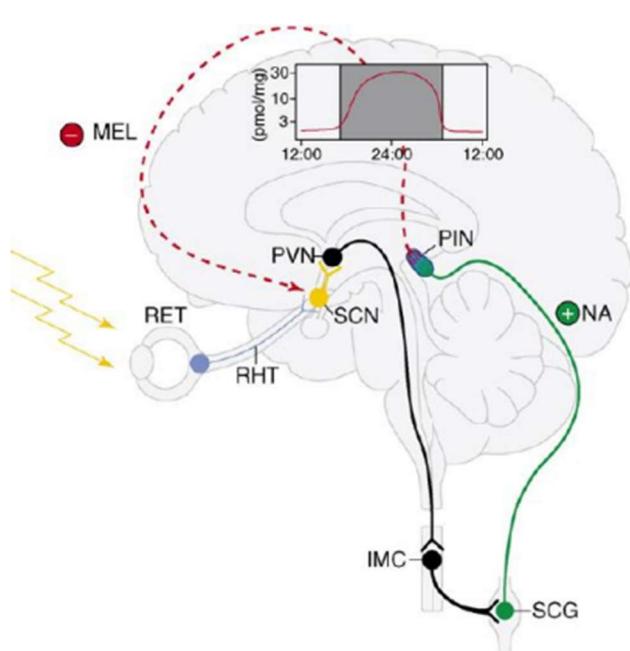


Figura 4. Mecanismo fisiológico responsable del ritmo circadiano en la síntesis de melatonina.

MEL: melatonina; PIN: glándula pineal; NA: noradrenalina; PVN: núcleo paraventricular; RET: neuro retina; RHT: tracto retino-hipotalámico; IMC: columna intermediolateral de la médula espinal; SCN: núcleo supraquiasmático; SCG: ganglio cervical superior (Carvalho, 2014).

La síntesis en los pinealocitos comienza con la captación del aminoácido triptófano que proviene del torrente circulatorio, y sigue con la hidroxilación del mismo, por la enzima triptófano hidroxilasa, dando lugar a 5-hidroxitriptófano, el cual después es descarboxilado por la hidroxitriptófano descarboxilasa convirtiéndolo en serotonina (Tordjman *et al.*, 2017).

La serotonina es transformada en N-acetylserotonin por acetilación mediante la arilalquilamina N-acetyltransferasa (AANAT), que es la enzima clave dentro del proceso de formación de la melatonina. La N-acetylserotonin se convierte finalmente en melatonina por metilación gracias a la acción de la enzima acetilserotonin O-metiltransferasa (ASMT) (Fig 5.) (Chattoraj *et al.*, 2009).

Las enzimas que intervienen están bajo el control de los sistemas nervioso y endocrino que regulan el tiempo, la duración y la cantidad de melatonina producida. Este control es llevado a cabo principalmente por el sistema de ritmo circadiano explicado anteriormente (Amaral y Cipolla-Neto, 2018).

La síntesis de melatonina extrapineal ocurre a través de las mismas reacciones metabólicas que las explicadas respecto a la glándula pineal, excepto en algunos tejidos como la retina. Pero es importante tener en cuenta que en este caso la síntesis no está regulada por el fotoperiodo (Acuña-Castroviejo *et al.*, 2014).

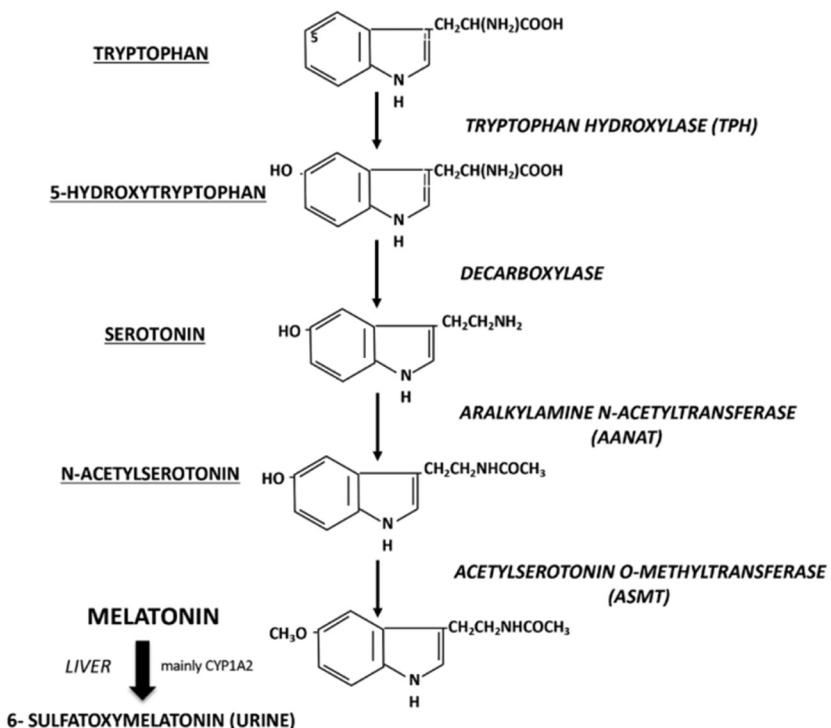


Figura 5. Representación esquemática de la síntesis de melatonina.
(Cipolla-Neto y Amaral, 2018)

Después de ser sintetizada, la melatonina en vez de ser almacenada en la glándula pineal, es liberada directamente a la circulación sanguínea (generalmente ligada a la albúmina) y al líquido cefalorraquídeo debido a su naturaleza anfipática (Amaral y Cipolla-Neto, 2018).

El metabolismo de la melatonina es muy complejo y puede tomar diferentes rutas dependiendo del sitio en el que haya sido sintetizada. Es un proceso rápido ya que dura aproximadamente entre 10 y 60 minutos (Matheus *et al.*, 2012).

La mayor parte de la metabolización de la melatonina tiene lugar en el hígado (90%) donde se convierte en 6-hidroximelatonina a través de un proceso de desmetilación y de hidroxilación llevado a cabo por los diferentes citocromos P450 (CYPs), siendo el CYP1A2 el más importante (Slominski *et al.*, 2017). Después, se conjuga con la 6-sulfatoximelatonina para poder ser excretada en la orina (Amaral y Cipolla-Neto, 2018). Podría ser excretada en la orina sin metabolizarse, pero esto ocurre en muy pocas cantidades, por lo que no es demasiado relevante (Carvalho, 2014).

También hay una parte que es metabolizada en el cerebro, dónde se sigue una vía de catabolización distinta. Aquí, se transforma primero en N¹-acetil-N²-formil-5-metoxiquinuramina (AFMK) y tras ser desformilada, en N¹-acetil-5-metoxiquinuramina (AMK). Tanto el AFMK como el AMK son también excretados en la orina, aunque se obtengan mediante un proceso diferente (Carvalho, 2014).

5.2. MECANISMOS DE ACCIÓN Y FUNCIONES DE LA MELATONINA

5.2.1 Mecanismos de acción

Para la melatonina se han descrito 4 mecanismos de acción distintos, que se clasifican en 2 grandes grupos, los mecanismos independientes de receptores y los mecanismos dependientes de receptores.

Mecanismos independientes de receptores

Por sus propiedades anfipáticas la melatonina es capaz de atravesar las membranas celulares, así como las de orgánulos intracelulares y las nucleares, lo que le permite interactuar directamente con las moléculas intracelulares (Cipolla-Neto y Amaral, 2018). En este grupo se incluyen los mecanismos de unión a proteínas intracelulares y los de acción antioxidante (Matheus et al., 2012).

1) Unión a proteínas intracelulares

Numerosos estudios llevados a cabo a lo largo de los años han demostrado que la melatonina interacciona con las proteínas del citosol. Mediante estas interacciones puede realizar distintas acciones como, por ejemplo, revertir el efecto inhibitorio de la calmodulina sobre la polimerización de microtúbulos e inducir una redistribución de la proteína hacia la membrana (Guerrero et al., 2007).

Además, al interaccionar con proteínas como la calmodulina y la calreticulina, la melatonina interviene en la regulación del citoesqueleto y el control de los receptores nucleares, respectivamente (Acuña-Castroviejo et al., 2014).

2) Efecto antioxidante

La melatonina es un antioxidante muy eficiente, ya que es un potente neutralizador de radicales libres, siendo incluso más potente que la vitamina E, la cual está considerada como la molécula de referencia para estos estudios (Claustrat y Leston, 2015). Además, la melatonina también es capaz de activar una serie de mecanismos neutralizadores tales como: la estimulación de la

transcripción y de la actividad de enzimas anti oxidativas; y la unión a metales de transición que inhibe la formación del radical hidroxilo (Cipolla-Neto y Amaral, 2018). Esta capacidad de la melatonina de aumentar las enzimas antioxidantes y disminuir las enzimas prooxidantes es lo que la convierte en un neutralizador de oxígeno único (Bhattacharya *et al.*, 2019).

Además, la melatonina también actúa como protectora de lípidos, proteínas y ADN ante un daño oxidativo al estar en altas concentraciones en la mitocondria (Cipolla-Neto y Amaral, 2018).

Al reaccionar la melatonina con el radical OH se transforma en el metabolito 3-hidroximelatonina cíclica (c3-OHM), que también tiene la capacidad de neutralizar los radicales libres. Cuando neutraliza los radicales tóxicos se obtiene otro nuevo metabolito denominado N¹-acetil-N²-formil-5-metoxiquinuramina (AFMK). Éste al igual que el anterior, neutraliza radicales libres y, en este caso, se transforma en N¹-acetil-5-metoxiquinuramina (AMK). La AMK sigue teniendo la propiedad de neutralizar radicales libres y, además, desempeña acciones importantes involucrando la ciclooxygenasa, el óxido nítrico y el metabolismo mitocondrial. De esta manera podemos decir que la melatonina también actúa como una promolécula, ya que todos sus metabolitos tienen las mismas funciones que la propia hormona, incluso a veces con mayor actividad.

En la mitocondria se produce la fosforilación oxidativa en la que interviene una cadena de electrones, los cuales se pierden y reducen el oxígeno molecular. Esto da lugar a especies reactivas de oxígeno (ROS) y especies reactivas de nitrógeno (RNS) que son radicales libres y reactivos tóxicos, los cuales pueden provocar daño en ADN, proteínas, lípidos, genes neuronales y mitocondrias. Tanto la melatonina como sus metabolitos generados tienen la capacidad de neutralizar el oxígeno y sus reactivos, protegiendo a las células de este stress oxidativo.

Por lo tanto, se pueden definir cuatro vías para explicar el papel antioxidant de la melatonina: las dos explicadas en el párrafo anterior, es decir: la neutralización de ROS y RNS junto con la disminución de la acción de moléculas prooxidantes, y el aumento de otros agentes antioxidantes, disminuyendo la pérdida de electrones que tiene lugar en la fosforilación oxidativa, y por lo tanto también la producción de ROS y RNS (Carvalho, 2014).

Mecanismos dependientes de receptores

Estos mecanismos están mediados por dos tipos de receptores: los receptores nucleares y los receptores de membrana (Acuña-Castroviejo *et al.*, 2014). En la membrana interacciona, en concreto, con los receptores MT1 y MT2. Mientras que, en el núcleo celular se une a receptores ROR/RZR (Reiter, Tan y Galano, 2014)

3) Unión a receptores nucleares

La melatonina desempeña diferentes funciones uniéndose a los receptores nucleares pertenecientes a la familia de receptores del ácido retinoico: ROR / RZR. Éstos parecen estar relacionados con el efecto inmunomodulador de la melatonina, que consiste en la síntesis y liberación de citocinas a través de la diferenciación y/o activación de células T (Pandi-Perumal *et al.*, 2006).

4) Unión a receptores de membrana

Existen dos tipos de receptores de membrana, los cuales pertenecen a la familia de receptores de la proteína reguladora de la unión del nucleótido guanina (proteína G) y que son: MT1 (alta afinidad) y MT2 (baja afinidad) (Tordjman *et al.*, 2017).

Los receptores MT1 están acoplados a proteínas G, y provocan inhibición del AMPc y un aumento de calcio en el citosol a través de la subunidad Gq11. La activación de estos receptores genera diferentes respuestas, las cuales están relacionadas con las funciones reproductora, metabólica y vasoconstrictora.

Sin embargo, cuando la melatonina se une a los receptores MT2 se produce la inhibición tanto de cAMP como de cGMP. Por lo tanto, las funciones en las que intervienen también son diferentes ya que en este caso influyen en el control del ritmo circadiano y la secreción de dopamina en la retina, además de la vasodilatación.

Además de los receptores MT1 y MT2 existe otro receptor de unión de melatonina que antes se conocía como MT3 y que es una quinona reductasa que está ligada al metabolismo xenobiótico de las células, pero tampoco puede considerarse un receptor como tal (Acuña-Castroviejo *et al.*, 2014).

Por lo tanto, gracias a todos estos mecanismos de acción, la melatonina puede desarrollar un gran número de funciones dentro del organismo.

5.2.2. Funciones de la melatonina

Las diversas funciones de la melatonina incluyen: efectos cronobióticos en vertebrados, regulación reproductiva estacional en mamíferos con fotoperiodos, envejecimiento, regulación del sueño, regulación de la actividad de proteínas transportadoras, regulación del metabolismo de los lípidos, la temperatura corporal, las funciones cardiovasculares y gastrointestinales, y por último la actividad antiinflamatoria e inmunomoduladora en todos los vertebrados (Cipolla-Neto y Amaral, 2018).

A continuación, se explica de una manera más detallada las funciones más importantes conocidas para la melatonina.

Efecto cronobiótico y control del ritmo circadiano

Un agente cronobiótico es aquel que es capaz de sincronizar y de reiniciar oscilaciones biológicas (Cipolla-Neto y Amaral, 2018). La melatonina se considera un agente cronobiótico porque se encarga de transmitir al organismo la información de oscuridad, convirtiéndose así en un sincronizador endógeno capaz de estabilizar los ritmos circadianos y reforzarlos (Claustrat *et al.*, 2018).

Como se ha explicado anteriormente, las relaciones neurales establecidas entre la retina, el núcleo supraquiasmático, la activación simpática y los niveles de NAT intervienen en la síntesis de melatonina produciendo altos niveles de ella durante los períodos de oscuridad. Esto contribuyen a ajustar los relojes biológicos internos de los ritmos circadianos a los períodos de 24 horas de los cambios de luminosidad del ambiente (Barber *et al.*, 1998).

Este efecto cronobiótico de la melatonina es importante para que los organismos puedan tener relación diaria con su nicho ecológico (Claustrat *et al.*, 2018).

Un ejemplo de la influencia de melatonina en los cambios del ritmo circadiano es el efecto directo que ejerce la melatonina en la temperatura corporal: la melatonina estimula la disminución nocturna de la temperatura central del organismo, que a su vez facilita la conciliación del sueño. Esta disminución es causada debido a la presencia de receptores de melatonina en el sistema vascular periférico que al ser estimulados provocan vasodilatación periférica y en consecuencia la disminución de la temperatura central (Claustrat *et al.*, 2018).

Efecto estacional

Este efecto es importante para sincronizar las adaptaciones fisiológicas y comportamentales con los cambios esperados en las condiciones típicas de cada estación del año, las cuales incluyen: ciclos reproductivos y metabólicos anuales, control de crecimiento y peso, termogénesis, hibernación, migración y respuestas inmunes.

El factor más importante para la sincronización del ritmo circadiano por parte de la melatonina son los cambios anuales que se dan en el fotoperíodo a lo largo del día y la noche, ya que ésta codifica internamente los cambios fotoperiódicos anuales.

Para la adaptación a la próxima estación anual es fundamental la relación que existe entre la duración del día y de la noche porque hay ciertos animales que lo detectan como la señal de que cambia la estación, y es entonces, cuando cambian de un estado fisiológico a otro.

Para conseguir esta adaptación, es fundamental una serie de cambios fisiológicos dependientes de cada estación que están determinados por los cambios que tienen lugar en el fotoperiodo y la secreción nocturna de melatonina, la cual experimenta cambios de duración a lo largo de cada año, pasando por dos fases: la primera ocurre en torno al solsticio de invierno (noches más largas – aumento de melatonina); la segunda fase se da en torno al solsticio de verano (noches más cortas – disminución de melatonina). Que tenga lugar una adaptación u otra depende de cómo la señal es leída y traducida por la parte anterior de la glándula pituitaria, cómo se transfiere a la porción distal de la misma y cómo finalmente llega al hipotálamo a través de los tanicitos del tercer ventrículo. De manera que los efectos adaptativos de la melatonina dependen de las diferentes fases del año y son determinadas en última instancia por la detección hipotalámica de la duración de la secreción de melatonina día tras día (Cipolla-Neto y Amaral, 2018).

Regulación del sueño

La melatonina es el principal regulador de ritmos circadianos, y el ciclo de sueño-vigilia presenta el ritmo circadiano más claro.

El sueño se divide en dos fases que se van alternando a lo largo de la noche y la melatonina afecta directamente a estas fases. De manera que los receptores MT₁ están asociados a la fase de movimiento rápido de ojos (REM), mientras que los MT₂ influyen en la fase de movimiento lento de ojos (NREM). Por lo tanto, la melatonina se convierte en un regulador de sueño fisiológico muy importante en las especies diurnas. Lo normal es que el repentino aumento de propensión a dormir ocurra 2 horas después de la producción de melatonina. Ésta actúa sobre el sistema nervioso central para atenuar las señales provenientes del reloj circadiano que promueven al individuo a despertarse, prolongando así el sueño.

Esta conexión entre el sueño y la melatonina se ha demostrado en situaciones como el envejecimiento, el uso de drogas o la aparición de ciertas enfermedades, en las que disminuye o incluso se interrumpe la producción de melatonina, observándose entonces una mayor incidencia de alteraciones en el sueño. Inversamente, también se observa una mayor predisposición a dormir si se administra melatonina durante el día (Zisapel, 2018).

Efecto inmunomodulador y acción anti-inflamatoria

La melatonina juega un papel muy importante en la inmunomodulación del sistema inmune, teniendo en cuenta también su acción anti-inflamatoria.

En cuanto a la modulación del sistema inmune, esta indolamina puede actuar tanto directa como indirectamente, y afectar tanto a la inmunidad humoral como a la inmunidad celular provocando diferentes efectos, tales como estimular la expresión de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) clase II, o incrementar la presentación antigenica por parte de los macrófagos esplénicos a las células T cooperadoras CD4+ (Th – T helper).

Asimismo, aumenta la respuesta humoral, estimula la producción de células NK (Natural Killer) y activa los monocitos induciendo su citotoxicidad contra células tumorales, además de inducir a su vez la producción de IL-1. También inhibe la proliferación de linfocitos estimulados por mitógenos y corrige algunos estados de inmunodeficiencia causados por el estrés, el envejecimiento, algunas drogas y las enfermedades causadas por virus.

Toda esta función inmunosupresora la realiza a través de la diferenciación y/o activación de las células T al interactuar con sus receptores, lo que provoca una cascada de respuestas que conducen a la síntesis y liberación de citocinas. Estas últimas estimulan una serie de componentes del sistema inmunitario, lo que culmina con un aumento de la síntesis y/o liberación de péptidos opioides.

Por otro lado, la melatonina también interviene en la respuesta inflamatoria reduciendo la destrucción de tejidos mediante una serie de medidas entre las que destacan:

1. Eliminar RI tóxicos, reduciendo el daño macromolecular en todos los órganos.
2. Reducir la traslocación al núcleo y unión al ADN del factor nuclear kappa-B para disminuir así la expresión de citocinas inflamatorias.
3. Inhibir la producción de moléculas de adhesión que promueven la entrada de leucocitos a las células endoteliales, reduciendo la migración transcelular endotelial y el edema.
4. Disminuir la síntesis de enzimas que generan prostaglandinas y especies reactivas del oxígeno como COX e iNOS (Matheus *et al.*, 2012).

Acción reguladora en el metabolismo de lípidos

Ya ha sido comentado anteriormente cómo la melatonina es la clave en la integración entre el medio ambiente y la distribución circadiana de los procesos fisiológicos y comportamentales,

pero todo esto es necesario para poder tener un metabolismo sano y para la optimización del balance de energía y la regulación del peso corporal.

La melatonina actúa en este aspecto potenciando la acción central y periférica de la insulina debido a que regula la expresión de GLUT4 que estimula la vía de señalización de la insulina, puesto que induce la fosforilación de los receptores de insulina y sus sustratos intracelulares a través de los receptores de membrana acoplados a la proteína G.

Al ser la melatonina un potente cronobiótico, influencia la distribución circadiana de los procesos metabólicos sincronizándolos al ciclo actividad-ingestión/descanso-ayuno. Por lo tanto, es responsable de establecer un balance adecuado de energía regulando principalmente el movimiento de la energía almacenada y regulando el gasto de energía a través de la activación del tejido marrón adiposo. Y, además, consigue transformar la grasa blanca en grasa marrón contribuyendo de esta manera a la regulación del peso corporal.

Como resultado de lo expuesto anteriormente, se deduce que la reducción o ausencia de la producción de melatonina por diversas causas como la edad induce resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, insomnio y desorganización circadiana del metabolismo favoreciendo así la aparición de enfermedades metabólicas (Cipolla-Neto *et al.*, 2014).

Acción reguladora en la reproducción

La melatonina también es capaz de producir efectos beneficiosos en la reproducción tanto de machos como de hembras. Este papel está desempeñado a través de su unión con receptores específicos que se encuentran en el eje hipotálamo-pituitaria-gónadas.

Su efecto más destacable en la reproducción del macho es la influencia que tiene en el desarrollo testicular al regular la secreción de neurohormonas. Los mecanismos por los que controla la secreción de testosterona son muy complejos e incluyen las dos vías indirectas de las que forma parte el eje hipotálamo-pituitaria-gónada y también una vía que consiste en actuar directamente sobre las células de Leydig de los testículos. Además de influir en su desarrollo también lo hace en su protección debido a sus propiedades antioxidantes que logran prevenir daño testicular en ambientes tóxicos o en caso de inflamación testicular (Li y Zhou, 2015).

En el caso de la hembra, la melatonina actúa sobre todo de manera intrafolicular, ya que está presente en el fluido folicular, donde llega desde la circulación. Dentro de los folículos se producen ROS, especialmente durante el proceso de ovulación y por lo tanto la melatonina es la encargada de neutralizar estos radicales. La reducción del estrés oxidativo también facilita la

maduración de oocitos, el desarrollo embrionario y la luteinización de las células de la granulosa (Tamura *et al.*, 2014).

No hay que olvidar que hay muchos mamíferos que tienen ciclos reproductores estacionales, de manera que, en las estaciones del año en las que los días son largos, con menor tiempo diario de oscuridad y por tanto menor secreción de melatonina, se da una actividad gonadal más alta. Sin embargo, cuando los días son más cortos, el tiempo de oscuridad es mayor y, por tanto, la secreción de melatonina aumenta induciendo la regresión de la actividad gonadal y la interrupción del ciclo sexual (Barber *et al.*, 1998).

Regulación de las funciones cardiovasculares

Es una de las funciones más conocidas de la melatonina. Ejerce un importante papel en la regulación del sistema cardiovascular, sobre todo, en la presión sanguínea. Esto fue puesto de manifiesto experimentalmente al comprobar que la ausencia de melatonina en el organismo tras extraer la glándula pineal produce hipertensión.

Además, regula muchos otros parámetros del sistema cardiovascular como el ritmo cardíaco y la resistencia vascular. Esto lo hace con acciones mediadas o no mediadas por receptores, los cuales se encuentran distribuidos por todo el sistema cardiovascular, y de una manera inmediata, prospectiva y cronobiótica.

La regulación de la presión sanguínea, la ejerce actuando directamente en el núcleo paraventricular hipotalámico, aumentando el tono simpático y disminuyendo el tono parasimpático en la médula, regulando así el ritmo cardíaco. De manera periférica actúa directamente sobre el corazón, el riñón y las válvulas sanguíneas, mediando así en la vasoconstricción y la vasodilatación. Además, también participa en la regulación del ritmo circadiano de la presión sanguínea mediante la relación que se establece entre la indolamina y el sistema renina-angiotensina (Cipolla-Neto y Amaral, 2018).

5.3 LA MELATONINA EN MEDICINA HUMANA

5.3.1 Aplicaciones en clínica

Tras el descubrimiento de la capacidad de la melatonina para intervenir en el ritmo circadiano e inducir somnolencia en los animales de laboratorio, se comenzaron a realizar estudios en medicina humana para su utilización en el tratamiento de los trastornos del sueño. Estos estudios se complementaron con otras posibles aplicaciones sobre el resto de las funciones de la melatonina, entre los que destacan los efectos sobre el Sistema Nervioso Central (SNC). Todo

ello ha derivado en un listado en el que constan los numerosos efectos fisiológicos de la melatonina y sus correspondientes aplicaciones clínicas, las cuales siguen incrementándose año tras año (Arendt y Skene, 2005).

El efecto más importante de la melatonina es el que tiene sobre el sueño y los ritmos circadianos, a partir del cual se han desarrollado los distintos análogos. También son importantes la isquemia/reperfusión que causa en el SNC o el corazón y su papel en el metabolismo energético y la diabetes (Cipolla-Neto y Amaral, 2018).

Por lo tanto, los tratamientos con suplementos de melatonina más investigados y utilizados actualmente son los relacionados con los trastornos primarios del sueño, entre los que podemos destacar los siguientes:

- "Jet lag": Es un problema bastante común por la gran frecuencia con la que se viaja en avión actualmente. En los viajes transoceánicos se produce una desincronización entre el reloj interno y la hora "local" del exterior (Berra *et al.*, 2009). En concreto, el proceso fisiopatológico de este tipo de trastornos en el ritmo circadiano del sueño está asociado a los marcapasos u osciladores su acoplamiento en respuesta a señales externas o sus mecanismos de sincronización (Zisapel, 2018). Se han realizado varios estudios en los que se ha comprobado que, comparado con placebo y con fármacos hipnóticos, la melatonina es mucho más eficaz en disminuir el "jet lag". Es muy importante el momento de su administración, que debe realizarse en torno a la hora deseada para dormir, para evitar una adaptación tardía al lugar de destino (Berra *et al.*, 2009).
- Síndrome de la Fase de Sueño Retrasada (SFSR): Las personas que sufren este tipo de trastornos tienen problemas para dormirse a la hora que desean y la incapacidad para despertarse de manera espontánea a la mañana siguiente, a la hora que habían planeado. Esto ocurre por un retraso en el ritmo circadiano endógeno, lo que conlleva un retraso en el ritmo de los parámetros del sueño, la melatonina y la temperatura corporal respecto a individuos sanos. La melatonina exógena como tratamiento se administra en la fase nocturna, bien a dosis altas o a dosis más bajas (Berra *et al.*, 2009).
- Trastornos del sueño en niños: En este caso la melatonina suele utilizarse para el tratamiento del SFSR, de la disminución de latencia de sueño y en los niños que presentan otras patologías que influyen o condicionan los períodos de sueño, como ocurre en el espectro autista o en la ceguera. Su uso se recomienda en niños a partir de 6 meses de edad con una dosis inicial de 1 a 3 mg, pudiendo aumentar o disminuir esa dosis según la respuesta. Es importante el momento de su administración, así, si su

administración se realiza por la tarde y en la primera parte de la noche induce un adelanto de la fase de sueño, mientras que la administración en la segunda parte de la noche o por la mañana induce un retraso de la fase de sueño (Pin-Arboledas *et al.*, 2011).

- Insomnio: Consiste en una dificultad permanente para dormir y mantenerse dormido en un sueño profundo, lo que resulta en una pobre calidad del sueño. Actualmente está aprobado en Europa el tratamiento de este trastorno con melatonina en personas con una edad superior a 55 años, aunque se ha demostrado que puede usarse en otros casos como en pediatría, pacientes con depresión, con autismo, etc. La melatonina actúa en los receptores MT1 y MT2 y su activación modula la fase del sueño de movimiento lento de ojos. Esto se ha demostrado que da lugar a una mejor calidad de sueño, un aumento del tiempo de sueño y una mejora en la eficiencia para dormir (Xie *et al.*, 2017). La dosis ideal en este tipo de trastorno es de 0.3 mg a un máximo de 1-2mg por día y administrándose preferiblemente una hora antes de la hora de dormir (Vural *et al.*, 2014).

La melatonina también se administra para el tratamiento de otro tipo de trastornos considerados prometedores para un futuro, por falta de evidencia actual. Un ejemplo, es el uso de melatonina en la obesidad, donde se ha observado que una suplementación adecuada de melatonina disminuye la ganancia de peso y el depósito de grasas intraabdominal (Cipolla-Neto *et al.*, 2014). Otro ejemplo es su aplicación en la reproducción donde estudios han demostrado que su administración es beneficiosa para mejorar los resultados de la fertilización in vitro (IVF), el retraso del envejecimiento del ovario y promover la maduración del oocito. Por lo tanto, tiene un gran potencial en medicina reproductiva (Yong *et al.*, 2021).

Otra aplicación interesante que se está investigando es la administración de melatonina en pacientes que presentan la enfermedad de Alzheimer. En esta patología ocurren procesos degenerativos que se distinguen por la pérdida cognitiva progresiva y alteraciones del comportamiento. Es un proceso multifactorial y se ha demostrado que los pacientes presentan una menor concentración de melatonina en el líquido cefalorraquídeo, la cual disminuye progresivamente conforme avanza la enfermedad. Esto lo convierte en un biomarcador temprano en los primeros estadios de la enfermedad. Por esta razón, y aunque no hay una evidencia clara de ello, se ha empezado a investigar la administración de melatonina como una estrategia para el tratamiento preventivo y sintomático del Alzheimer (Pérez-Beltrán *et al.*, 2014).

Por último, otra aplicación muy interesante y prometedora que aún está en desarrollo es, la utilización de melatonina en tratamientos contra el cáncer. Se ha demostrado en diferentes estudios que, en pacientes con ciertos tipos de cáncer, los niveles de melatonina están disminuidos, lo que supondría una relación entre ambos. Actualmente, la melatonina podría usarse como una alternativa o como complemento puesto que es segura tras administrarse oralmente y en dosis adecuadas. Varios estudios han demostrado sus efectos beneficiosos frente a una amplia variedad de tumores, pero todavía se tienen que comprobar y evidenciar bien estos resultados e investigar su uso en otras neoplasias (Jung *et al.*, 2006).

5.3.2 Dosis

Lo más importante en el uso de melatonina en clínica es elegir con cuidado y de manera individual la dosis y la formulación correcta para conseguir los efectos deseados. La dosis dependerá, tanto del efecto que se quiera conseguir como de las capacidades propias de cada individuo en la absorción, distribución, metabolismo y eliminación de la melatonina, las cuales suelen ir ligadas a la edad y a la condición clínica. Por lo tanto, como ya se ha visto en los tratamientos frente a trastornos del sueño las dosis varían dependiendo de cada uso pudiendo administrarse desde 0,1 mg/día para la sincronización del reloj central, hasta incluso 2000 mg/día como administración en un corto plazo. También es importante la correcta formulación y vía de administración (oral, spray nasal, parche y cremas tópicas, intravenoso y suppositorios). La formulación varía, al igual que la dosis, en función del efecto que se necesita alcanzar, pudiendo ser de liberación rápida en un momento concreto o una liberación lenta que se prolongue en el tiempo (Cipolla-Neto y Amaral, 2018).

5.3.3 Seguridad y efectos secundarios

La melatonina es segura cuando se administra en períodos cortos de tiempo, pero todavía no se conoce con exactitud si lo es cuando se administra durante largos períodos de tiempo. Los primeros estudios a largo plazo parecen indicar que la melatonina es segura, pero todavía no se sabe de manera certera ya que existe la posibilidad de que la toxicidad tarde años en desarrollarse. Sí que se conoce su capacidad de producir ciertos efectos secundarios en un pequeño porcentaje: dolores de cabeza, mareos, vómitos y náuseas (Auld *et al.*, 2017).

5.4. USOS DE LA MELATONINA EN VETERINARIA

Actualmente, hay un amplio conocimiento de la melatonina en animales, aunque todavía no es suficiente y queda mucho por descubrir. Sí que se conoce, cómo ya se ha mencionado con anterioridad, que interviene en un gran número de procesos fisiológicos, incluyendo la regulación de los ritmos circadianos, las actividades reproductivas y las acciones cerebrovasculares, neuroendocrinas e inmunomoduladoras (Tenorio *et al.*, 2015)

En lo referente a animales, la acción más importante y sobre la que más se ha investigado es la función reproductora. La melatonina desempeña un papel muy importante en la actividad reproductiva y en la implantación en un gran número de especies de mamíferos, incluyendo ovejas, hurones, caballos, hámsteres y ratas (Tenorio *et al.*, 2015).

La aplicación de la melatonina más importante en veterinaria desde hace años es el uso de la melatonina en ovejas para adelantar su actividad reproductiva en primavera (Mura *et al.*, 2017). Cómo ya se ha mencionado, los cambios reproductivos estacionales en mamíferos sensibles al fotoperiodo están ligados a los cambios en la duración de los niveles de melatonina nocturnos. Esta capacidad para conseguir la sincronización del ciclo reproductivo en las especies fotoperiódicas es consecuencia de su habilidad para modular las actividades de las neuronas hipotalámicas y de las células de la Pars Tuberalis, que a su vez controlan la secreción de gonadotropinas por parte de las células de la Pars Distalis (Reiter *et al.*, 2011). Mediante este mecanismo y las acciones que ejerce a nivel de los órganos reproductivos periféricos para conseguir una óptima fisiología sexual, la melatonina es capaz de regular la reproducción estacional de las ovejas (Song *et al.*, 2019).

El momento de la estacionalidad reproductiva en pequeños rumiantes está controlado por el acortamiento del fotoperiodo ya que los fotoperiodos cortos estimulan la actividad reproductora. Como la melatonina mantiene bajos niveles durante el día mientras que por la noche son altos, se considera un informador orgánico de la tendencia anual del fotoperiodo (Reiter *et al.*, 2011).

Por todo esto, se utilizan implantes subcutáneos de melatonina en ovejas y cabras, para conseguir un aumento de la fertilidad, un adelanto de los partos (Mura *et al.*, 2017) y un aumento de la tasa de preñez (Leyva-Ocariz, 2014). Es muy importante el momento de administración de estos implantes para conseguir efectividad, realizándose en torno al solsticio de verano en altas latitudes, y en torno al equinoccio de primavera en áreas mediterráneas (Mura *et al.*, 2017).

En España, actualmente, hay un medicamento autorizado en veterinaria denominado Melovine, el cual se utiliza en ovino y caprino para aumentar la fertilidad y la fecundidad, además de adelantar algunos días la fecha de partos (Cima, 2016).

Asimismo, hay numerosos estudios tanto en condiciones naturales como experimentales que evidencian el papel de la melatonina en la reproducción de peces. De manera que, basándose en el patrón temporal y el perfil estacional de los niveles séricos de melatonina en relación al estado reproductivo de los peces en condiciones naturales, se han realizado varios estudios con melatonina exógena dependiente de la duración de tratamiento y de la dosis, para valorar la función de la melatonina en las gónadas en distintas partes del ciclo reproductivo anual. Además, algunos estudios realizados *in vitro* también han demostrado que tiene influencia en la maduración de los oocitos (Maitra *et al.*, 2016).

En clínica de animales de compañía también se ha investigado el papel reproductor de la melatonina. Así, se ha demostrado que la administración oral de melatonina exógena inhibe la actividad ovárica de la gata, y además si el tratamiento se mantiene durante un largo plazo de tiempo, prolonga el intervalo interestrial. Sin embargo, hay que indicar que existen pocos estudios al respecto, y la mayoría son poco actuales, por lo que es necesario un mayor número de estos estudios que permitan validar su uso en la clínica reproductiva de estos animales (Leyva-Ocariz, 2014).

Para finalizar con la función reproductora es importante señalar el uso de la melatonina en la conservación del esperma en animales domésticos. Este papel se basa en sus propiedades antioxidantes y antiapoptóticas mediante las cuales se puede mejorar o al menos mantener la calidad espermática. Se han realizado numerosos estudios en distintas especies en los que se comprueba que tanto la integridad de la membrana plasmática, como la actividad mitocondrial estaban aumentadas en los espermatozoides tratados con la hormona. El tratamiento de espermatozoides con melatonina también incrementa, de manera significativa, la tasa de desarrollo de embriones producidos por fertilización *in vitro* en función de la dosis empleada (Medrano *et al.*, 2017).

En hurones, una de las enfermedades más importantes es el hiperadrenocorticismo, el cual se suele tratar quirúrgicamente, pero en los casos en los que no es posible, una de las opciones es la melatonina. Estos animales también se ven afectados por los fotoperiodos y según el Dr. Jerry Murray la melatonina activa directa e indirectamente la época reproductiva (primavera/verano) durante el fotoperíodo de días largos y la inhibe durante el fotoperíodo de días cortos

(otoño/invierno). A parte de la época reproductiva, el aumento de melatonina también regula los cambios de pelo y de peso según las estaciones.

Los síntomas de la enfermedad son causados por una superproducción de hormonas sexuales, por lo que la melatonina actúa inhibiendo la secreción de GnRH, disminuyendo así la secreción de LH y FSH y deteniendo la estimulación de las glándulas adrenales lo cual disminuye la cantidad de hormonas sexuales adrenales producidas. Este tratamiento puede ser tanto oral como en implante, siendo la dosis normal de 1mg vía oral y 5.4 mg para 4 meses en implante (Janke, 2005).

Otras aplicaciones en clínica veterinaria son su utilización en el tratamiento de la pérdida de pelo en perros y gatos (Leyva-Ocariz, 2014), pero las aplicaciones en clínica canina son comentadas más ampliamente en el siguiente apartado.

5.5. USO DE LA MELATONINA EN LA CLÍNICA CANINA

La melatonina es utilizada actualmente en clínica canina como una terapia complementaria en diferentes procesos y patologías, como la trombocitopenia inmunomediada canina, la alopecia, la hiperplasia adrenal y los trastornos del comportamiento. Sin embargo, la evidencia científica que apoya su uso es escasa y la mayoría está en forma de informes de casos y actas de conferencia (Peace *et al.*, 2019).

No obstante, hay una serie de estudios que investigan sobre los distintos usos existentes comprobando su eficacia y otros que analizan distintas funciones de la melatonina susceptibles de ser futuras aplicaciones.

5.5.1. Efecto de la melatonina en la alopecia

Una de las aplicaciones utilizadas actualmente en clínica canina es la administración oral de melatonina para el tratamiento de distintas formas de alopecia como la alopecia recurrente del flanco, los patrones de calvicie o la alopecia X (Diaz *et al.*, 2006).

La alopecia X se trata de una condición común en perros Pomerania u otras con pelaje denso, la cual cursa con alopecia troncal e hiperpigmentación de la piel. Dado que no se conoce el mecanismo patogénico, el diagnóstico es complicado y se fundamenta en los signos clínicos y en el descarte de causas inflamatorias de alopecia (demodicosis, dermatofitosis, etc.) o causas no inflamatorias como hipotiroidismo o hiperadrenocorticismo (Frank *et al.*, 2006).

En un principio se barajó la hipótesis de que los esteroides adrenales y las hormonas sexuales participasen en el mecanismo patogénico de la alopecia por la detección de anomalías en

alguno de los individuos afectados. Dado que la melatonina influencia la función reproductiva alterando la secreción de gonadotropina y las concentraciones de hormonas sexuales, se asociaba el crecimiento de pelo tras el tratamiento con melatonina a una regulación de dicha producción hormonal (Frank *et al.*, 2004). Posteriormente, se descubrió que no todos los animales afectados presentan estas anomalías de los esteroides adrenales y las hormonas sexuales, y que no hay una relación directa entre el crecimiento del pelo y los cambios hormonales. Por lo tanto, la melatonina actuaría a través de otro mecanismo (Frank *et al.*, 2006).

En un estudio realizado por Frank *et al.* en 2006, se valoró la posibilidad de que la alopecia X se produjera a través de una vía de receptores estrogénicos que regulan la transición telogen-anagen del folículo capilar. Los estrógenos son producidos por el propio folículo capilar, donde también se han identificado receptores estrogénicos. Como la melatonina bloquea la activación de receptores estrogénicos en células de cáncer de mama, se planteó la hipótesis de que estos animales podrían tener un aumento de la actividad de los receptores de estrógenos en folículos capilares que alteraría el ciclo de crecimiento capilar, y que la melatonina favorecería el crecimiento de pelo regulando la expresión de dichos receptores estrogénicos.

Para el estudio se seleccionaron 15 perros de raza Pomerania (3 hembras esterilizadas, 7 machos castrados y 5 machos enteros), con una edad media de 5 años. Todos ellos cursaban con pérdida de pelo y habían sido diagnosticados de alopecia X mediante descarte de otras patologías. Se realizaron dos biopsias de las áreas alopécicas del tronco antes del tratamiento y otras dos biopsias tras 3 meses de tratamiento con melatonina oral en dosis de 3 mg cada 12 horas. Al mismo tiempo, veterinarios y propietarios valoraron el crecimiento y la calidad del pelo en los animales, observándose un crecimiento leve o moderado en 6 perros respectivamente, mientras que en los otros 3 animales no se observaba un crecimiento del pelo, aunque si se observó un aumento del espesor del epitelio folicular en el análisis histopatológico, sugiriendo que podría haber un cierto crecimiento que no fue apreciado visualmente. Respecto a la hiperpigmentación, 8 perros mostraron una disminución a los tres meses de tratamiento, apoyando el papel potencial de los receptores estrogénicos en la patogénesis y sugiriendo que la melatonina actúa a través de un bloqueo de los receptores. Sin embargo, no se pudo demostrar que el crecimiento de pelo postratamiento en animales afectados con Alopecia X estaba asociado a un cambio en el número o la distribución de los receptores α durante la fase de anagen o telogen del folículo (Frank *et al.*, 2006).

En un estudio previo se evaluó el papel de la melatonina en el tratamiento de la alopecia X en un ensayo con 25 perros. Después de 4 meses de tratamiento, 4 animales presentaron un

crecimiento completo del pelo y 14 un crecimiento parcial. Con un tratamiento continuo de melatonina, todos acababan mostrando un crecimiento de leve a moderado (Frank *et al.*, 2004).

Por otro lado, un estudio evaluó la efectividad del tratamiento con melatonina tópica en animales sanos a los que se les había cortado previamente el pelo. A pesar de la existencia de estudios en humana que muestran la eficacia de la melatonina tópica para estimular el crecimiento de pelo, los resultados no fueron satisfactorios, puesto que la indolamina no indujo la fase de anagen en los animales tratados. Esto ha planteado la hipótesis de que la melatonina solo sea efectiva en el caso de que existan anomalías previas en el folículo, además del hecho de que la melatonina tópica podría no ser adecuada en zonas con alta densidad de pelo, al no alcanzar adecuadamente la piel para reabsorberse (Díaz *et al.*, 2006).

En resumen, la melatonina oral induce el crecimiento del pelo en animales con una patología como alopecia X, aunque se desconoce el mecanismo a través del cual interviene. Además, su uso en animales sanos parece no inducir efectos positivos en el crecimiento capilar.

5.5.2. Potencial efecto de la melatonina en tumores de mama

Los tumores de mama representan las neoplasias más frecuentemente diagnosticadas en perras reproductivamente intactas. El tratamiento de elección es la cirugía, pero hay situaciones como metástasis o tumores incapaces de ser extraídos, en las que no es viable. Puede usarse la quimioterapia como terapia alternativa; no obstante, las células pueden adquirir resistencias frente a los fármacos más comunes y, por lo tanto, se necesitan nuevas alternativas terapéuticas (Serrano *et al.*, 2019).

Para identificar los agentes terapéuticos óptimos como tratamiento alternativo, lo primero es reconocer el tipo de tumor. Los receptores estrogénicos (ER) y los receptores de progesterona (PR) son factores predictivos y pronósticos utilizados en clínica para personalizar el manejo de cada caso. Los tumores ER-positivos y PR-positivos tienen un mejor pronóstico y una mejor capacidad para responder al tratamiento (Lopes *et al.*, 2015).

Como se ha comentado anteriormente, la melatonina es una hormona liposoluble con efectos pleiotrópicos en las células tumorales, incluyendo efectos antioxidantes, antiangiogénicos, proapoptóticos y antiproliferativos a través de mecanismos dependientes y no dependientes de receptores. Así, los efectos antitumorales mediados por la interacción con los receptores MT1, están relacionados con los efectos antiestrogénicos inducidos en las células cancerígenas mamarias positivas en receptores de estradiol α (ER α), donde la melatonina frena la actividad transcriptora de ER α , inhibiendo la proliferación celular y, induciendo apoptosis y disminuyendo

la respuesta mitogénica al estradiol (Serrano *et al.*, 2019). Esto fue demostrado en un estudio de 24 perras con neoplasias mamarias, donde se aplicó un tratamiento con melatonina sobre tumores mamarios tanto estrógeno-positivos como estrógeno-negativos (Lopes *et al.*, 2015).

También se ha descrito que la melatonina disminuye la expresión de OCT4, un factor de transcripción que juega un papel importante en la carcinogénesis y provee un mecanismo por el cual las células podrían adquirir resistencias a diversas terapias. Esto podría explicar, el efecto antiproliferativo que induce la hormona en las células cancerígenas mamarias CMT-U229 (derivadas de un tumor benigno mixto). Se han realizado varios estudios al respecto que confirman los efectos anti-invasivos de la hormona, aumentando la expresión de la molécula de adhesión E-cadherina y disminuyendo la expresión de biomarcadores mesenquimáticos (N-cadherina y vimentina) en células de carcinoma mamario canino CF41.mg (Serrano *et al.*, 2017).

En resumen, según estos estudios la melatonina tiene efectos antiproliferativos y anti-invasivos sobre células cancerígenas mamarias, pudiéndose considerar como un potencial agente antitumoral en células mamarias caninas.

5.5.3 Efectos de la melatonina en enfermedades inmunodependientes

Por sus efectos inmunomoduladores, la melatonina se utiliza en perros en las enfermedades inmunomedidas caninas, aunque los estudios realizados en la especie canina son escasos.

Un estudio ha evaluado la alteración de la producción de citoquinas en células T, evaluando los efectos de la administración de melatonina exógena sobre la expresión de IL-2 o IFN- γ en las células T de perros sanos. Se escogieron 10 perros sanos de propietario, 6 machos castrados y 4 hembras esterilizadas con una edad media de 2,5 años, a los que se administró melatonina a una dosis de 1 mg/kg presentación oral cada 12 horas durante 14 días a cada perro. Los resultados finales no mostraron diferencias significativas en ninguna de las dos citoquinas durante el tratamiento.

Se eligió la dosis de 1 mg/kg porque ya había sido utilizada en otros estudios clínicos para determinar los efectos de la melatonina en la alopecia. Con esta dosis la mayoría de perros presentaban a las 12 horas de administrar la melatonina una cantidad indetectable de la misma, de modo que como en humana, los niveles de melatonina entre dosis bajan de manera significativa. Sin embargo, no se consiguió demostrar un cambio estadístico significativo en los niveles de las citoquinas IL-2 o IFN- γ . El resultado de este estudio indica que el mecanismo propuesto, el cual consiste en la producción de IL-2 y IFN- γ en las células T no tiene efectos en

el sistema inmune en la especie canina. Si bien hay otros mecanismos detectados en otras especies que sí podrían influir en el sistema inmune canino.

Pese a la falta de evidencias científicas de cómo afecta la melatonina al sistema inmune y de sus efectos terapéuticos, esta hormona se usa como tratamiento de las enfermedades vasculares inmunomedidas, y parece que los pacientes presentan beneficios terapéuticos en estos casos (Peace *et al.*, 2019).

5.5.4 Efectos de la melatonina en odontología

Uso de la melatonina para la reducción de estrés oxidativo en extracción dental

Las especies oxígeno reactivas (ROS) y las especies nitrógeno reactivas (RNS) son subproductos comunes del metabolismo aeróbico de las células de la cavidad oral. Además, cuando ésta se ve afectada por procesos inflamatorios como la periodontitis crónica, aumenta la producción tanto de ROS como de RNS que, a pesar de ser necesarios para la defensa del organismo, provocan daño oxidativo en los tejidos de la cavidad oral.

Diferentes estudios han demostrado que los procesos infamatorios bucales pueden desencadenar un aumento de los niveles de melatonina en plasma y cavidad bucal. Donde ejerce un efecto directo como neutralizador de radicales libres sobre ROS y RNS, además de un efecto indirecto estimulando enzimas antioxidantes como, por ejemplo, superóxido dismutasa.

La respuesta inflamatoria aguda del tejido gingival durante las primeras 24 a 48 horas postextracción dental, causa una importante infiltración de leucocitos polimorfonucleares por el aumento de ROS y RNS. Un estudio ha comprobado el efecto de la aplicación de melatonina local tras una extracción dental. Para ello, extrajeron los premolares y molares, tanto maxilares como mandibulares, de 16 perros y antes de suturar, ocho de ellos fueron tratados con melatonina aplicada en la zona de extracción y el tejido gingival que rodea el área (Cutando *et al.*, 2007).

Un día después de la cirugía, los perros no tratados con melatonina demostraron un aumento en plasma de estrés oxidativo como consecuencia del daño y del proceso inflamatorio posterior. Por lo tanto, la aplicación de melatonina en los alveolos dentales tras la extracción redujo significativamente los parámetros oxidativos en los perros tratados.

En resumen, la producción de ROS y RNS en concentraciones bajas tiene efectos beneficiosos, pero cuando hay una superproducción podría causar estrés oxidativo y en consecuencia daño

celular. Por esto, la administración de melatonina exógena se utilizaría para prevenir la superproducción de radicales libres manteniendo sus niveles basales (Cutando *et al.*, 2007).

Aplicación tópica de melatonina en implantes dentales

La melatonina interviene como mediador en la formación ósea y en su estimulación. Varios estudios muestran que la melatonina estimula la síntesis y la proliferación de fibras de colágeno tipo 1 en osteoblastos humanos *in vitro* (Guardia *et al.*, 2011). En consecuencia, reduce el periodo de diferenciación de los osteoblastos de 21 a 12 días (Muñoz *et al.*, 2012). Asimismo, debido a sus efectos antioxidantes podría intervenir con la actividad de los osteoclastos inhibiendo la resorción ósea a través de receptores específicos.

Se ha realizado un estudio en la Universidad de Córdoba para determinar si la administración tópica de melatonina junto con Hormona del crecimiento (HG) en el momento de la cirugía podría inducir diferencias histológicas en el nuevo implante óseo. Los resultados muestran que ambas moléculas tienen el potencial de promover osteointegración y podrían actuar de manera sinérgica en la inducción de la formación de hueso. No se sabe exactamente los mecanismos que utilizan, pero sí que cada una tiene un papel determinado, GH parece controlar la proliferación de células osteoprogenitoras y la melatonina interviene en la diferenciación de osteoblastos e inhibición de osteoclastos. Finalmente, se demuestra que en este estudio ambas moléculas han provocado una estimulación de la osteogénesis y han mejorado la nueva formación de hueso en torno a los implantes de titanio en los primeros estadios de recuperación (Muñoz *et al.*, 2012).

5.5.5 Efectos de la melatonina en cirugía

Efecto de la melatonina tras cirugía de cataratas

Las cataratas es la causa más común de ceguera tratable en perros. Tanto machos como hembras pueden desarrollar la enfermedad por diferentes razones como trastornos metabólicos, envejecimiento, etc. La mayoría de casos tienen un componente genético y además es común el desarrollo de cataratas secundario a diabetes mellitus. Se producen por cambios en la composición proteica o en la disposición de las fibras de la lente.

El tratamiento de elección es el quirúrgico, pero tras la cirugía se produce inflamación de la superficie ocular, la cámara anterior y la cámara posterior. Además, la posible infección también es una complicación importante. Por todo esto, es necesaria la aplicación de antibiótico y antiinflamatorio tras la extracción de la lente afectada.

La melatonina actúa como neutralizador de radicales libres y como antioxidante en el tejido ocular y podría proveer neuroprotección en distintas enfermedades oculares. En este contexto, se ha demostrado la capacidad protectora de la melatonina en patologías como la fotoqueratitis, además de sus efectos beneficiosos frente al glaucoma y al daño diabético.

También ha sido evidenciado en numerosos estudios el papel de la melatonina en la reducción de cataratas en varios modelos experimentales, probablemente a través de la neutralización de radicales libres y la preservación de la actividad de enzimas antioxidantes de la lente, lo que resulta en menores niveles de daño oxidativo y menos acumulación de iones minerales en la lente bajo estrés.

Un estudio desarrollado por Sande et al., analizó el efecto de la melatonina sobre las complicaciones postcirugía de cataratas en perros. Para ello, se administra melatonina vía oral para prevenir efectos secundarios. A pesar de las diferencias en los distintos tipos de cataratas, la melatonina disminuía las complicaciones postquirúrgicas en todos los casos con una eficiencia similar o incluso mejor que los tratamientos de referencia (AINEs y corticosteroides). El efecto de la melatonina no afectaba a una secuela determinada, sino que todas ellas se reducían en los perros tratados. Por lo tanto, la melatonina podría ser mejor tratamiento que corticosteroides y AINEs, en relación a la disminución de efectos secundarios, baja toxicidad y alta seguridad. No obstante, son necesarios estudios que confirmen el mecanismo de acción de la melatonina para conseguir este efecto y que validen estos resultados preliminares (Sande et al., 2016).

Uso de la melatonina en preanestesia

En medicina veterinaria la melatonina es utilizada en medicina comportamental y actualmente se utiliza de manera esporádica para el tratamiento de fobias. Se han encontrado evidencias de que ayuda a calmar a los perros que sufren ansiedad durante las tormentas. Aunque, los animales no se durmieron, sí que estaban más relajados y parecían menos afectados.

Debido al efecto calmante de la melatonina, se ha realizado un estudio en el que se investiga el efecto de la melatonina antes de la anestesia general en perros adultos y sanos. La hipótesis que se planteaba era que los perros tratados con melatonina estarían más calmados antes de la anestesia y requerirían una menor dosis de Propofol para permitir la intubación endotraqueal tras la inducción. Los resultados demostraron que la melatonina proporcionaba un efecto calmante beneficioso en los perros nerviosos 90 minutos después de su administración. Además, esto permitió reducir la dosis de Propofol para intubación endotraqueal en los animales tranquilos tratados con la hormona en comparación con aquellos tratados con placebo.

En resumen, la melatonina puede usarse para reducir la dosis de Propofol necesaria para la intubación endotraqueal en perros y podría ser recomendable su administración antes de una intervención quirúrgica. Esto sería beneficioso puesto que el Propofol está asociado a efectos secundarios dosis-dependientes en los sistemas respiratorio y cardiovascular, mientras que de la melatonina no se conocen efectos significativos (Niggemann *et al.*, 2019).

Efectos de la administración de melatonina tras la castración

La castración desencadena una serie de efectos en el organismo, existen varios estudios que demuestran que la administración de melatonina podría regular estos cambios.

Tras la castración, se observan ciertos cambios hormonales metabólicos como la disminución de T3, T4, leptina y galanina. En un estudio realizado por Taheri *et al.* se buscaba descubrir los efectos de la administración de melatonina oral en los niveles de estas moléculas y determinar si este tratamiento podría utilizarse para equilibrar las alteraciones hormonales metabólicas inducidas por la castración.

La relación de la melatonina con estas hormonas podría deberse a que se secreta en los mismos lugares del organismo: tiroides, tejido adiposo y tracto gastrointestinal. Asimismo, podría existir una relación recíproca entre las hormonas tiroideas y la melatonina debido que la glándula pineal inhibe el crecimiento tiroideo, mientras que la tiroides estimula la actividad de la glándula pineal.

Por todo esto, consideraron que la administración de melatonina oral podría modificar los niveles de estas moléculas. En el estudio demostraron que, tras el tratamiento con la hormona, los niveles de grelina en perros castrados eran los mismos que en perros enteros. Sin embargo, tanto las hormonas esteroideas como la leptina y la galanina presentaban niveles más bajos que los perros intactos. Estos efectos podrían ser útiles para controlar algunos efectos secundarios observados tras la castración (Taheri *et al.*, 2019).

También se han observado alteraciones en las concentraciones de hormonas sexuales, serotonina y cortisol tras la castración. En un estudio realizado por Salavati *et al.*, se demostró que la administración de melatonina provocaba una disminución de progesterona y un aumento significativo de testosterona. Por otro lado, la serotonina aumentó considerablemente tras la administración de melatonina, mientras que los niveles de cortisol disminuyeron. Estos resultados revelan que la administración de melatonina podría ser útil para mejorar la calidad de vida de perros castrados (Salavati *et al.*, 2018).

5.6. REALIDAD DEL USO EN CLÍNICA CANINA

Cómo ya se ha nombrado, los usos explicados anteriormente son simplemente usos experimentales que, a pesar de confirmar los efectos beneficiosos de la melatonina en diferentes situaciones, no son suficientes como evidencia y no se utilizan en la práctica cotidiana en clínicas, a excepción del tratamiento de alopecias.

Actualmente, muchos veterinarios recomiendan la melatonina para tratar diversas afecciones caninas:

- Ansiedad y fobias: se ha observado que los efectos calmantes de la melatonina pueden ayudar a los perros que sufren de ansiedad por separación a sentirse un poco más tranquilos. Pero no elimina la ansiedad, para ello se debe tratar la causa subyacente. Este efecto calmante también puede ser de ayuda en perros con miedos producidos por fuegos artificiales, tormentas eléctricas y otros desencadenantes comunes.
- Trastornos del sueño: debido a su eficiencia para restaurar los ciclos naturales del sueño canino es útil para perros que duermen a deshoras o los perros que tienen dificultad para dormir. A menudo se utiliza para abordar el insomnio relacionado con la disfunción cognitiva relacionada con la edad que se observa en perros mayores.
- Alopecia X: cómo se ha explicado anteriormente es una enfermedad que causa pérdida de cabello e hiperpigmentación. Al no existir un tratamiento estándar, la melatonina es utilizada frecuentemente.
- Trastornos de la coagulación: la melatonina puede reducir la velocidad a la que se coagula la sangre, por lo que se utiliza para tratar estos trastornos.

Actualmente, no existe ningún fármaco de melatonina específico para la especie canina registrado en España. Para estos tratamientos se utilizan fármacos de humana o distintos suplementos nutricionales de melatonina que no son fármacos como tal. Un ejemplo es Calmex, comercializado por VetPlus y que consiste en una mezcla especial de ingredientes entre los que existe la melatonina.

La melatonina puede administrarse en forma de: pastillas o cápsulas, jarabe, inyección e implante subcutáneo (ambos usados especialmente en alopecia X).

Siempre se debe consultar la dosis con el veterinario antes de usar melatonina y seguir el régimen de dosificación que él te proponga. Normalmente se utilizan las siguientes dosis (Perez, 2021):

- Perros con peso < 5kg: 1 mg de melatonina
- Perros entre 5 y 11 kg: 1,5 mg de melatonina
- Perros entre 11 y 45 kg: 3 mg de melatonina
- Perros con peso > 45kg: 3 a 6 mg de melatonina

La administración de melatonina conlleva algunos riesgos por lo que no se debe administrar a hembras preñadas o lactantes ni a cachorros menores de 12 semanas de edad. Aunque generalmente se considera como una sustancia segura, es mejor prevenir por la falta de información existente en el uso de la melatonina y sus consecuencias. De esta manera, los efectos secundarios que se han observado son: aumento de la frecuencia cardiaca, dolores de cabeza, picor, vómitos, problemas de fertilidad, malestar estomacal, confusión, somnolencia extrema (Pérez, 2021).

6. CONCLUSIONES

La melatonina es una molécula de gran interés, en especial, por su capacidad para regular los distintos ritmos circadianos y sus propiedades antioxidantes que le permiten participar en múltiples funciones fisiológicas.

Aunque los estudios científicos experimentales respecto a la aplicación de la melatonina como tratamiento en la clínica canina son escasos, se está utilizando principalmente en el tratamiento en los trastornos comportamentales, donde parece presentar efectos beneficiosos.

Otros estudios han demostrado otras potenciales utilizaciones como agente terapéutico, por ejemplo, en el tratamiento de las alopecias, del cáncer mamario y en las enfermedades inmunomedidas. Asimismo, también se ha sugerido su utilización como suplemento o como sustitutivo de otros medicamentos más agresivos por su nula toxicidad y sus efectos secundarios casi inexistentes.

En esta revisión bibliográfica podemos concluir que la melatonina tiene un importante potencial como agente terapéutico en la clínica canina, por lo que deberían realizarse más estudios al respecto que demuestren y avalen su utilidad en un futuro próximo.

CONCLUSIONS

Melatonin is a molecule of great interest, specially, due to its capability to regulate the different circadian rhythms and its antioxidant properties, which allow melatonin to participate in multiple physiological functions.

Even though, experimental scientific studies regarding melatonin application as a treatment in canine clinic are limited, melatonin is being mainly used in behavioral disorders treatments, where it seems to give beneficial effects.

Other studies have shown other potential uses of melatonin as a therapeutical agent, by example, in alopecia, mammary cancer and immune-mediated diseases treatment. Moreover, it's also been suggested melatonin use as a surcharge or as a substitute of other more aggressive drugs because of its nonexistent toxicity and almost nonexistent side effects.

In this bibliographic review we can conclude that melatonin has an important potential as a therapeutical agent in canine clinic, so more studies should be made to demonstrate and attest its use in a near future.

7. VALORACIÓN PERSONAL

La realización de este Trabajo de Fin de Grado me ha servido para ampliar mis conocimientos sobre la búsqueda de información en el ámbito científico, aprendiendo a utilizar correctamente los distintos buscadores bibliográficos y a seleccionar la información relevante entre los resultados obtenidos.

A pesar de que ya conocía la melatonina y algunos de sus usos en medicina humana, he podido conocer en profundidad todos los aspectos sobre ella y sobre la multitud de funciones que lleva a cabo, con las consecuentes aplicaciones en clínica. En mi opinión, es una hormona que debería investigarse más puesto que se puede observar en distintos estudios sus efectos beneficiosos en el tratamiento de numerosas enfermedades, entre ellas, algunas tan complicadas como el cáncer de mama.

8. BIBLIOGRAFÍA

- Acuña-Castroviejo, D. et al. (2014) 'Extrpineal melatonin: Sources, regulation, and potential functions', *Cellular and Molecular Life Sciences*, 71(16), pp. 2997–3025. doi: 10.1007/s00018-014-1579-2.
- Agathokleous, E., Kitao, M. y Calabrese, E. J. (2019) 'New insights into the role of melatonin in plants and animals', *Chemico-Biological Interactions*, 299, pp. 163–167. doi: 10.1016/j.cbi.2018.12.008.
- Amaral, F. G. Do y Cipolla-Neto, J. (2018) 'A brief review about melatonin, a pineal hormone', *Archives of Endocrinology and Metabolism*, 62(4), pp. 472–479. doi: 10.20945/2359-3997000000066.
- Arendt, J. y Skene, D. J. (2005) 'Melatonin as a chronobiotic', *Sleep Medicine Reviews*, 9(1), pp. 25–39. doi: 10.1016/j.smrv.2004.05.002.
- Arnao, M. B. y Hernández-Ruiz, J. (2018) 'Melatonin and its relationship to plant hormones', *Annals of Botany*, 121(2), pp. 195–207. doi: 10.1093/aob/mcx114.
- Auld, F. et al. (2017) 'Evidence for the efficacy of melatonin in the treatment of primary adult sleep disorders', *Sleep Medicine Reviews*, 34, pp. 10–22. doi: 10.1016/j.smrv.2016.06.005.
- Barber, A y Ponz F. (1998). '*Principios de fisiología animal 14*'. España. Editorial Síntesis.
- Berra, B. y Rizzo, A. M. (2009) 'Melatonin: circadian rhythm regulator, chronobiotic, antioxidant and beyond', *Clinics in Dermatology*, 27(2), pp. 202–209. doi: 10.1016/j.clindermatol.2008.04.003.
- Bhattacharya, K., Sengupta, P. y Dutta, S. (2019) 'Role of melatonin in male reproduction', *Asian Pacific Journal of Reproduction*, 8(5), pp. 211–219. doi: 10.4103/2305-0500.268142.
- Carvalho F.M. (2014) 'O papel da melatonina'. Trabajo fin de master. Instituto superior de ciências da saúde Egas Moniz.
- Chattoraj, A. et al. (2009) 'Melatonin formation in mammals: In vivo perspectives', *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 10(4), pp. 237–243. doi: 10.1007/s11154-009-9125-5.
- Cima, V. (2016) 'Departamento De Medicamentos Veterinarios', *Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (CIMA)*, pp. 1–5. Available at: https://www.zoetis.es/_locale-assets/spc/cattlemaster-4.pdf.

Cipolla-Neto, J. et al. (2014) 'Melatonin, energy metabolism, and obesity: A review', *Journal of Pineal Research*, 56(4), pp. 371–381. doi: 10.1111/jpi.12137.

Cipolla-Neto, J. y Amaral, F. G. (2018) *Melatonin as a Hormone: New Physiological and Clinical Insights*, *Endocrine Reviews*, 39 (6), pp.990-1028. doi: 10.1210/er.2018-00084.

Claustrat, B. and Leston, J. (2015) 'Melatonin: Physiological effects in humans', *Neurochirurgie*, 61(2–3), pp. 77–84. doi: 10.1016/j.neuchi.2015.03.002.

Cutando, A. et al. (2007) 'Local Application of Melatonin Into Alveolar Sockets of Beagle Dogs Reduces Tooth Removal–Induced Oxidative Stress', *Journal of Periodontology*, 78(3), pp. 576–583. doi: 10.1902/jop.2007.060244.

Diaz, S. F. et al. (2006) 'The impact of body site, topical melatonin and brushing on hair regrowth after clipping normal Siberian Husky dogs', *Veterinary Dermatology*, 17(1), pp. 45–50. doi: 10.1111/j.1365-3164.2005.00497.x.

Francisca, C. y González, S. (2017) 'EFECTO DE LA MELATONINA SOBRE LA CAPACIDAD INVASIVA DE CELULAS DE CARCINOMA MAMARIO (*Canis lupus familiaris*) CF41.Mg'.

Frank, L. A., Donnell, R. L. y Kania, S. A. (2006) 'Oestrogen receptor evaluation in Pomeranian dogs with hair cycle arrest (alopecia X) on melatonin supplementation', *Veterinary Dermatology*, 17(4), pp. 252–258. doi: 10.1111/j.1365-3164.2006.00520.x.

Frank, L. A., Hnilica, K. A. y Oliver, J. W. (2004) 'Adrenal steroid hormone concentrations in dogs with hair cycle arrest (Alopecia X) before and during treatment with melatonin and mitotane', *Veterinary Dermatology*, 15(5), pp. 278–284. doi: 10.1111/j.1365-3164.2004.00372.x.

Guardia, J. et al. (2011) 'Evaluation of effects of topic melatonin on implant surface at 5 and 8 weeks in beagle dogs', *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, 13(4), pp. 262–268. doi: 10.1111/j.1708-8208.2009.00211.x.

Guerrero J.M. et al. (2007) 'La melatonina', *Investigación y Ciencia*, 373, pp 30-38.

Janke, B. M. (2005) 'Melatonin treatment of hyperadrenocorticism.pdf'. Disponible en: <http://miamiferret.org/melatonin.pdf>

Jung, B. y Ahmad, N. (2006) 'Melatonin in cancer management: Progress and promise', *Cancer Research*, 66(20), pp. 9789–9793. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-06-1776.

Leyva Ocariz, H. (2014) 'La glándula pineal, la melaonina, el fotoperíodo y la sexualidad animal.', *Universidad Centro Occidental Lisandro Alvarado, UCLA*, 4(5).

Li, C. y Zhou, X. (2015) 'Melatonin and male reproduction', *Clinica Chimica Acta*, 446, pp. 175–180. doi: 10.1016/j.cca.2015.04.029.

Lopes, J. R. et al. (2015) 'Evaluation of melatonin treatment in primary culture of canine mammary tumors', *Oncology Reports*, 33(1), pp. 311–319. doi: 10.3892/or.2014.3596.

Maitra, S. K. y Hasan, K. N. (2016) 'The Role of melatonin as a hormone and an antioxidant in the control of fish reproduction', *Frontiers in Endocrinology*, 7, pp. 1–11. doi: 10.3389/fendo.2016.00038.

Matheus, N. et al. (2012) 'La melatonina un potente inmunomodulador.', *Revista del Colegio de Médicos Veterinarios del Estado Lara.*, 1(1), pp. 1–19.

Medrano, A. et al. (2017) 'Melatonin as an antioxidant preserving sperm from domestic animals', *Asian Pacific Journal of Reproduction*, 6(6), pp. 241–246. doi: 10.4103/2305-0500.217317.

Muñoz, F. et al. (2012) 'Topical Application of Melatonin and Growth Hormone Accelerates Bone Healing around Dental Implants in Dogs', *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, 14(2), pp. 226–235. doi: 10.1111/j.1708-8208.2009.00242.x.

Mura, M. C. et al. (2017) 'Melatonin treatment in winter and spring and reproductive recovery in Sarda breed sheep', *Animal Reproduction Science*, 185, pp. 104–108. doi: 10.1016/j.anireprosci.2017.08.009.

Niggemann, J. R. et al. (2019) 'Preoperative calming effect of melatonin and its influence on propofol dose for anesthesia induction in healthy dogs', *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 46(5), pp. 560–567. doi: 10.1016/j.vaa.2019.02.009.

Pandi-Perumal, S. R. et al. (2006) 'Melatonin: Nature's most versatile biological signal?', *FEBS Journal*, 273(13), pp. 2813–2838. doi: 10.1111/j.1742-4658.2006.05322.x.

Peace, A. C. et al. (2019) 'Pharmacodynamic evaluation of the effects of oral melatonin on expression of the T-cell cytokines interleukin-2 and interferon gamma in the dog', *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 42(3), pp. 278–284. doi: 10.1111/jvp.12749.

Pérez, S. (2021) 'Melatonina para perros: eficacia, dosis y efectos secundarios'. Disponible en: <https://www.alanimal.com/salud-perros/melatonina-para-perros/>

Pérez-Beltrán C.F, Díaz-Greene, E.J. y Rodríguez-Weber F (2014) 'Melatonina y su utilidad en la práctica diaria, *Medicina Interna de México*, 30, pp. 419–424. Available at: <http://web.a.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?sid=bd15ae15-84f3-4fd2-9fd2->

[f4c6fc1d182a%40sessionmgr4010&vid=0&hid=4214.](#)

Pevet, P., Klosen, P. y Felder-Schmittbuhl, M. P. (2017) 'The hormone melatonin: Animal studies', *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism*, 31(6), pp. 547–559. doi: 10.1016/j.beem.2017.10.010.

Pin-Arboledas, G. y Lluch-Roselló, A. (2011) 'Melatonina: Pros y contras de su empleo en atención primaria', *Anales de Pediatría Continuada*, 9(2), pp. 121–127. doi: 10.1016/S1696-2818(11)70017-8.

Plumb, D. C. (2008) *Veterinary Drug Handbook Sixth Edition Blackwell Publishing*. Available at: www.blackwellpublishing.com/Vet/.

Reid, K. J. (2019) 'Assessment of Circadian Rhythms', *Neurologic Clinics*, 37(3), pp. 505–526. doi: 10.1016/j.ncl.2019.05.001.

Reiter, R. J. et al. (2011) 'Melatonin: New applications in clinical and veterinary medicine, plant physiology and industry', *Neuroendocrinology Letters*, 32(5), pp. 575–587.

Reiter, R. J., Tan, D. X. y Galano, A. (2014) 'Melatonin: Exceeding expectations', *Physiology*, 29(5), pp. 325–333. doi: 10.1152/physiol.00011.2014.

Salavati, S. et al. (2018) 'Changes in sexual hormones, serotonin, and cortisol concentrations following oral administration of melatonin in castrated and intact dogs', *Journal of Veterinary Behavior*, 27, pp. 27–34. doi: 10.1016/j.jveb.2018.06.044.

Sande, P. H. et al. (2016) 'Preliminary findings on the effect of melatonin on the clinical outcome of cataract surgery in dogs', *Veterinary Ophthalmology*, 19(3), pp. 184–194. doi: 10.1111/vop.12282.

Serrano, C. et al. (2019) 'Melatonin decreases in vitro viability and migration of spheres derived from CF41.Mg canine mammary carcinoma cells', *BMC Veterinary Research*, 15(1), pp. 1–6. doi: 10.1186/s12917-019-2142-z.

Slominski, A. T. et al. (2017) 'Metabolism of melatonin in the skin: Why is it important?', *Experimental Dermatology*, 26(7), pp. 563–568. doi: 10.1111/exd.13208.

Song, Y. et al. (2019) 'Melatonin improves the efficiency of super-ovulation and timed artificial insemination in sheep', *PeerJ*, 7, p. e6750. doi: 10.7717/peerj.6750.

Taheri, P. et al. (2019) 'Changes in thyroid hormones, leptin, ghrelin and, galanin following oral melatonin administration in intact and castrated dogs: A preliminary study', *BMC Veterinary*

Research, 15(1), pp. 1–13. doi: 10.1186/s12917-019-1894-9.

Tamura, H. et al. (2014) ‘Melatonin and female reproduction’, *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 40(1), pp. 1–11. doi: 10.1111/jog.12177.

Tan, D. X. et al. (2015) ‘Melatonin as a potent and inducible endogenous antioxidant: Synthesis and metabolism’, *Molecules*, 20(10), pp. 18886–18906. doi: 10.3390/molecules201018886.

Tenorio, F.D. et al. (2015) ‘Effects of melatonin and prolactin in reproduction: Review of literature’, *Revista da Associacao Medica Brasileira*, 61(3), pp. 269–274. doi: 10.1590/1806-9282.61.03.269.

Tordjman, S. et al. (2017) ‘Send Orders for Reprints to reprints@benthamscience.ae Melatonin: Pharmacology, Functions and Therapeutic Benefits’, *Current Neuropharmacology*, 15, pp. 434–443. doi: 10.2174/1570159X14666161228122.

Vural, E. M. S., Van Munster, B. C. y De Rooij, S. E. (2014) ‘Optimal dosages for melatonin supplementation therapy in older adults: A systematic review of current literature’, *Drugs and Aging*, 31(6), pp. 441–451. doi: 10.1007/s40266-014-0178-0.

Xie, Z. et al. (2017) ‘A review of sleep disorders and melatonin’, *Neurological Research*, 39(6), pp. 559–565. doi: 10.1080/01616412.2017.1315864.

Yong, W. et al. (2021) ‘Roles of melatonin in the field of reproductive medicine’, *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 144, p. 112001. doi: 10.1016/j.biopha.2021.112001.

Zhao, D. et al. (2019) ‘Melatonin synthesis and function: Evolutionary history in animals and plants’, *Frontiers in Endocrinology*, 10, pp. 1–16. doi: 10.3389/fendo.2019.00249.

Zisapel, N. (2018) ‘New perspectives on the role of melatonin in human sleep, circadian rhythms and their regulation’, *British Journal of Pharmacology*, 175(16), pp. 3190–3199. doi: 10.1111/bph.14116.

9. ANEXOS

Anexo 1. Abreviaturas

AANAT: Serotonina-N-acetiltransferasa

AFMK: N¹-acetil-N²-formil-5-metoxiquinuramina

AMK: N¹-acetil-5-metoxiquinuramina

ASMT: Acetilserotonina-O-metiltransferasa

C₃OHM: “cyclic 3-hydroximelatonin”

cAMP-PKA-CREB: AMP cíclico – proteína cinasas tipo A- “cAMP response element-binding”

CYP: Citocromo P450

ER: Receptores de estrógenos

IFN γ : Interferón γ

IL1: Interleucina 1

IL2: Interleucina 2

MHC: Complejo mayor de histocompatibilidad

MREM: Movimientos lentos oculares

OH: Radical hidroxilo

PLC-Ca⁺⁺-PKC: Fosfolipasa C – Calcio – Proteína cinasa C

PR: Receptores de progesterona

REM: Movimientos rápidos oculares

RNS: Especies reactivas de nitrógeno

ROR/RZR: Receptor huérfano relacionado con ácido retinoico / Receptor retinoico Z

ROS: Especies reactivas de oxígeno

SFSR: Síndrome de la fase retrasada del sueño