

Editorial

Melatonina como inmunomodulador en enfermedades inmunomediadas: una oportunidad terapéutica subestimada

Melatonin as an Immunomodulator in Immune-Mediated Diseases: An Underestimated Therapeutic Opportunity

Recepción: 01 de julio de 2025 | Aprobación: 31 de julio de 2025 | Publicación: 10 de julio de 2026

Karla Aspiazu Hinostroza  

kaspiazuh@ucacue.edu.ec

Universidad Católica de Cuenca. Cuenca, Ecuador.

DOI: <https://doi.org/10.26871/ceus.v7i2.301>

Las enfermedades inmunomediadas (EIM) representan un espectro amplio de patologías caracterizadas por una desregulación del sistema inmunitario, en la que convergen mecanismos inflamatorios persistentes, disfunción celular y daño tisular progresivo. Entre ellas se incluyen entidades como la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico, la enfermedad inflamatoria intestinal y la esclerosis múltiple, todas ellas con un denominador común: la participación central de citocinas proinflamatorias como la interleucina-1 β (IL-1 β), la interleucina-6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), que desempeñan un papel central en el daño tisular y la progresión de la enfermedad (1,2)

En las últimas décadas, los avances terapéuticos han permitido el desarrollo de agentes biológicos dirigidos contra estas citocinas, particularmente los inhibidores de TNF- α , que han transformado el manejo de muchas de estas enfermedades. Sin embargo, estas terapias presentan limitaciones importantes, incluyendo inmunosupresión, riesgo incrementado de infecciones oportunistas, desarrollo de neoplasias y falta de respuesta en un porcentaje significativo de pacientes (3). En este sentido, evidencia reciente indica que hasta un tercio de los pacientes tratados con terapias anti-TNF no alcanzan una respuesta clínica adecuada, mientras que solo una proporción limitada logra remisión sostenida, lo

cual pone en evidencia la necesidad de explorar nuevas estrategias terapéuticas más seguras y fisiológicamente reguladoras (4).

En este contexto, la melatonina (N-acetil-5-metoxitriptamina) ha emergido como una molécula de interés creciente en la inmunología moderna. Aunque tradicionalmente ha sido reconocida por su papel en la regulación del ritmo circadiano, actualmente se considera un modulador inmunológico con propiedades antioxidantes, antiinflamatorias e inmunorreguladoras (5,6). Su síntesis no se limita a la glándula pineal, sino que también ocurre en múltiples tejidos periféricos, incluyendo células inmunitarias, donde actúa de forma autocrina y paracrina, sugiriendo un papel directo en la modulación de la respuesta inmune (6).

A nivel molecular, la melatonina ejerce sus efectos mediante múltiples mecanismos. Uno de los más relevantes es la inhibición de la vía del factor nuclear kappa B (NF- κ B), una de las principales rutas implicadas en la transcripción de citocinas proinflamatorias (7). Asimismo, modula la activación de receptores tipo Toll (TLR), regula la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y favorece la expresión de enzimas antioxidantes, contribuyendo a la reducción del estrés oxidativo y la inflamación sistémica (8).

En relación con la modulación de citocinas, diversos estudios han demostrado que la melatonina reduce significativamente los niveles de TNF- α , IL-1 β e IL-6, al tiempo que incrementa la producción de citocinas antiinflamatorias como la IL-10, favoreciendo un perfil inmunológico regulado (9). Este efecto resulta particularmente relevante en las EIM, donde el desbalance entre citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias constituye un eje central de la fisiopatología.

En este sentido, el trabajo de Álvarez-López et al. aporta evidencia robusta sobre el papel de la melatonina como modulador directo del TNF- α , demostrando en estudios

en humanos e in vitro que esta molécula reduce de manera consistente la producción de dicha citocina en múltiples contextos inflamatorios. Este hallazgo es de gran relevancia clínica, considerando que el TNF- α es una de las principales dianas terapéuticas en enfermedades inmunomediadas. Además, el estudio resalta ventajas clave de la melatonina frente a terapias biológicas, incluyendo su bajo costo, perfil de seguridad favorable y capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica, lo cual amplía su aplicabilidad en enfermedades neuroinflamatorias. Desde el punto de vista mecanico, este mismo trabajo describe que la melatonina actúa como un "inmunomodulador buffer", capaz de ajustar la respuesta inmunitaria dependiendo del contexto fisiopatológico, inhibiendo respuestas inflamatorias exacerbadas sin comprometer completamente la función inmunológica basal. Este comportamiento es particularmente relevante frente a los inhibidores clásicos de TNF, los cuales pueden inducir inmunosupresión generalizada (4).

Adicionalmente, la melatonina modula la inmunidad adaptativa mediante su efecto sobre la diferenciación de linfocitos T, particularmente en el equilibrio entre células Th17 y T reguladoras (Treg), un eje crítico en enfermedades autoinmunes (10). La reducción de la respuesta Th17 junto con el aumento de Treg sugiere un mecanismo clave mediante el cual la melatonina contribuye a restaurar la homeostasis inmunológica.

Otro aspecto fundamental es su potente acción antioxidante. La melatonina actúa como eliminador directo de radicales libres y como estimulador de sistemas antioxidantes endógenos, lo cual es particularmente relevante en las EIM, donde el estrés oxidativo contribuye a la perpetuación del daño tisular (8-11).

En enfermedades específicas, la evidencia también es consistente, como en la enfermedad inflamatoria intestinal, la melatonina

ha demostrado mejorar la integridad de la barrera intestinal y reducir la inflamación mucosa (12). En el lupus eritematoso sistémico, se ha asociado con la modulación de la respuesta autoinmune y la disminución del daño oxidativo (13). En enfermedades neuroinflamatorias, su capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica le permite ejercer efectos directos sobre el sistema nervioso central, reduciendo procesos inflamatorios y neurodegenerativos (5).

Un elemento adicional que refuerza su relevancia terapéutica es su relación con los ritmos circadianos. La alteración de estos ritmos se ha asociado con un aumento de la actividad inflamatoria y disfunción inmuno-lógica. En este contexto, la melatonina podría ejercer un efecto terapéutico dual, regulando tanto la inflamación como la sincronización circadiana (5).

No obstante, a pesar de estos hallazgos prometedores, la evidencia clínica presenta limitaciones importantes. Existe heterogeneidad en los estudios en cuanto a dosis, duración del tratamiento y características de las poblaciones evaluadas. Asimismo, aunque la melatonina presenta un perfil de seguridad favorable, es necesario profundizar en estudios que evalúen su uso a largo plazo (14). En este contexto, futuras investigaciones deberían centrarse en evaluar el impacto de la melatonina sobre biomarcadores inflamatorios clave como IL-1 β , IL-6 y TNF- α , así como en desenlaces clínicos relevantes. La integración de la cronobiología en el diseño de estudios clínicos podría representar un avance significativo en la optimización de terapias inmunomoduladoras.

En conclusión, la melatonina emerge como una molécula con un alto potencial como modulador inmunológico en enfermedades inmunomediadas. Su capacidad para regular citocinas clave, reducir el estrés oxidativo, modular la respuesta inmune y actuar como regulador circadiano la posiciona como

una alternativa terapéutica prometedora. Sin embargo, su incorporación en la práctica clínica requiere evidencia robusta que confirme su eficacia y seguridad.

Referencias

1. Schett G, McInnes IB, Neurath MF. Reframing Immune-Mediated Inflammatory Diseases through Signature Cytokine Hubs. *New England Journal of Medicine*. 2021 Aug 12;385(7):628–39. doi:10.1056/nejmra1909094 PubMed PMID: 34379924.
2. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Interleukin (IL-6) immunotherapy. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2018 Aug 1;10(8):a028456. doi:10.1101/cshperspect.a028456 PubMed PMID: 28778870.
3. McInnes IB, Gravalles EM. Immune-mediated inflammatory disease therapeutics: past, present and future. *Nature Reviews Immunology* [Internet]. Nature Research; 2021. p. 680–6. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41577-021-00603-1> doi:10.1038/s41577-021-00603-1 PubMed PMID: 34518662.
4. Álvarez-López AI, Cruz-Chamorro I, Lardone PJ, Bejarano I, Aspiazu-Hinostroza K, Ponce-España E, et al. Melatonin, an Antitumor Necrosis Factor Therapy. *Journal of Pineal Research* [Internet]. John Wiley and Sons Inc; 2025. p. e70025. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jpi.70025> doi:10.1111/jpi.70025 PubMed PMID: 39740227.
5. Moon E, Kim K, Partonen T, Linnaranta O. Role of Melatonin in the Management of Sleep and Circadian Disorders in the Context of Psychiatric Illness. *Current Psychiatry Reports* [Internet]. Springer; 2022. p. 623–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36227449/>

- doi:10.1007/s11920-022-01369-6 PubMed PMID: 36227449.
6. Carrillo-Vico A, Lardone PJ, Álvarez-Sánchez N, Rodríguez-Rodríguez A, Guerrero JM. Melatonin: Buffering the immune system. *International Journal of Molecular Sciences* [Internet]. Int J Mol Sci; 2013. p. 8638–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23609496/> doi:10.3390/ijms14048638 PubMed PMID: 23609496.
7. Xia MZ, Liang YL, Wang H, Chen X, Huang YY, Zhang ZH, et al. Melatonin modulates TLR4-mediated inflammatory genes through MyD88- and TRIF-dependent signaling pathways in lipopolysaccharide-stimulated RAW264.7 cells. *J Pineal Res.* 2012 Nov;53(4):325–34. doi:10.1111/j.1600-079X.2012.01002.x PubMed PMID: 22537289.
8. Xing CH, Wang Y, Liu JC, Pan ZN, Zhang HL, Sun SC, et al. Melatonin reverses mitochondria dysfunction and oxidative stress-induced apoptosis of Sudan I-exposed mouse oocytes. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2021 Dec 1;225:112783. doi:10.1016/j.ecoenv.2021.112783 PubMed PMID: 34544023.
9. Cho JH, Bhutani S, Kim CH, Irwin MR. Anti-inflammatory effects of melatonin: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Brain Behav Immun.* 2021 Mar 1;93:245–53. doi:10.1016/j.bbi.2021.01.034 PubMed PMID: 33581247.
10. Ren W, Liu G, Chen S, Yin J, Wang J, Tan B, et al. Melatonin signaling in T cells: Functions and applications. *Journal of Pineal Research.* Blackwell Publishing Ltd; 2017. doi:10.1111/jpi.12394 PubMed PMID: 28152213.
11. Vaghari-Tabari M, Moein S, Alipourian A, Qujeq D, Malakoti F, Alemi F, et al. Melatonin and inflammatory bowel disease: From basic mechanisms to clinical application. *Biochimie* [Internet]. Elsevier B.V; 2023. p. 20–36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36535545/> doi:10.1016/j.biochi.2022.12.007 PubMed PMID: 36535545.
12. Hernández-Ayala LF, Reiter RJ, Galano A. Melatonin and Related Compounds as Enzymatic Antioxidants: A Comprehensive Theoretical Study. *BIOCELL.* 2025 Jan 23;0(0):1–10. doi:10.32604/biocell.2025.071635
13. Farez MF, Mascanfroni ID, Méndez-Huergo SP, Yeste A, Murugaiyan G, Garo LP, et al. Melatonin Contributes to the Seasonality of Multiple Sclerosis Relapses. *Cell.* 2015 Sep 10;162(6):1338–52. doi:10.1016/j.cell.2015.08.025 PubMed PMID: 26359987.
14. Andersen LPH, Gögenur I, Rosenberg J, Reiter RJ. The Safety of Melatonin in Humans. *Clinical Drug Investigation* [Internet]. Springer International Publishing; 2016. p. 169–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26692007/> doi:10.1007/s40261-015-0368-5 PubMed PMID: 26692007.