



Contents lists available at [ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com)

## Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología

journal homepage: [www.elsevier.es/oftalmologia](http://www.elsevier.es/oftalmologia)



Revisión

# Melatonina y glaucoma: conocimientos actuales y perspectivas clínicas

## Melatonin and glaucoma: Current insights and clinical perspectives

A. Martucci \*,<sup>1</sup>, R. Rosa<sup>1</sup>, F. Aiello , R. Mancino, M. Cesareo<sup>2</sup> y C. Nucci<sup>2</sup>

Ophthalmology Unit, Department of Experimental Medicine, University of Rome Tor Vergata, Rome, Italia

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

**Palabras clave:**

Glaucoma  
Melatonina  
Trastornos del sueño  
Neuroprotección  
Presión intraocular

### RESUMEN

Esta revisión tiene como objetivo sintetizar la evidencia actual sobre el papel de la melatonina en la fisiopatología del glaucoma, su relación con los trastornos del sueño y la desregulación circadiana, y su potencial como agente terapéutico más allá del control de la presión intraocular (PIO). El glaucoma es una neuropatía óptica neurodegenerativa crónica caracterizada por la pérdida progresiva de las células ganglionares de la retina. Aunque la PIO sigue siendo el principal factor de riesgo modificable, la progresión de la enfermedad a menudo persiste a pesar de un control adecuado de la presión, lo cual pone de manifiesto la necesidad de estrategias neuroprotectoras complementarias. Los trastornos del sueño son altamente prevalentes en el glaucoma y pueden reflejar una disfunción circadiana subyacente.

Esta revisión integra hallazgos de estudios clínicos, experimentales y traslacionales, incluyendo cohortes observacionales, metaanálisis e investigaciones mecanicistas sobre la señalización de la melatonina, la distribución de sus receptores y la modulación terapéutica.

La secreción de melatonina se encuentra significativamente reducida en el glaucoma, especialmente en estadios avanzados, como lo demuestran los niveles urinarios de 6-sulfatoximetatonina. Los receptores de melatonina 1 y 2 se expresan en múltiples tejidos oculares, incluyendo las células ganglionares de la retina, los fotorreceptores y el cuerpo ciliar, mediando la regulación circadiana, la defensa antioxidante y la modulación de la PIO. La deficiencia de melatonina contribuye a la disfunción de las células ganglionares de la retina intrínsecamente fotosensibles, a la alteración del acoplamiento circadiano y a la neurodegeneración. La melatonina exógena y sus análogos (por ejemplo, 5-MCA-NAT, agomelatina) muestran efectos prometedores tanto en la reducción de la PIO como en la neuroprotección en estudios preclínicos y clínicos tempranos. Los nuevos sistemas de administración mejoran la biodisponibilidad ocular y la eficacia terapéutica.

La melatonina desempeña un papel multifacético en el glaucoma, influyendo en los ritmos circadianos, la calidad del sueño, la regulación de la PIO y la neuroprotección retiniana. Su potencial terapéutico justifica una mayor investigación mediante ensayos controlados y estrategias de administración optimizadas. Abordar la desregulación circadiana puede ofrecer una vía novedosa para un manejo integral del glaucoma. Por ello, se realizó una búsqueda narrativa estructurada en PubMed utilizando las palabras clave «glaucoma» y «melatonina», y los hallazgos se sintetizaron cualitativamente debido a la heterogeneidad metodológica entre estudios clínicos y preclínicos.

### ABSTRACT

This review aims to synthesize current evidence on the role of melatonin in glaucoma pathophysiology, its relationship with sleep disturbances and circadian dysregulation, and its potential as a therapeutic agent beyond intraocular pressure (IOP) control. Glaucoma is a chronic neurodegenerative optic neuropathy characterized by progressive retinal ganglion cells loss. While IOP remains the primary modifiable risk factor, disease progression often persists despite adequate pressure control, highlighting the need for adjunctive neuroprotective strategies. Sleep disturbances are highly prevalent in glaucoma and may reflect underlying circadian dysfunction.

**Keywords:**

Glaucoma  
Melatonin  
Sleep disturbance  
Neuroprotection  
Intraocular pressure

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [martucci@med.uniroma2.it](mailto:martucci@med.uniroma2.it) (A. Martucci).

<sup>1</sup> Contribuyeron de forma equitativa como primeros autores.

<sup>2</sup> Contribuyeron de forma equitativa como últimos autores.

<https://doi.org/10.1016/j.oftal.2026.502549>

Recibido el 19 de enero de 2026; Aceptado el 28 de febrero de 2026

Disponibile en Internet el xxx

0365-6691/© 2026 Los Autores. Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Oftalmología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Cómo citar este artículo: A. Martucci, R. Rosa, F. Aiello et al., Melatonina y glaucoma: conocimientos actuales y perspectivas clínicas, Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología, <https://doi.org/10.1016/j.oftal.2026.502549>

This review integrates findings from clinical, experimental, and translational studies, including observational cohorts, meta-analyses, and mechanistic investigations of melatonin signaling, receptor distribution, and therapeutic modulation.

Melatonin secretion is significantly reduced in glaucoma, particularly in advanced stages, as demonstrated by urinary 6-sulfatoxymelatonin levels. Melatonin receptors 1 and 2 are expressed in multiple ocular tissues, including retinal ganglion cells, photoreceptors, and the ciliary body, mediating circadian regulation, antioxidant defense, and IOP modulation. Melatonin deficiency contributes to impaired intrinsically photosensitive retinal ganglion cells function, disrupted circadian entrainment, and neurodegeneration. Exogenous melatonin and analogues (e.g., 5-MCA-NAT, agomelatine) show promising IOP-lowering and neuroprotective effects in preclinical and early clinical studies. Novel delivery systems enhance ocular bioavailability and therapeutic efficacy.

Melatonin plays a multifaceted role in glaucoma, influencing circadian rhythms, sleep quality, IOP regulation, and retinal neuroprotection. Its therapeutic potential warrants further investigation through controlled trials and optimized delivery strategies. Addressing circadian dysregulation may offer a novel avenue for comprehensive glaucoma management. Therefore, a structured narrative search was conducted in PubMed using the keywords "glaucoma" AND "melatonin", and findings were synthesized qualitatively due to methodological heterogeneity across clinical and preclinical studies.

## Introducción

El glaucoma es una de las principales causas de ceguera irreversible en todo el mundo, con una prevalencia que aumenta sustancialmente con la edad. Las estimaciones actuales indican que aproximadamente entre el 3-5% de los individuos de  $\geq 40$  años están afectados a nivel global, siendo el glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA) el subtipo clínico más común<sup>1,2</sup>. La variabilidad epidemiológica entre poblaciones demuestra que el glaucoma es una enfermedad multifactorial influida por mecanismos genéticos, vasculares y neurodegenerativos. La evidencia reciente subraya el papel de la disregulación vascular y la neurodegeneración en la configuración del fenotipo de la enfermedad y su progresión, lo cual complica el panorama epidemiológico global del glaucoma<sup>3,4</sup>.

Desde una perspectiva fisiopatológica, el glaucoma se reconoce cada vez más como un trastorno neurodegenerativo crónico y progresivo del nervio óptico, que con frecuencia permanece clínicamente silencioso hasta etapas avanzadas<sup>5</sup>. El rasgo característico de la enfermedad es la pérdida irreversible de células ganglionares retinianas (CGR) y de sus axones, lo cual provoca cambios característicos en la cabeza del nervio óptico y defectos en el campo visual (CV)<sup>2</sup>. Aunque la presión intraocular (PIO) alta sigue siendo el factor de riesgo más importante y modificable, la neurodegeneración glaucomatosa está mediada por una compleja interacción entre estrés mecánico, perfusión ocular alterada, disfunción metabólica y vías inflamatorias<sup>6,7</sup>. Cabe destacar que grandes ensayos multicéntricos han demostrado que aunque la reducción de la PIO disminuye el riesgo de aparición de la enfermedad y ralentiza su progresión, no previene de forma consistente la neurodegeneración continua en todos los pacientes<sup>8</sup>.

En la actualidad, reducir la PIO sigue siendo la piedra angular del manejo del glaucoma y la única estrategia terapéutica con eficacia clínica demostrada. No obstante, la persistencia del avance de la enfermedad en un subgrupo de pacientes a pesar de un control adecuado de la PIO pone de manifiesto la necesidad no cubierta de abordajes terapéuticos adyuvantes independientes de la presión. En este contexto, se ha prestado una atención creciente a estrategias neuroprotectoras, vasoprotectoras y antiinflamatorias como posibles objetivos para modificar el curso de la enfermedad más allá de una menor PIO<sup>9-14</sup>.

El glaucoma tiene un profundo impacto en la calidad de vida de los pacientes; No obstante, con frecuencia existe una discrepancia notable entre los hallazgos clínicos objetivos y las quejas visuales subjetivas de los pacientes<sup>12,15-22</sup>. La pérdida de visión periférica *per se* no termina de explicar la gama de dificultades visuales experimentadas por personas con glaucoma en actividades cotidianas, que abarcan tanto tareas simples como complejas. Esta discrepancia entre el deterioro funcional y la pérdida del CV medida puede reflejar, al menos en parte, alteraciones en los mecanismos de procesamiento visual central responsables de la integración e interpretación de la información visual. Los estu-

dios de neuroimagen mediante resonancia magnética han demostrado que el daño glaucomatoso se extiende más allá del ojo e involucra toda la vía visual<sup>23</sup>, lo cual refuerza el concepto del glaucoma como un trastorno neurodegenerativo. En consonancia con esta visión, el glaucoma comparte varias características patogénicas con otras enfermedades neurodegenerativas, incluidas alteraciones en el transporte axonal, excitotoxicidad, estrés oxidativo y disfunción mitocondrial<sup>24,25</sup>, así como acumulación anómala de proteínas y factores de susceptibilidad genética superpuestos<sup>26,27</sup>.

Cada vez tenemos más evidencia que indica que los trastornos del sueño son mucho más prevalentes en pacientes con glaucoma que en la población general, lo cual apunta a un posible vínculo entre la neurodegeneración glaucomatosa y la disfunción del sistema circadiano<sup>28,29</sup>. El objetivo de esta revisión es explorar las relaciones mecánicas entre el glaucoma, las alteraciones del sueño y la señalización de la melatonina. Mediante la síntesis de estudios clínicos, experimentales y traslacionales, esta revisión pretende dilucidar cómo las alteraciones en la secreción de melatonina, la regulación del ritmo circadiano y las vías retino-hipotalámicas pueden contribuir a la fisiopatología del glaucoma. Asimismo, busca destacar el posible impacto de la disregulación circadiana en las fluctuaciones de la PIO, la neurodegeneración y la progresión de la enfermedad, así como sus implicaciones para las estrategias terapéuticas y la investigación futura.

## Material y métodos

Se realizó una búsqueda estructurada en la base de datos PubMed utilizando las palabras clave «glaucoma» Y «melatonina». La búsqueda incluyó artículos publicados en inglés hasta el momento de la preparación del manuscrito. Se consideraron elegibles tanto estudios preclínicos como clínicos, incluidos ensayos clínicos aleatorizados, estudios observacionales, modelos experimentales en animales, investigaciones mecánicas y revisiones sistemáticas relevantes.

Las listas de referencias de los artículos seleccionados se revisaron manualmente para identificar publicaciones adicionales pertinentes. Los estudios se incluyeron si investigaban específicamente el papel de la melatonina en la fisiopatología del glaucoma, la regulación de la PIO, las alteraciones del ritmo circadiano, los trastornos del sueño, la neuroprotección o las aplicaciones terapéuticas. Se excluyeron los artículos que no abordaban directamente el glaucoma o los mecanismos relacionados con la melatonina.

Para mitigar el posible sesgo de publicación, de existir este, se consideraron elegibles tanto los hallazgos positivos como los negativos. Los estudios clínicos, traslacionales y experimentales se incluyeron independientemente de la dirección de los resultados. Además, se revisaron las listas de referencias de los artículos seleccionados para identificar publicaciones relevantes adicionales no captadas en la búsqueda primaria.

Dada la heterogeneidad de la evidencia disponible y el número limitado de ensayos clínicos de gran escala, no se realizó un metaanálisis formal. En su lugar, los hallazgos se sintetizaron de forma narrativa para proporcionar una visión integrada del conocimiento actual en una revisión narrativa.

### Trastornos del sueño en el glaucoma

Los trastornos del sueño son altamente prevalentes entre los adultos y se asocian a resultados adversos significativos, incluidos accidentes de tráfico, deterioro de la calidad de vida y aumento de la mortalidad. Desde el punto de vista clínico, los trastornos del sueño pueden clasificarse en 3 categorías amplias: trastornos de inicio y mantenimiento del sueño, alteraciones conductuales y del movimiento relacionadas con el sueño, y condiciones caracterizadas por somnolencia diurna excesiva. El insomnio, el trastorno del sueño más común, se caracteriza por dificultad para iniciar y/o mantener el sueño con deterioro diurno asociado<sup>30</sup>.

La coexistencia de trastornos del sueño y glaucoma parece multifactorial y los mecanismos fisiopatológicos subyacentes aún no terminan de entenderse del todo. La evidencia observacional muestra asociaciones tanto entre las alteraciones del sueño en individuos con glaucoma establecido como entre el desarrollo de glaucoma en pacientes con determinados hábitos de sueño; no obstante, en la actualidad, faltan datos sólidos y definitivos<sup>31</sup>.

Un metaanálisis informó una prevalencia de apnea obstructiva del sueño (AOS) de aproximadamente el 17% entre los pacientes con glaucoma, lo cual es indicativo de que la AOS puede ser más frecuente en esta población y debe considerarse una comorbilidad relevante en el manejo del glaucoma<sup>32</sup>. De manera consistente, un estudio transversal realizado en Etiopía halló que el 82,5% de los pacientes con glaucoma presentaban mala calidad del sueño frente al 55,7% de los controles sin glaucoma, lo cual subraya la importancia de evaluar la calidad del sueño y sus determinantes asociados, incluidos la edad, los síntomas depresivos y la gravedad de la enfermedad, en individuos con glaucoma<sup>33</sup>. Además, una revisión sistemática y metaanálisis estimó que casi el 47% de los pacientes con glaucoma experimentan trastornos del sueño, a menudo acompañados de comorbilidades psicológicas como ansiedad y depresión<sup>34</sup>.

En un gran estudio prospectivo que incluyó a 409.053 personas del UK Biobank, factores como el ronquido, la somnolencia diurna, el insomnio y duraciones anómalas del sueño –ya sean cortas o largas– se asociaron a un aumento pequeño pero significativo del riesgo de glaucoma<sup>35</sup>. Un estudio transversal independiente en Corea también encontró que entre los individuos con alto riesgo de AOS, aquellos que dormían menos de 9 h presentaban una mayor tasa de glaucoma y una PIO más elevada que aquellos que dormían más de 9 h; esto evidencia que la duración del sueño podría influir en la relación entre AOS y glaucoma<sup>36</sup>. Un análisis de aleatorización mendeliana bidireccional confirmó que los factores genéticos que favorecen un despertar más fácil o una duración deficiente del sueño se asociaron con un mayor riesgo de GPAA; por otro lado, la predisposición genética al glaucoma no pareció afectar las características del sueño en la dirección opuesta<sup>37</sup>. Estos hallazgos muestran una relación compleja: los problemas del sueño podrían aumentar el riesgo de glaucoma, pero el glaucoma en sí mismo puede no causar de forma significativa trastornos del sueño a través de mecanismos genéticos.

En líneas generales, estos hallazgos indican que las alteraciones del sueño y los factores psicológicos relacionados contribuyen de manera sustancial a la carga global de la enfermedad en el glaucoma, extendiéndose más allá del deterioro visual por sí solo. Esto subraya la necesidad de un abordaje integral y multidisciplinario en el manejo del glaucoma que aborde tanto la función visual como las comorbilidades no oculares. En la literatura se han descrito varios mecanismos biológicos que potencialmente vinculan la AOS con la neurodegeneración glaucomatosa, incluidos los ciclos recurrentes de hipoxia-reoxigenación nocturna

que conducen a estrés oxidativo, disfunción endotelial y deterioro del flujo sanguíneo ocular, aumentando así la vulnerabilidad de la cabeza del nervio óptico<sup>38</sup>.

La deficiencia de melatonina se ha propuesto como un posible vínculo mecanístico entre las alteraciones del ciclo sueño-vigilia y la disfunción visual en el glaucoma. En este contexto, el estudio LIGHT, una investigación clínica observacional transversal, fue diseñado para cuantificar la secreción endógena de melatonina en pacientes con glaucoma<sup>39</sup>. El estudio incluyó a un total de 118 individuos con GPAA en diferentes estadios de la enfermedad y a 395 controles sin glaucoma emparejados por edad. En lugar de administrar melatonina exógena, la producción endógena se evaluó de forma no invasiva mediante la medición urinaria de 6-sulfatoximelatonina (aMT6s), el principal metabolito y un marcador sustituto fiable de la secreción nocturna de melatonina, normalizado con respecto a la excreción de creatinina. Los objetivos principales del estudio LIGHT fueron determinar si la secreción de melatonina está alterada en el glaucoma y examinar su relación con la gravedad de la enfermedad. Los hallazgos demostraron una reducción significativa de la producción de melatonina en pacientes con glaucoma, con niveles más bajos de aMT6s asociados de forma consistente con indicadores funcionales y estructurales más avanzados de gravedad de la enfermedad<sup>39</sup>. Dado el papel neuroprotector establecido de la melatonina en la retina, una señalización reducida de melatonina puede contribuir a la vulnerabilidad de las CGR, exacerbando así la disfunción visual y acelerando la progresión de la enfermedad<sup>40</sup>.

Un estudio clínico realizado por Ma et al. aporta evidencia adicional. Este estudio investigó la regulación sistémica de la melatonina en pacientes con glaucoma primario y su asociación con trastornos del sueño y alteraciones neuropsiquiátricas<sup>41</sup>. En este estudio se midieron los niveles séricos matutinos de melatonina en pacientes con GPAA y glaucoma primario de ángulo cerrado, y se compararon con los de sujetos control sanos, junto con evaluaciones estandarizadas de la calidad del sueño, la ansiedad y los síntomas depresivos. Comparado con la menor secreción nocturna de melatonina observada en el estudio LIGHT, las concentraciones séricas de melatonina fueron mucho más altas en pacientes con glaucoma que en los controles, independientemente del subtipo de glaucoma. Se debe mencionar que los niveles elevados de melatonina sérica fueron más pronunciados en pacientes que reportaban trastornos del sueño y trastornos del estado de ánimo, lo cual indica que estos hallazgos podrían reflejar una disregulación del ritmo circadiano y una alteración en el momento de la secreción de melatonina más que un aumento de la producción fisiológica. A primera vista, los hallazgos contrastantes entre los estudios basados en suero y en orina podrían parecer contradictorios. No obstante, estas diferencias reflejan principalmente los distintos fenómenos biológicos captados por cada método. Las mediciones séricas proporcionan una instantánea en un único momento temporal, a menudo durante el día, y pueden revelar elevaciones transitorias en los niveles de melatonina debidas a alteraciones en la sincronización circadiana. En cambio, el estudio LIGHT midió la aMT6s urinaria, un marcador de la secreción total nocturna de melatonina, que refleja la producción circadiana global. Por lo tanto, la elevación de la melatonina sérica diurna y la reducción de la melatonina urinaria nocturna no representan resultados opuestos, sino indicadores complementarios de una profunda disregulación circadiana en el glaucoma (tabla 1).

En líneas generales, todos estos datos subrayan la importancia de los trastornos del sueño, posiblemente consecuencia de alteraciones en la secreción de melatonina, en el desarrollo o la progresión del glaucoma.

### El papel de la melatonina en el glaucoma: aspectos fisiopatológicos

Teniendo en cuenta el impacto del glaucoma sobre los ritmos circadianos y el sueño, comprender los mecanismos de la melatonina resulta fundamental para posibles aplicaciones terapéuticas. La melatonina se produce principalmente a partir del triptófano mediante la

**Tabla 1**  
Estudios clínicos que evalúan los efectos de la melatonina

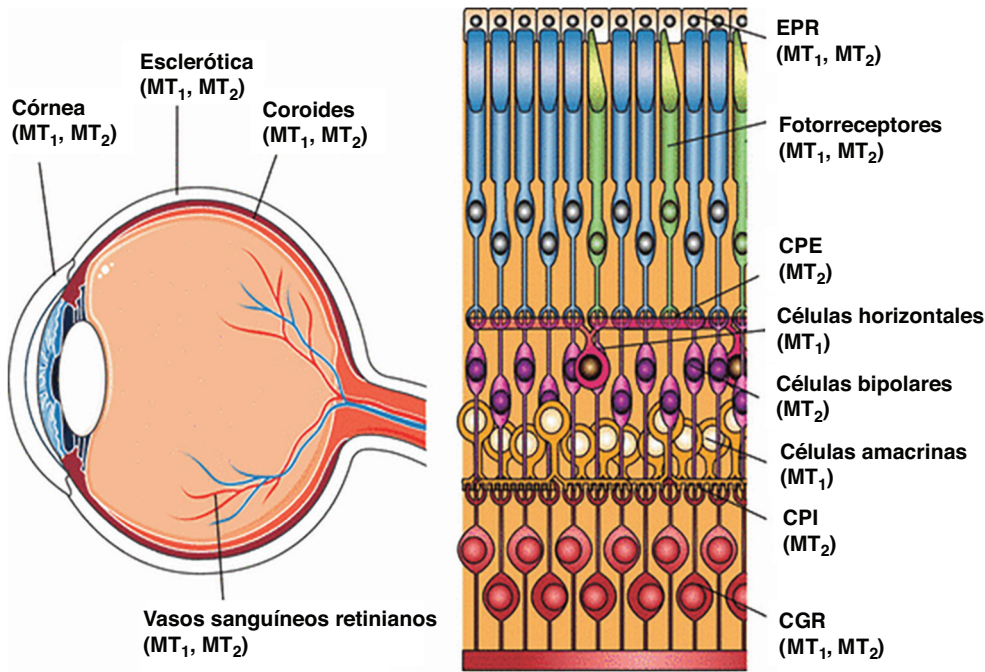
Estudio	Modelo/población	Intervención	Hallazgos principales
<i>Reducción de la PIO</i>			
Alcantara-Contreras et al. <sup>68</sup> , 2011	Ratones <i>knockout</i> MT <sub>1</sub>	Eliminación del receptor MT <sub>1</sub>	Aumento de la PIO y muerte acelerada de CGR → papel clave de MT <sub>1</sub> en la regulación de la PIO
Crooke et al. <sup>78</sup> , 2013	Conejos	Administración de 5-MCA-NAT + fármacos adrenérgicos	Potenciación de los efectos hipotensores de timolol y brimonidina
Martínez-Águila et al. <sup>79</sup> , 2013	Conejos	Administración de agomelatina	Reducción de la PIO del 21% (normotensos) y 69% (hipertensos)
Pescosolido et al. <sup>96</sup> , 2015	Pacientes con glaucoma	Administración de agomelatina oral (tratamiento añadido)	Reducción adicional significativa de la PIO
Martínez-Águila et al. <sup>77</sup> , 2016	Ratones normales y glaucomatosos	Administración de melatonina, 5-MCA-NAT	Reducción de la PIO dependiente de la dosis, más pronunciada en ojos glaucomatosos
Dal Monte et al. <sup>97</sup> , 2020	Modelo de rata con glaucoma hipertensivo	Administración de formulación tópica melatoninérgica	Reducción de la PIO más intensa y duradera frente a la terapia estándar
Gubin et al. <sup>75</sup> , 2021	Pacientes con glaucoma	Administración de melatonina oral (90 días)	Reducción de la PIO media de 24 h y de la variabilidad circadiana de la PIO
<i>Neuroprotección, efectos antiinflamatorios, antioxidantes y homeostasis mitocondrial</i>			
Dal Monte et al. <sup>85</sup> , 2020	Rata glaucomatosa	Instilación de colirio con formulación nanomicelar con melatonina/agomelatina	Beneficios neuroprotectores para CGR al mejorar la biodisponibilidad del fármaco y la penetración en tejidos oculares; reducción de la PIO y atenuación de la inflamación retiniana
Ye et al. <sup>64</sup> , 2022	Modelo murino de hipertensión ocular aguda	Administración sistémica de melatonina	Reducción significativa de la muerte de CGR y supresión de vías inflamatorias
Wang et al. <sup>62</sup> , 2022	Cultivos celulares + ratón	Administración intravítrea de melatonina	Protección de neuronas retinianas mediante mecanismos antiapoptóticos, antioxidantes y estabilizadores mitocondriales
Zou et al. <sup>65</sup> , 2023	Modelo de lesión retiniana inducida por NMDA	Administración sistémica de melatonina	Preservación de la viabilidad de CGR, reducción de apoptosis y supresión de respuestas inflamatorias mediadas por microglía
<i>Regulador del reloj circadiano central</i>			
Ma et al. <sup>41</sup> , 2018	Pacientes con glaucoma	Medición de concentraciones séricas de melatonina	Niveles diurnos elevados → desalineación circadiana
Yoshikawa et al. <sup>39</sup> , 2020	Pacientes con GPAA vs. controles	Medición urinaria de niveles de aMT6s	Reducción de la secreción nocturna de melatonina correlacionada con la gravedad de la enfermedad
Østergaard Madsen et al. <sup>60</sup> , 2021	Pacientes con GPAA moderado-avanzado	Medición de melatonina sérica en invierno y verano	Disregulación estacional específica de la función neuroendocrina en glaucoma
Gubin et al. <sup>75</sup> , 2021	Pacientes con glaucoma	Administración de melatonina oral (90 días)	Normalización de los ritmos sueño-vigilia
Nogueira et al. <sup>98</sup> , 2025	Pacientes con glaucoma avanzado	Administración diaria de melatonina oral o placebo durante 30 días	Sin mejora objetiva significativa frente a placebo

aMT6s: 6-sulfatoximetatonina; MT<sub>1</sub>: receptor de melatonina 1; CGR: células ganglionares de la retina; GPAA: glaucoma primario de ángulo abierto; NMDA: N-metil-D-aspartato; PIO: presión intraocular; 5-MCA-NAT: 5-metoxycarbonilamino-N-acetilriptamina.

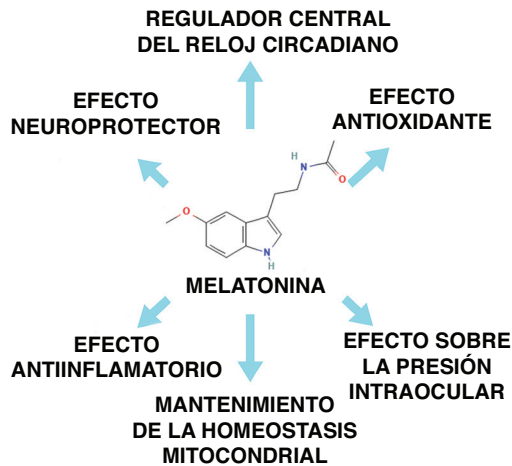
acción secuencial de la triptófano hidroxilasa, la arilalquilamina N-acetiltransferasa (AANAT) y la N-acetilserotonina-O-metiltransferasa, siendo AANAT el paso limitante de la velocidad en esta vía<sup>42</sup>. El reloj circadiano controla estrechamente la actividad de AANAT; en humanos, la fosforilación dependiente de AMPc de AANAT promueve su unión a proteínas 14-3-3, lo cual estabiliza la enzima y aumenta la producción de melatonina durante la noche<sup>42</sup>. Además, en mamíferos no roedores, mecanismos postraduccionales –como la formación de complejos entre AANAT fosforilada y N-acetilserotonina-O-metiltransferasa– ayudan a mantener niveles elevados de síntesis nocturna de melatonina<sup>43</sup>. Esta combinación de regulación transcripcional y postraducciona garantiza que los niveles de melatonina aumenten bruscamente después del anochecer y disminuyan rápidamente por la mañana, traduciendo los ciclos ambientales de luz-oscuridad en una señal hormonal<sup>42,44</sup>. La melatonina ejerce su señalización a través de 2 receptores principales acoplados a proteínas G, el receptor de melatonina tipo 1 (MT<sub>1</sub>) y el receptor de melatonina tipo 2 (MT<sub>2</sub>), los cuales se expresan en diversos tejidos oculares. En la retina humana, la inmunorreactividad de MT<sub>1</sub> se ha localizado en

las CGR, los fotorreceptores y las capas neuronales internas, lo cual indica que la melatonina podría modular tanto funciones neuronales como vasculares en el ojo<sup>45</sup>. Los receptores MT<sub>2</sub> también se han identificado en la retina en células ganglionares y bipolares, lo cual evidencia que ambos subtipos de receptores pueden contribuir de forma diferenciada a los efectos de la melatonina en distintas poblaciones celulares retinianas<sup>46</sup> (fig. 1).

La melatonina es el principal indicador hormonal de la noche y señala el reloj circadiano central en el núcleo supraquiasmático a través de los receptores MT<sub>1</sub> y MT<sub>2</sub><sup>48</sup>. La melatonina no solo desempeña un papel en la regulación temporal, sino que también actúa como un potente antioxidante (fig. 2). La investigación en animales demuestra de manera consistente que potencia las defensas endógenas del organismo al aumentar enzimas como la superóxido dismutasa, la catalasa y la glutatión peroxidasa, al tiempo que reduce la peroxidación lipídica<sup>49</sup>. Esto resulta particularmente relevante en el glaucoma, donde la pérdida progresiva de CGR altera los ritmos oculares, lo cual a su vez reduce los niveles de melatonina<sup>39</sup>, que se asocian a fragilidad metabólica, disre-



**Figura 1.** Representación esquemática de la distribución de los receptores de melatonina en los tejidos oculares<sup>47</sup>. CGR: células ganglionares de la retina; CPE: capa plexiforme externa; CPI: capa plexiforme interna; EPR: epitelio pigmentario de la retina; MT<sub>1</sub>: receptor de melatonina 1; MT<sub>2</sub>: receptor de melatonina 2.



**Figura 2.** Acciones de la melatonina en la fisiopatología del glaucoma.

gulación glial y alteraciones circadianas<sup>4,50,51</sup>. Estas funciones, regular el ritmo circadiano y reducir el estrés oxidativo, sumadas a su capacidad de actuar sobre la PIO (fig. 2), ayudan a explicar por qué la melatonina se estudia cada vez más como reguladora del equilibrio sistémico y como posible tratamiento adyuvante para enfermedades neurodegenerativas como el glaucoma<sup>48</sup>.

El ritmo circadiano es un proceso biológico fundamental regulado por el sistema nervioso central, principalmente en el hipotálamo anterior, y opera en un ciclo aproximado de 24 h<sup>52</sup>. La señal luminosa es detectada por las células ganglionares retinianas intrínsecamente fotosensibles (CGRif), que modulan la actividad del sistema nervioso central mediante señalización mediada por ácido gamma-aminobutírico, suprimiendo así la secreción pineal de melatonina<sup>53-55</sup>. La alteración de la señalización circadiana retiniana puede provocar desincronización de los ritmos oculares, particularmente de aquellos que regulan la PIO y la perfusión ocular. Dado que la preservación de estos ritmos es esencial para la integridad del nervio óptico, su alteración puede contribuir a una progresión acelerada del glaucoma<sup>56</sup>.

Se ha demostrado que el glaucoma afecta a las CGRif<sup>57,58</sup>, disminuyendo así la capacidad de la retina para transmitir señales luminosas precisas esenciales para el sincronismo circadiano. Las CGRif constituyen un sistema fotorreceptor especializado dentro de la retina de los mamíferos responsable de detectar la intensidad de la luz ambiental y de regular funciones visuales no formadoras de imagen. Estas incluyen el fotoentrenamiento circadiano, el reflejo fotomotor pupilar, las respuestas de enmascaramiento, la modulación dependiente de la luz de la secreción de melatonina y el control del ciclo sueño-vigilia.

La evidencia acumulada indica que la disfunción del sistema de melanopsina ocurre en un amplio espectro de trastornos oculares y neurodegenerativos, incluidos el glaucoma, las enfermedades de Alzheimer y Parkinson, la retinopatía diabética, las neuropatías ópticas mitocondriales y la retinosis pigmentaria, lo cual conduce a respuestas fisiológicas alteradas a la luz y a la disrupción de las vías visuales no formadoras de imagen. La disregulación de la señalización de melanopsina también se ha implicado en condiciones como la fotofobia asociada a migraña y el trastorno afectivo estacional. Los abordajes diagnósticos actuales buscan diferenciar la disfunción relacionada con la melanopsina de las anomalías mediadas por bastones y conos, así como localizar la enfermedad en la retina interna frente a la externa<sup>59</sup>.

En un estudio clínico, Østergaard Madsen et al. evaluaron las respuestas fisiológicas y conductuales a las variaciones estacionales naturales de la luz diurna, los perfiles hormonales diurnos, los reflejos pupilares a la luz y los parámetros del estado de ánimo y del sueño en 24 pacientes con glaucoma moderado a avanzado<sup>60</sup>. Los pacientes mostraron una pérdida marcada del CV y respuestas pupilares medias por CGRif significativamente reducidas. Los análisis entre grupos revelaron además niveles nocturnos reducidos de melatonina durante el verano y ritmos alterados de cortisol en invierno en los pacientes con glaucoma. Estos hallazgos destacan una disregulación estacional específica de la función neuroendocrina en el glaucoma, que puede contribuir a la mayor prevalencia de trastornos del estado de ánimo y del sueño observada en esta población<sup>60</sup>. En este contexto, se ha demostrado que el daño glaucomatoso de las CGR, particularmente de las CGRif, puede detectarse objetivamente mediante respuestas pupilares anómalas a la luz evaluadas por pupilometría computarizada. A medida que va avanzando el glaucoma así como la pérdida de CGR, la capacidad

de la retina para transmitir señales fóticas disminuye, lo cual da lugar a alteraciones medibles del reflejo pupilar a la luz. Al comparar la dinámica pupilar –como los parámetros de constricción y dilatación– entre pacientes con glaucoma y controles sanos, los autores identificaron anomalías funcionales significativas en las respuestas pupilares evocadas por la luz, probablemente reflejando disfunción de las CGRif secundaria a la neurodegeneración glaucomatosa<sup>61</sup>.

Además, estudios experimentales muestran que la melatonina reduce la señalización apoptótica en neuronas retinianas expuestas a lesiones excitotóxicas u oxidativas; en modelos de daño de CGR inducido por glutamato, la melatonina redujo la actividad de caspasas, preservó factores de transcripción mitocondriales y apoyó la integridad neuronal global<sup>62</sup> (fig. 2). Revisiones complementarias destacan que prevenir la muerte celular regulada y atenuar la neuroinflamación son fundamentales para ralentizar la progresión del glaucoma, y los efectos combinados antiapoptóticos y antiinflamatorios de la melatonina se alinean bien con estas prioridades terapéuticas<sup>63–65</sup> (tabla 1) (fig. 2).

La melatonina también juega un papel crucial en el mantenimiento de la homeostasis mitocondrial al estabilizar el potencial de membrana, promover la mitofagia de orgánulos disfuncionales y mantener la producción de trifosfato de adenosina en condiciones de estrés<sup>66</sup>. Al modular el equilibrio entre fisión y fusión mitocondrial y potenciar las vías de control de calidad, la melatonina previene eficazmente el deterioro bioenergético que subyace a la vulnerabilidad de las CGR<sup>67</sup>. En este sentido, se ha demostrado que la melatonina reduce el daño del ADN mitocondrial y mejora la eficiencia de la fosforilación oxidativa, apoyando así el transporte axonal y la supervivencia neuronal<sup>63</sup>.

La melatonina también influye en la regulación de la PIO. En este contexto, Alcántara-Contreras et al. investigaron el papel del receptor MT<sub>1</sub> en la fisiología ocular examinando los efectos de su eliminación genética en ratones<sup>68</sup>. Utilizando animales con eliminación genética de MT<sub>1</sub>, los autores evaluaron cambios en la PIO y en la supervivencia de las CGR. Sus experimentos demostraron que la ausencia del receptor MT<sub>1</sub> conduce a un aumento significativo de la PIO y a una mayor tasa de muerte de CGR. Estos hallazgos proporcionan evidencia experimental directa de que la señalización MT<sub>1</sub> contribuye al mantenimiento de una PIO normal y de la integridad retiniana, indicando una posible implicación de la melatonina en mecanismos relevantes para el glaucoma (tabla 1).

El papel de la melatonina en la PIO parece estar estrechamente ligado a la distribución y función de sus receptores en los tejidos del segmento anterior (fig. 1). Estudios moleculares iniciales han demostrado que los receptores MT<sub>1</sub> y MT<sub>2</sub> se expresan en el epitelio ciliar humano y en la malla trabecular, lo cual evidencia una modulación directa de la dinámica del humor acuoso<sup>69,70</sup>. Trabajos adicionales han demostrado que la melatonina puede modificar el transporte de cloro y potasio en el cuerpo ciliar, lo cual indica un efecto dependiente de receptor sobre la formación del humor acuoso<sup>71</sup>. Los análisis transcriptómicos en células humanas de la malla trabecular también han revelado que la activación de los receptores de melatonina modula la organización del citoesqueleto y la expresión de la matriz extracelular, ambos elementos esenciales para mantener la resistencia al flujo de salida<sup>72</sup>. Estos hallazgos muestran que los receptores de melatonina participan tanto en las vías de secreción como de drenaje, respaldando su potencial como dianas terapéuticas para nuevas terapias innovadoras de reducción de la PIO<sup>69–72</sup>.

En este sentido, se considera que, en el ojo, la melatonina juega un papel significativo en la regulación de múltiples funciones retinianas. Influye en las respuestas electroretinográficas, y la administración de melatonina exógena se ha asociado a una mayor susceptibilidad a la degeneración de fotorreceptores inducida por la luz. Por el contrario, la melatonina podría ejercer efectos citoprotectores sobre las células del epitelio pigmentario de la retina, los fotorreceptores y las células ganglionares retinianas. La evidencia acumulada implica a la melatonina en la fisiopatología de la degeneración macular asociada a la edad, y su uso terapéutico se ha propuesto como una estrategia potencial para

la prevención y el manejo del glaucoma. Más allá de la oftalmología, la melatonina se utiliza ampliamente para contrarrestar procesos de envejecimiento, mejorar la calidad del sueño, aliviar el *jet lag* y tratar trastornos del estado de ánimo. La suplementación nocturna con melatonina exógena también puede conferir beneficios oculares; no obstante, necesitamos más estudios experimentales y clínicos para aclarar su eficacia y seguridad en las enfermedades retinianas<sup>44</sup>.

### El papel de la melatonina en el glaucoma: aspectos terapéuticos

El glaucoma sigue siendo una enfermedad difícil de tratar debido a su naturaleza compleja y a su considerable impacto en la vida de los pacientes. Los estudios de expresión en un modelo murino de glaucoma revelan que la densidad de los receptores de melatonina disminuye con el avance de la enfermedad, lo cual demuestra que un tratamiento melatoninérgico externo podría contrarrestar la pérdida de receptores y el avance del glaucoma<sup>73</sup>. La melatonina es una opción terapéutica prometedora que puede mejorar simultáneamente la regulación de la PIO, el sueño, el ritmo circadiano y la calidad de vida global<sup>74</sup>.

Gubin et al. demostraron que la administración oral de melatonina durante 90 días redujo significativamente tanto la PIO media de 24 h como sus variaciones circadianas en pacientes con glaucoma<sup>75</sup>. Este estudio exploró el potencial de la melatonina como tratamiento para el glaucoma, destacando sus funciones en la restauración del ritmo circadiano, la reducción de la PIO y la protección de las CGR. Los autores pretendían demostrar si la melatonina, reconocida por sus efectos cronobióticos y antioxidantes, podría abordar las alteraciones circadianas comunes en los ojos glaucomatosos y producir mejoras funcionales tangibles. La investigación incluyó pruebas fisiológicas, mediciones de PIO y evaluaciones de la función retiniana para determinar sus efectos. De manera interesante, la melatonina logró normalizar los ciclos circadianos, reducir la PIO y mejorar las respuestas de las CGR, lo cual indica un efecto protector dual que va más allá de la simple reducción de la presión (tabla 1).

El papel prometedor de la melatonina también se ve reforzado por diversos análogos de la melatonina, incluidos agomelatina, N-acetiltryptamina, 6-cloromelatonina, 2-yodomelatonina, 2-fenilmelatonina y 5-MCA-NAT, que han demostrado efectos hipotensores. Todos los compuestos evaluados fueron eficaces en conejos *New Zealand White*, siendo 5-MCA-NAT el que mostró mayor eficacia, con una reducción de la PIO del 42,5%<sup>76</sup>. El metabolito de melatonina 5-MCA-NAT también redujo significativamente la PIO en un modelo murino de glaucoma de manera dependiente de la concentración, con efectos más pronunciados en animales glaucomatosos frente a controles<sup>77</sup>. Asimismo, un estudio de evolución temporal confirmó el potencial prometedor de 5-MCA-NAT para reducir la PIO, mostrando que una única dosis podía disminuir la PIO durante hasta 96 h<sup>78</sup>. Otro análogo, la agomelatina, redujo la PIO en un 21% en animales normotensos, mientras que en condiciones hipertensivas la reducción fue significativa, alcanzando el 69%<sup>79</sup>. Esto confirma el papel de la melatonina y sus análogos como posibles agentes hipotensores en casos de glaucoma hipertensivo (tabla 1).

Aunque aún no existen guías clínicas claras para la dosificación de melatonina en el glaucoma, la literatura disponible destaca la necesidad de más investigaciones para determinar estrategias de dosificación óptimas para uso ocular, ya que la evidencia actual muestra una variabilidad interindividual significativa y un amplio rango de dosis empleadas en diferentes contextos<sup>80</sup>. La literatura existente sobre los efectos farmacológicos de la melatonina señala que aunque las dosis bajas a moderadas (por ejemplo, 2-10 mg diarios) son comunes en estudios en humanos<sup>81,82</sup>, la dosis ocular ideal aún no se ha establecido de forma concluyente y requiere ensayos clínicos específicos<sup>63</sup>. Una revisión sistemática<sup>83</sup> destaca que los resultados del tratamiento dependen no solo de la dosis, sino también del momento de administración, siendo la ves-

peritina o nocturna la que mejor se ajusta a las fluctuaciones circadianas de la PIO. La optimización de la cronoterapia con melatonina podría mejorar el control nocturno de la PIO y potenciar su potencial terapéutico en el glaucoma. La administración oral nocturna prolongada de melatonina en pacientes con glaucoma mejoró la estabilidad de la PIO durante 24 h y redujo su variabilidad, especialmente en individuos con PIO basal elevada de 24 h, lo cual pone de relieve una posible ventaja cronobiológica<sup>40,75</sup>.

Al igual que otros antioxidantes dirigidos a la mitocondria, como la coenzima Q10, para la cual se ha demostrado que una nueva formulación oral de liberación programada mejora significativamente la biodisponibilidad y mantiene niveles plasmáticos elevados a lo largo del tiempo<sup>84</sup>, la melatonina también podría beneficiarse de estrategias optimizadas de administración. En este contexto, la evaluación de formulaciones que mejoren la penetración del fármaco en los tejidos retinianos diana y permitan una liberación sostenida podría aumentar la exposición ocular y la eficacia terapéutica. Revisiones sistemáticas de formulaciones oculares de melatonina evidencian que los sistemas de liberación nano y micro son prometedores: una formulación nanomicelar que combina melatonina y agomelatina proporcionó una reducción de la PIO más prolongada que las soluciones simples<sup>85</sup>, mientras que las lentes de contacto liberadoras de melatonina aumentaron los niveles de melatonina en la superficie ocular durante varias horas, demostrando el potencial de los sistemas de liberación sostenida<sup>86</sup>. Estudios preclínicos recientes muestran que liposomas activados por infrarrojo cercano, que contienen melatonina e hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina, permiten una liberación sostenida dirigida a la retina; este abordaje reduce significativamente la PIO y ayuda a preservar las CGR en un modelo de glaucoma<sup>87</sup> (tabla 1).

La melatonina suele ser segura cuando se utiliza de forma sistémica<sup>88</sup>; no obstante, se ha recomendado cautela porque puede interactuar con depresores del sistema nervioso central, anticoagulantes y fármacos metabolizados por enzimas CYP<sup>89-92</sup>. Además, se ha observado que dosis altas administradas por vía intravítrea causan daño retiniano e interfieren con la transmisión visual en ratones, lo cual indica que la toxicidad depende tanto de la vía de administración como de la dosis<sup>93</sup>.

Comparados con los fármacos establecidos para el glaucoma, los tratamientos basados en melatonina ofrecen un perfil terapéutico distinto pero complementario. En estudios preclínicos, la administración de melatonina produjo reducciones de la PIO comparables a las de los betabloqueantes tópicos, aunque a través de vías mediadas por receptores completamente diferentes<sup>94</sup>. Otra investigación encontró que la combinación de melatonina con inhibidores de la anhidrasa carbónica aumentaba el efecto hipotensor más allá del de cualquiera de los fármacos por separado, lo cual muestra una sinergia farmacológica más que una redundancia<sup>95</sup>. Pescosolido et al. evaluaron el efecto de la agomelatina oral, un agonista de los receptores de melatonina, en pacientes con glaucoma que ya estaban recibiendo tratamiento médico antiglaucomatoso<sup>96</sup>. La agomelatina se administró como tratamiento adyuvante y la PIO se monitorizó durante el seguimiento. El estudio mostró una reducción adicional significativa de la PIO tras la adición de agomelatina, lo cual indica un efecto aditivo beneficioso más allá de la terapia estándar. Estos hallazgos avalan la implicación de las vías melatonérgicas en la regulación de la PIO y apuntan a que los agonistas de los receptores de melatonina pueden mejorar el control de la presión cuando se utilizan como tratamiento complementario en el glaucoma. En células epiteliales ciliares de conejo, los análogos de melatonina potencian los efectos hipotensores de timolol y brimonidina, lo cual indica beneficios adicionales cuando se emplean junto con los fármacos estándar para reducir la PIO<sup>78</sup> (tabla 1).

Dal Monte et al. evaluaron una formulación tópica de compuestos melatonérgicos en un modelo de rata con glaucoma hipertensivo y compararon sus efectos con el tratamiento convencional reductor de la PIO<sup>97</sup>. En este contexto experimental, los colirios melatonérgicos produjeron una reducción de la PIO más intensa y sostenida que el tratamiento estándar y proporcionaron una neuroprotección significa-

tiva a nivel de las CGR. A diferencia de los tratamientos tradicionales, que se dirigen principalmente a la dinámica del humor acuoso, la formulación basada en melatonina ejerció efectos duales hipotensores y neuroprotectores (tabla 1).

A pesar de estos resultados prometedores, un estudio reciente que evaluó el efecto de 5 mg de melatonina oral en 64 pacientes con glaucoma avanzado sobre variables del ciclo sueño-vigilia registradas mediante actigrafía durante una sola noche, y sobre la calidad del sueño evaluada mediante cuestionarios específicos, no logró demostrar que la suplementación con melatonina mejoró significativamente la calidad del sueño frente al placebo. Según los autores, las mejoras observadas en los cuestionarios de sueño durante las fases de tratamiento demuestran que la percepción del paciente puede desempeñar un papel significativo en los resultados relacionados con el sueño, lo cual subraya la importancia de considerar los efectos placebo en los ensayos clínicos<sup>98</sup> (tabla 1).

### Eventos adversos e interacciones farmacológicas

Aunque la melatonina se considera generalmente segura, los posibles efectos adversos en humanos pueden incluir somnolencia diurna, mareo, cefalea y, raramente, alteraciones del estado de ánimo. La seguridad parece depender de la dosis y de la vía de administración, ya que la administración intravítrea en modelos animales ha demostrado una posible toxicidad retiniana a concentraciones elevadas. En poblaciones de pacientes con glaucoma de edad avanzada, se justifica una evaluación cuidadosa de posibles interacciones farmacocinéticas, particularmente con anticoagulantes, antidepresivos, agentes antihipertensivos y fármacos metabolizados a través de las vías del citocromo P450. Los futuros ensayos clínicos deberían incorporar una monitorización sistemática de la seguridad y una notificación estandarizada de los eventos adversos<sup>99,100</sup>.

### Limitaciones de la evidencia disponible y aplicabilidad clínica

A pesar del creciente interés en el papel de la melatonina en el glaucoma, deben reconocerse varias limitaciones de la evidencia actual.

En primer lugar, una proporción sustancial de los datos disponibles proviene de experimentos *in vitro* y de modelos animales. Aunque estos estudios proporcionan sólidos conocimientos mecanísticos sobre los efectos antioxidantes, antiapoptóticos, estabilizadores mitocondriales, antiinflamatorios y reductores de la PIO de la melatonina, su traducción directa al glaucoma humano sigue siendo incierta.

En segundo lugar, los estudios clínicos están limitados por tamaños de muestra relativamente pequeños, períodos de seguimiento cortos y heterogeneidad en el diseño de los estudios. La variabilidad en las formulaciones de melatonina, los regímenes de dosificación y el momento de la administración dificulta la definición de protocolos terapéuticos óptimos. Se debe mencionar que el momento circadiano parece ser un determinante crítico de los efectos fisiológicos y oculares de la melatonina; no obstante, no todos los estudios estandarizan adecuadamente los horarios de administración.

En tercer lugar, la mayoría de las investigaciones clínicas disponibles evalúan la melatonina como tratamiento adyuvante más que como intervención primaria. Aunque se han reportado reducciones en la PIO media de 24 h y en la variabilidad circadiana de la PIO, faltan datos firmes a largo plazo sobre resultados estructurales, progresión del CV o efectos modificadores definitivos de la enfermedad.

Además, las discrepancias entre las mediciones séricas y urinarias de melatonina ponen de relieve la complejidad de la disregulación circadiana en el glaucoma y subrayan la necesidad de biomarcadores estandarizados de la actividad de la melatonina.

Por último, aunque la melatonina se considera generalmente segura, los datos de seguridad a largo plazo en poblaciones de pacientes con glaucoma de edad avanzada, frecuentemente expuestos a polifarma-

cia, siguen siendo limitados, y las posibles interacciones farmacológicas requieren una consideración cuidadosa.

En líneas generales, aunque la plausibilidad biológica de la melatonina como tratamiento adyuvante en el glaucoma es sólida, la evidencia clínica actual sigue siendo preliminar. Se necesitan ensayos clínicos aleatorizados a gran escala, bien diseñados, con una duración de seguimiento adecuada, protocolos cronobiológicos estandarizados y desenlaces estructurales y funcionales clínicamente relevantes antes de que pueda recomendarse su implementación rutinaria en la práctica clínica.

## Conclusiones

En líneas generales, la investigación indica que la melatonina puede ser una opción adyuvante versátil para el tratamiento del glaucoma. Sus propiedades antioxidantes, su capacidad para estabilizar la función mitocondrial y su papel en la reducción de la muerte celular, la inflamación y la PIO proporcionan una sólida base biológica para proteger las CGR y ralentizar la progresión del glaucoma. Además, el papel de la melatonina en el mantenimiento del ritmo circadiano es especialmente relevante, dado que cada vez más evidencias vinculan el glaucoma con alteraciones de los ciclos biológicos, niveles más bajos de melatonina y trastornos del sueño.

No obstante, futuras investigaciones deberían centrarse en determinar la dosificación y el momento óptimos de administración, garantizar la seguridad y adaptar los tratamientos para maximizar los beneficios de la melatonina dentro de un abordaje de atención personalizada del glaucoma, con el fin de aprovechar plenamente su potencial.

## Autoría

Todos los autores listados realizaron contribuciones sustanciales a la concepción y diseño del trabajo, así como a la redacción y revisión crítica del manuscrito.

## Consentimiento informado

No aplicable.

## Financiación

Ninguna.

## Consideraciones éticas

No aplicable.

## Declaración sobre el uso de la IA generativa y de las tecnologías asistidas por la IA en el proceso de redacción

Ninguna.

## Conflicto de intereses

Ninguno.

## Bibliografía

- Reis TF, Paula JS, Furtado JM. Primary glaucomas in adults: epidemiology and public health-A review. *Clin Exp Ophthalmol*. 2022;50:128-142, <http://dx.doi.org/10.1111/ceo.14040>.
- Weinreb RN, Aung T, Medeiros FA. The pathophysiology and treatment of glaucoma. *JAMA*. 2014;311:1901-1911, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2014.3192>.
- Martucci A, Nucci C. Evidence on neuroprotective properties of coenzyme Q10 in the treatment of glaucoma. *Neural Regen Res*. 2019;14:197-200, <http://dx.doi.org/10.4103/1673-5374.244781>.
- Martucci A, Nucci C, Pinazo-Duran MD. Editorial: New perspectives in glaucoma pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1200427, <http://dx.doi.org/10.3389/fmed.2023.1200427>.
- Martucci A, Cesareo M, Pinazo-Durán MD, et al. Next-gen neuroprotection in glaucoma: synergistic molecules for targeted therapy. *J Clin Med*. 2025;14:6145, <http://dx.doi.org/10.3390/jcm14176145>.
- Triggianese P, Capparelli E, D'Antonio A, et al. Reduced retinal microvascular density in patients with mixed connective tissue disease: an exploratory pilot study on the interplay between aging, renal function, and complement system. *Front Immunol*. 2026;17:1724780, <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2026.1724780>.
- Satriano A, Martucci A, Adornetto A, et al. Metformin protects retinal ganglion cells in a preclinical model of retinal ischemia/reperfusion injury and stabilizes visual field in diabetic patients with glaucoma. *Cell Death Discov*. 2025;11:546, <http://dx.doi.org/10.1038/s41420-025-02824-y>.
- Leske MC, Heijl A, Hussein M, et al. Factors for glaucoma progression and the effect of treatment: the early manifest glaucoma trial. *Arch Ophthalmol*. 2003;121:48-56, <http://dx.doi.org/10.1001/archoph.121.1.48>.
- Martucci A, Reurean-Pintilei D, Manole A. Bioavailability and sustained plasma concentrations of CoQ10 in healthy volunteers by a novel oral timed-release preparation. *Nutrients*. 2019;11:527, <http://dx.doi.org/10.3390/nu11030527>.
- Martucci A. Combined use of neuroprotective agents: a new treatment strategy for patients with glaucoma. *Acta Ophthalmol*. 2024;102(S279), <http://dx.doi.org/10.1111/aos.16419>.
- Martucci A, Pinazo-Duran MD, Nucci C. Editorial: Update on glaucoma research: from basic science to clinical practice. *Front Med (Lausanne)*. 2025;12:1572755, <http://dx.doi.org/10.3389/fmed.2025.1572755>.
- Nucci C, Martucci A, Giannini C, Morrone LA, Bagetta G, Mancino R. Neuroprotective agents in the management of glaucoma. *Eye (Basingstoke)*. 2018;32:938-945, <http://dx.doi.org/10.1038/s41433-018-0050-2>.
- Martucci A, Mancino R, Cesareo M, Pinazo-Durán MD, Nucci C. Combined use of coenzyme Q10 and citicoline: a new possibility for patients with glaucoma. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:1020993, <http://dx.doi.org/10.3389/fmed.2022.1020993>.
- Cortés H, Hernández-Parra H, Bernal-Chávez SA, et al. Non-ionic surfactants for stabilization of polymeric nanoparticles for biomedical uses. *Materials (Basel)*. 2021;14:3197, <http://dx.doi.org/10.3390/ma14123197>.
- Martucci A, Cesareo M, Toschi N, Garaci F, Bagetta G, Nucci C. Brain networks reorganization and functional disability in glaucoma. *Prog Brain Res*. 2020;257:65-76, <http://dx.doi.org/10.1016/bs.pbr.2020.07.007>.
- Martucci A, di Giuliano F, Minosse S, Pocobelli G, Nucci C, Garaci FG. MRI and clinical biomarkers overlap between glaucoma and Alzheimer's disease. *Int J Mol Sci*. 2023;24:14932, <http://dx.doi.org/10.3390/ijms241914932>.
- Martucci A, Picchi E, di Giuliano F, et al. Imaging biomarkers for Alzheimer's disease and glaucoma: current and future practices. *Curr Opin Pharmacol*. 2022;62:137-144, <http://dx.doi.org/10.1016/j.coph.2021.12.003>.
- Minosse S, Garaci FG, Martucci A, et al. Disruption of brain network organization in primary open angle glaucoma. Proceedings of the 41st Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBS); July 23-29, 2019; Berlin, Germany. doi: 10.1109/EMBC.2019.8857290.
- Minosse S, Garaci FG, Martucci A, et al. Primary open angle glaucoma is associated with functional brain network reorganization. *Front Neurol*. 2019;10:1134, <http://dx.doi.org/10.3389/fneur.2019.01134>.
- di Cìò F, Garaci F, Minosse S, et al. Disruption of structural brain networks in primary open angle glaucoma. Proceedings of the 42nd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBS); July 20-24, 2020; Montreal, QC, Canada. doi: 10.1109/EMBC44109.2020.9175417.
- di Cìò F, Garaci F, Minosse S, et al. Reorganization of the structural connectome in primary open angle glaucoma. *Neuroimage Clin*. 2020;28:102419, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nicl.2020.102419>.
- Nucci C, Garaci F, Altobelli S, et al. *J Clin Med*. 2020;9:3122, <http://dx.doi.org/10.3390/jcm9103122>.
- Nucci C, Martucci A, Cesareo M, et al. Brain involvement in glaucoma: advanced neuroimaging for understanding and monitoring a new target for therapy. *Curr Opin Pharmacol*. 2013;13:128-133, <http://dx.doi.org/10.1016/j.coph.2012.08.004>.
- Gauthier AC, Liu J. Neurodegeneration and neuroprotection in glaucoma. *Yale J Biol Med*. 2016;89:73-79.
- Gupta N, Yücel YH. Glaucoma as a neurodegenerative disease. *Curr Opin Ophthalmol*. 2007;18:110-114, <http://dx.doi.org/10.1097/ICU.0b013e3280895aea>.
- Chan JW, Chan NCY, Sadun AA. Glaucoma as neurodegeneration in the brain. *Eye Brain*. 2021;13:21-28, <http://dx.doi.org/10.2147/EB.S293765>.
- Mancino R, Cesareo M, Martucci A, et al. Neurodegenerative process linking the eye and the brain. *Curr Med Chem*. 2019;26:3754-3763, <http://dx.doi.org/10.2174/0929867325666180307114332>.
- Nucci C, Martucci A, Mancino R, Cerulli L. Glaucoma progression associated with Leber's hereditary optic neuropathy. *Int Ophthalmol*. 2013;33:75-77, <http://dx.doi.org/10.1007/s10792-012-9623-4>.
- Nucci C, Martucci A, Martorana A, Sancesario GM, Cerulli L. Glaucoma progression associated with altered cerebral spinal fluid levels of amyloid beta and tau proteins. *Clin Exp Ophthalmol*. 2011;39:279-281, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1442-9071.2010.02452.x>.
- Holder S, Narula NS. Common sleep disorders in adults: diagnosis and management. *Am Fam Physician*. 2022;105:397-405.
- Weissleder SV, Klemm M. [Glaucoma-related sleep disorder and associated diseases] German. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2019;236:150-153, <http://dx.doi.org/10.1055/a-0809-5735>.
- Yu BE, Cheung R, Hutnik C, Malvankar-Mehta MS. Prevalence of obstructive sleep apnea in glaucoma patients: a systematic review and meta-analysis. *J Curr Glaucoma Pract*. 2021;15:109-116, <http://dx.doi.org/10.5005/jp-journals-10078-1301>.

33. Tegegne YB, Hussen MS, Ayele FA, Mersha GA. Association of glaucoma with poor quality of sleep in an Ethiopian glaucoma population - A comparative cross-sectional study. *Clin Ophthalmol*. 2022;16:3701–3710, <http://dx.doi.org/10.2147/OPHT.S387623>.
34. Groff ML, Choi B, Lin T, McIlraith I, Hutnik C, Malvankar-Mehta MS. Anxiety, depression, and sleep-related outcomes of glaucoma patients: systematic review and meta-analysis. *Can J Ophthalmol*. 2023;58:346–355, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cjoo.2022.02.010>.
35. Sun C, Yang H, Hu Y, et al. Association of sleep behaviour and pattern with the risk of glaucoma: a prospective cohort study in the UK Biobank. *BMJ Open*. 2022;12:e063676, <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2022-063676>.
36. Kwak JH, Park DY, Han JC. Sleep duration modifies the association between obstructive sleep apnea risk and glaucoma: evidence from the Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *Eye Vis (Lond)*. 2025;12:19, <http://dx.doi.org/10.1186/s40662-025-00436-2>.
37. Zhang J, Chen X, Zhu Y, Wan S, Hu S, Yang Y. Investigating the causal relationship between sleep behaviors and primary open-angle glaucoma: a bidirectional two-sample Mendelian randomization study. *Nat Sci Sleep*. 2024;16:143–153, <http://dx.doi.org/10.2147/NSS.S439274>.
38. Cesareo M, Giannini C, Martucci A, et al. Links between obstructive sleep apnea and glaucoma neurodegeneration. *Prog Brain Res*. 2020;257:19–36.
39. Yoshikawa T, Obayashi K, Miyata K, Saeki K, Ogata N. Decreased melatonin secretion in patients with glaucoma: quantitative association with glaucoma severity in the LIGHT study. *J Pineal Res*. 2020;69:e12662, <http://dx.doi.org/10.1111/jpi.12662>.
40. Lundmark PO, Pandi-Perumal SR, Srinivasan V, Cardinali DP, Rosenstein RE. Melatonin in the eye: implications for glaucoma. *Exp Eye Res*. 2007;84:1021–1030, <http://dx.doi.org/10.1016/j.exer.2006.10.018>.
41. Ma XP, Shen MY, Shen GL, Qi QR, Sun XH. Melatonin concentrations in serum of primary glaucoma patients. *Int J Ophthalmol*. 2018;11:1337–1341, <http://dx.doi.org/10.18240/ijo.2018.08.14>.
42. Ahmad SB, Ali A, Bilal M, et al. Melatonin and health: insights of melatonin action, biological functions, and associated disorders. *Cell Mol Neurobiol*. 2023;43:2437–2458, <http://dx.doi.org/10.1007/s10571-023-01324-w>.
43. Maronde E, Saade A, Ackermann K, et al. Dynamics in enzymatic protein complexes offer a novel principle for the regulation of melatonin synthesis in the human pineal gland. *J Pineal Res*. 2011;51:145–155, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-079X.2011.00880.x>.
44. Tosini G, Baba K, Hwang CK, Iuvone PM. Melatonin: an underappreciated player in retinal physiology and pathophysiology. *Exp Eye Res*. 2012;103:82–89, <http://dx.doi.org/10.1016/j.exer.2012.08.009>.
45. Savaskan E, Wirz-Justice A, Olivieri G, et al. Distribution of melatonin MT1 receptor immunoreactivity in human retina. *J Histochem Cytochem*. 2002;50:519–526, <http://dx.doi.org/10.1177/002215540205000408>.
46. Savaskan E, Jockers R, Ayoub M, et al. The MT2 melatonin receptor subtype is present in human retina and decreases in Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res*. 2007;4:47–51, <http://dx.doi.org/10.2174/156720507779939823>.
47. Rosenstein RE, Pandi-Perumal SR, Srinivasan V, Spence DW, Brown GM, Cardinali DP. Melatonin as a therapeutic tool in ophthalmology: implications for glaucoma and uveitis. *J Pineal Res*. 2010;49:1–13, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-079X.2010.00764.x>.
48. Sarisozen B, Aslan FS, Akyuz E. Effects of melatonin on the circadian functions of sleep-wake cycle, metabolism, hormonal regulation and immune activity: a recent review. *Melatonin Res*. 2023;6:256–276, <http://dx.doi.org/10.32794/mr112500154>.
49. Monteiro KKAC, Damous LL, Shiroma ME, et al. Melatonin increases superoxide dismutase 2 (SOD2) levels and improves rat ovarian graft function after transplantation. *J Ovarian Res*. 2024;17:204, <http://dx.doi.org/10.1186/s13048-024-01512-2>.
50. Ciulla L, Moorthy M, Mathew S, et al. Circadian rhythm and glaucoma: what do we know? *J Glaucoma*. 2020;29:127–132, <http://dx.doi.org/10.1097/IJG.0000000000001402>.
51. Guo ZZ, Jiang SM, Zeng LP, et al. ipRGCs: possible causation accounts for the higher prevalence of sleep disorders in glaucoma patients. *Int J Ophthalmol*. 2017;10:1163–1167, <http://dx.doi.org/10.18240/ijo.2017.07.22>.
52. Laothamatas I, Rasmussen ES, Green CB, Takahashi JS. Metabolic and chemical architecture of the mammalian circadian clock. *Cell Chem Biol*. 2023;30:1033–1052, <http://dx.doi.org/10.1016/j.chembiol.2023.08.014>.
53. Aranda ML, Schmidt TM. Diversity of intrinsically photosensitive retinal ganglion cells: circuits and functions. *Cell Mol Life Sci*. 2021;78:889–907, <http://dx.doi.org/10.1007/s00018-020-03641-5>.
54. Mure LS. Intrinsically photosensitive retinal ganglion cells of the human retina. *Front Neurol*. 2021;12:636330, <http://dx.doi.org/10.3389/fneur.2021.636330>.
55. Pottackal J, Walsh HL, Rahmani P, Zhang K, Justice NJ, Demb JB. Photoreceptive ganglion cells drive circuits for local inhibition in the mouse retina. *J Neurosci*. 2021;41:1489–1504, <http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0674-20.2020>.
56. Gubin D, Malishevskaya T, Weinert D, Zakharaeva E, Astakhov S, Cornelissen G. Circadian disruption in glaucoma: causes, consequences, and countermeasures. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2024;29:410, <http://dx.doi.org/10.31083/j.fbl2912410>.
57. Obara EA, Hannibal J, Heegaard S, Fahrenkrug J. Loss of melanopsin-expressing retinal ganglion cells in severely staged glaucoma patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57:4661–4667, <http://dx.doi.org/10.1167/iov.16-19997>.
58. Feigl B, Mattes D, Thomas R, Zele AJ. Intrinsically photosensitive (melanopsin) retinal ganglion cell function in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52:4362–4367, <http://dx.doi.org/10.1167/iov.10-7069>.
59. Esquivá G, Hannibal J. Melanopsin-expressing retinal ganglion cells in aging and disease. *Histol Histopathol*. 2019;34:1299–1311, <http://dx.doi.org/10.14670/HH-18-138>.
60. Østergaard Madsen H, Hageman I, Kolko M, Lund-Andersen H, Martiny K, Ba-Ali S. Seasonal variation in neurohormones, mood and sleep in patients with primary open angle glaucoma – implications of the ipRGC-system. *Chronobiol Int*. 2021;38:1421–1431, <http://dx.doi.org/10.1080/07420528.2021.1931275>.
61. Martucci A, Cesareo M, Napoli D, et al. Evaluation of pupillary response to light in patients with glaucoma: a study using computerized pupillometry. *Int Ophthalmol*. 2014;34:1241–1247, <http://dx.doi.org/10.1007/s10792-014-9920-1>.
62. Wang C, An Y, Xia Z, et al. The neuroprotective effect of melatonin in glutamate excitotoxicity of R28 cells and mouse retinal ganglion cells. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:986131, <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2022.986131>.
63. Hou X, Pan Y. Melatonin in glaucoma: integrative mechanisms of intraocular pressure control and neuroprotection. *Biomedicines*. 2025;13:1213, <http://dx.doi.org/10.3390/biomedicines13051213>.
64. Ye D, Xu Y, Shi Y, et al. Anti-PANoptosis is involved in neuroprotective effects of melatonin in acute ocular hypertension model. *J Pineal Res*. 2022;73:e12828, <http://dx.doi.org/10.1111/jpi.12828>.
65. Zou J, Yang J, Chen B, et al. Melatonin protects against NMDA-induced retinal ganglion cell injury by regulating the microglia-TNF $\alpha$ -RGC p38 MAPK pathway. *Int Immunopharmacol*. 2023;118:109976, <http://dx.doi.org/10.1016/j.intimp.2023.109976>.
66. Rahmani S, Roohbakhsh A, Pourbarkhordar V, Hayes AW, Karimi G. Melatonin regulates mitochondrial dynamics and mitophagy: cardiovascular protection. *J Cell Mol Med*. 2024;28:e70074, <http://dx.doi.org/10.1111/jcmm.70074>.
67. Lei X, Xu Z, Huang L, et al. The potential influence of melatonin on mitochondrial quality control: a review. *Front Pharmacol*. 2024;14:1332567, <http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2023.1332567>.
68. Alcantara-Contreras S, Baba K, Tosini G. Removal of melatonin receptor type 1 increases intraocular pressure and retinal ganglion cells death in the mouse. *Neurosci Lett*. 2011;494:61–64, <http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2011.02.056>.
69. Huete-Toral F, Crooke A, Martínez-Águila A, Pintor J. Melatonin receptors trigger cAMP production and inhibit chloride movements in nonpigmented ciliary epithelial cells. *J Pharmacol Exp Ther*. 2015;352:119–128, <http://dx.doi.org/10.1124/jpet.114.218263>.
70. Li KL, Shan SW, Lin FY, et al. Regulation of aqueous humor secretion by melatonin in porcine ciliary epithelium. *Int J Mol Sci*. 2023;24:5789, <http://dx.doi.org/10.3390/ijms24065789>.
71. Alarma-Estrany P, Pintor J. Melatonin receptors in the eye: location, second messengers and role in ocular physiology. *Pharmacol Ther*. 2007;113:507–522, <http://dx.doi.org/10.1016/j.pharmthera.2006.11.003>.
72. Rao PV, Pattabiraman PP, Kopczyński C. Role of the Rho GTPase/Rho kinase signaling pathway in pathogenesis and treatment of glaucoma: bench to bedside research. *Exp Eye Res*. 2017;158:23–32, <http://dx.doi.org/10.1016/j.exer.2016.08.023>.
73. Martínez-Águila A, Fonseca B, Pérez de Lara MJ, et al. Changes in melatonin receptor expression in a murine model of glaucoma. *Mol Vis*. 2020;26:530–539.
74. Ali M, Reutrakul S, Vajaranant TS. Melatonin as an adjuvant: reshaping glaucoma treatment strategies. *Eye (Lond)*. 2024;38:3409–3411, <http://dx.doi.org/10.1038/s41433-024-03358-w>.
75. Gubin D, Neroev V, Malishevskaya T, et al. Melatonin mitigates disrupted circadian rhythms, lowers intraocular pressure, and improves retinal ganglion cells function in glaucoma. *J Pineal Res*. 2021;70:e12730, <http://dx.doi.org/10.1111/jpi.12730>.
76. Alkozi HA, Pintor J. Melatonin and derivatives as promising tools for glaucoma treatment. *World J Ophthalmol*. 2013;3:32–37, <http://dx.doi.org/10.5318/wjo.v3.i4.32>.
77. Martínez-Águila A, Fonseca B, Pérez de Lara MJ, Pintor J. Effect of melatonin and 5-methoxycarbonylamino-N-acetyltryptamine on the intraocular pressure of normal and glaucomatous mice. *J Pharmacol Exp Ther*. 2016;357:293–299, <http://dx.doi.org/10.1124/jpet.115.231456>.
78. Crooke A, Huete-Toral F, Martínez-Águila A, Martín-Gil A, Pintor J. Melatonin and its analog 5-methoxycarbonylamino-N-acetyltryptamine potentiate adrenergic receptor-mediated ocular hypotensive effects in rabbits: significance for combination therapy in glaucoma. *J Pharmacol Exp Ther*. 2013;346:138–145, <http://dx.doi.org/10.1124/jpet.112.202036>.
79. Martínez-Águila A, Fonseca B, Bergua A, Pintor J. Melatonin analogue agomelatine reduces rabbit's intraocular pressure in normotensive and hypertensive conditions. *Eur J Pharmacol*. 2013;701(1-3):213–217, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2012.12.009>.
80. Rusciano D, Russo C. The therapeutic trip of melatonin eye drops: from the ocular surface to the retina. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2024;17:441, <http://dx.doi.org/10.3390/ph17040441>.
81. Harpsøe NG, Andersen LP, Gögenur I, Rosenberg J. Clinical pharmacokinetics of melatonin: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015;71:901–909, <http://dx.doi.org/10.1007/s00228-015-1873-4>.
82. Boutin JA, Kennaway DJ, Jockers R. Melatonin: facts, extrapolations and clinical trials. *Biomolecules*. 2023;13:943, <http://dx.doi.org/10.3390/biom13060943>.
83. Romeo A, Kazsoki A, Musumeci T, Zekló R. A clinical, pharmacological, and formulation evaluation of melatonin in the treatment of ocular disorders—A systematic review. *Int J Mol Sci*. 2024;25:3999, <http://dx.doi.org/10.3390/ijms25073999>.
84. Martucci A, Reurean-Pintilei D, Manole A. Bioavailability and sustained plasma concentrations of CoQ10 in healthy volunteers by a novel oral timed-release preparation. *Nutrients*. 2019;11:527, <http://dx.doi.org/10.3390/nu11030527>.
85. dal Monte M, Cammalleri M, Pezzino S, et al. Hypotensive effect of nanocellar formulation of melatonin and agomelatine in a rat model: significance for

- glaucoma therapy. *Diagnostics*. 2020;10:138, <http://dx.doi.org/10.3390/diagnostics10030138>.
86. Serramito M, Pereira-da-Mota AF, Carpena-Torres C, Huete-Toral F, Alvarez-Lorenzo C, Carracedo G. Melatonin-eluting contact lenses effect on tear volume: in vitro and in vivo experiments. *Pharmaceutics*. 2022;14:1019, <http://dx.doi.org/10.3390/pharmaceutics14051019>.
  87. Matuwana D, Hong E, Huang S, et al. Near-infrared activated liposomes for neuroprotection in glaucoma. *J Mater Chem B*. 2024;12:10902–10914, <http://dx.doi.org/10.1039/D4TB00745J>.
  88. Andersen LP, Gögenur I, Rosenberg J, Reiter RJ. The safety of melatonin in humans. *Clin Drug Investig*. 2016;36:169–175, <http://dx.doi.org/10.1007/s40261-015-0368-5>.
  89. Härtter S, Wang X, Weigmann H, et al. Differential effects of fluvoxamine and other antidepressants on the biotransformation of melatonin. *J Clin Psychopharmacol*. 2001;21:167–174, <http://dx.doi.org/10.1097/00004714-200104000-00008>.
  90. Facciola G, Hidestrand M, von Bahr C, Tybring G. Cytochrome P450 isoforms involved in melatonin metabolism in human liver microsomes. *Eur J Clin Pharmacol*. 2001;56:881–888, <http://dx.doi.org/10.1007/s002280000245>.
  91. Hosseinzadeh A, Bagherifard A, Koosha F, et al. Melatonin effect on platelets and coagulation: implications for a prophylactic indication in COVID-19. *Life Sci*. 2022;307:120866, <http://dx.doi.org/10.1016/j.lfs.2022.120866>.
  92. Emet M, Ozcan H, Ozel L, Yayla M, Halici Z, Hacimuftuoglu A. A review of melatonin, its receptors and drugs. *Eurasian J Med*. 2016;48:135–141, <http://dx.doi.org/10.5152/eurasianjmed.2015.0267>.
  93. Tao Y, Hu B, Ma Z, et al. Intravitreal delivery of melatonin affects the retinal neuron survival and visual signal transmission: *in vivo* and *ex vivo* study. *Drug Deliv*. 2020;27:1386–1396, <http://dx.doi.org/10.1080/10717544.2020.1818882>.
  94. Ismail SA, Mowafi HA. Melatonin provides anxiolysis, enhances analgesia, decreases intraocular pressure, and promotes better operating conditions during cataract surgery under topical anesthesia. *Anesth Analg*. 2009;108:1146–1151, <http://dx.doi.org/10.1213/ane.0b013e3181907ebe>.
  95. Crooke A, Huete-Toral F, Martínez-Águila A, Martín-Gil A, Pintor J. Involvement of carbonic anhydrases in the ocular hypotensive effect of melatonin analogue 5-MCA-NAT. *J Pineal Res*. 2012;52:265–270, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-079X.2011.00938.x>.
  96. Pescosolido N, Gatto V, Stefanucci A, Rusciano D. Oral treatment with the melatonin agonist agomelatine lowers the intraocular pressure of glaucoma patients. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2015;35:201–205, <http://dx.doi.org/10.1111/opo.12189>.
  97. dal Monte M, Cammalleri M, Amato R, et al. A topical formulation of melatonergic compounds exerts strong hypotensive and neuroprotective effects in a rat model of hypertensive glaucoma. *Int J Mol Sci*. 2020;21:9267, <http://dx.doi.org/10.3390/ijms21239267>.
  98. Nogueira PF, Vallim JRS, Barboza MNC, et al. Effects of melatonin supplementation on sleep quality in patients with advanced glaucoma: a randomized, double-masked, placebo-controlled crossover trial. *Ophthalmol Glaucoma*. 2025, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ogla.2025.12.003>. En prensa.
  99. Gubin D, Neroev V, Malishevskaya T, et al. Melatonin mitigates disrupted circadian rhythms, lowers intraocular pressure, and improves retinal ganglion cells function in glaucoma. *J Pineal Res*. 2021;70:e12730, <http://dx.doi.org/10.1111/jpi.12730>.
  100. Savage RA, Zafar N, Yohannan S, Miller JMM. *Melatonin: adverse effects and drug interactions*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.