



---

**Universidad de Valladolid**

**FACULTAD DE CIENCIAS**

# **Grado en Óptica y Optometría**

**MEMORIA TRABAJO FIN DE GRADO TITULADO**

**INFLUENCIA DE LA LUZ EN LOS ESTADOS DE VIGILIA  
Y EN EL TONO PUPILAR**

**Presentado por ANA MARÍA ILIE**

**Tutelado por: DR. MIGUEL J. MALDONADO LÓPEZ Y  
ALFREDO HOLGUERAS LÓPEZ**

**Tipo de TFG: Revisión**

**En Valladolid a 29 de mayo de 2021**

## ÍNDICE

ABREVIATURAS.....	3
RESUMEN.....	4
1.INTRODUCCIÓN .....	5
1.1.Marco conceptual.....	5
1.1.1.Fundamentos de la luz.....	5
1.1.2.Estructura anatómica del sistema circadiano.....	6
1.1.3.Fotorreceptores de la retina.....	7
1.1.4.Reflejo pupilar.....	8
1.1.5.Cronodisrupción.....	9
1.2.Justificación .....	9
1.3.Hipótesis .....	9
1.4.Objetivos .....	10
1.4.1.Objetivo general.....	10
1.4.2.Objetivos específicos .....	10
2. MATERIAL Y MÉTODOS .....	11
3. RESULTADOS .....	13
3.1.Resultados bibliométricos .....	13
3.2.Resultados de contenido.....	14
4. DISCUSIÓN .....	19
4.1.Discusión de resultados bibliométricos .....	19
4.2.Discusión de resultados de contenido.....	19
CONCLUSIONES.....	21
BIBLIOGRAFIA.....	22

## LISTA DE ABREVIATURAS

- **CCT:** Temperatura de color correlacionada
- **DLMO:** Inicio de la melatonina con luz tenue
- **ipGRCs:** Células ganglionares retinianas intrínsecamente fotosensibles
- **Lx:** Lux
- **NSQ:** Núcleo supraquiasmático
- **PIPR:** Respuesta de la pupila posterior a la iluminación
- **PLR:** Respuesta pupilar a la luz
- **PRC:** Curva de respuesta de fase
- **PVN:** Núcleo paraventricular del hipotálamo
- **SNC:** Sistema nervioso central

## RESUMEN

Introducción: En la actualidad, el ritmo de vida de las personas ha ido incrementando el número de horas de exposición a luz artificial, ya sea por trabajo o por cotidianidad. Esto hace que sea necesario el conocimiento de los efectos de la luz sobre el sistema humano, tanto visuales como no visuales. En esta revisión se hace hincapié en los efectos no visuales de la luz: secreción de melatonina y reflejo pupilar. Ambos parámetros tienen influencia sobre el estado de alerta y la calidad del sueño en los seres humanos. Esta influencia puede aportar beneficios en el rendimiento y en la calidad de vida de los sujetos, sin embargo, se debe tener en cuenta que una exposición a la luz inadecuada puede suponer alteraciones circadianas o, incluso, contribuir a la acentuación de ciertas patologías.

Material y métodos: Se ha realizado una revisión sistemática de artículos disponibles en MEDLINE, publicados en los últimos 20 años, en inglés o español. Se utilizó el descriptor normalizado "light exposure" AND "circadian rhythms" asociado a descriptores definitorios de cada uno de los términos a analizar ("short wavelength", "long wavelength", "melanopsin", "melatonin", "phototherapy", "human pupillary light response").

Resultados: La búsqueda por descriptor normalizado en el tiempo designado identifica 1309 artículos. Tras acotar los resultados a través de los descriptores definitorios y aplicar los criterios de exclusión e inclusión se analizaron finalmente 37 artículos.

Conclusión: Existen diferentes parámetros que condicionan los efectos de la luz en el ciclo sueño-vigilia: un aumento en la intensidad o un aumento en la duración de la exposición a la luz va a suponer un aumento en el cambio de fase circadiano. El ritmo circadiano es influido por la secreción de melatonina, además de por el reflejo pupilar. El estado de alerta se ve favorecido por la exposición a luz de longitud de onda corta, pero una exposición a esta luz en momentos inadecuados puede suponer una alteración circadiana. La fototerapia puede paliar los síntomas de las alteraciones circadianas.

## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1 Marco conceptual

#### 1.1.1 Fundamentos de la luz

Para una mejor comprensión de la influencia de la luz en la fisiología humana, es importante comprender la luz. De forma breve, la luz es radiación en un rango específico del espectro electromagnético. Se describe mejor y más completamente por su distribución espectral, que cuantifica la cantidad de energía en función de la longitud de onda (con un rango visible del espectro electromagnético que va de 380 nm a 780 nm).<sup>1</sup> A lo largo de la historia las fuentes emisoras de luz a las que estamos expuestos han ido cambiando continuamente: desde las lámparas de gas del siglo XVI a las luces LED de los años 60, cambiando en intensidad y composición espectral. Aunque la producción y comercialización de las luces LED tal y como conocemos hoy en día se dio en los años 90, los inicios de la iluminación LED se remontan a los años 60, donde cubrían únicamente el espectro rojo con una intensidad muy baja y no llegaban a cubrir las necesidades de iluminación ambiental.

La luz es necesaria para la visión, y los cambios en los niveles de luz ambiental pueden inducir una variedad de respuestas neuroendocrinas, fisiológicas y de comportamiento conocidas como respuestas no visuales, puesto que no se refiere a la mera formación de imágenes. Ejemplos de estas respuestas incluyen la supresión de la producción nocturna de melatonina pineal<sup>2</sup> y la constricción pupilar.<sup>3</sup> La luz también tiene la capacidad de restaurar la salud humana en aplicaciones clínicas como el tratamiento de la depresión invernal y determinados trastornos del sueño.<sup>4</sup> Además, la fototerapia se ha evaluado para personas sanas que experimentan problemas asociados con los desfases horarios: viajes a lugares con zonas horarias muy diferenciadas, el trabajo por turnos o los vuelos espaciales.<sup>4,5,6</sup>

En definitiva, la luz constituye una fuente de estimulación directa para el incremento de la activación y del estado de alerta en el cerebro.<sup>7</sup> Además, dificulta la capacidad para conciliar el sueño y reduce la calidad del mismo.<sup>8</sup>

Los efectos de la luz sobre el sistema circadiano, el reloj interno del cuerpo humano, se ven influenciados por una serie de factores:

- La composición espectral, ya que no afectan de la misma forma todas las longitudes de onda. La luz a la que el sistema circadiano es especialmente sensible es la comprendida entre 460 y 480 nm.<sup>7,9</sup>
- Intensidad de la luz: cuanto mayor es la intensidad, mayor es el efecto.<sup>10</sup>
- El momento de la exposición a la luz, ya que es más perjudicial exponerse a un estímulo luminoso durante la noche que durante el día.<sup>7</sup>
- La duración de la exposición: la exposición a diferentes duraciones de luz brillante restablece el marcapasos circadiano de una manera no lineal y dependiente de la dosis.<sup>11,12</sup>

### 1.1.2. Estructura anatómica del sistema circadiano

El sistema circadiano humano tiene como objetivo principal la generación de los ciclos diurno/nocturno y su respectiva sincronización con el medio. La composición de este sistema consta de una red de estructuras organizadas jerárquicamente con el fin de sincronizar los procesos corporales con la fase circadiana:<sup>13</sup>

- Un oscilador central o reloj central, localizado a nivel hipotalámico en el núcleo supraquiasmático (NSQ).
- Los osciladores periféricos o relojes periféricos, distribuidos por todos los órganos del cuerpo (riñones, músculos, corazón, aparato digestivo, etc..) y que están regulados a su vez por el oscilador central.
- Las vías de entrada, que transmiten información sobre el medio ambiente y el cuerpo al sistema nervioso central (SNC). Los encargados de esto son los sincronizadores o *zeitgeber*, que son señales ambientales que sirven para sincronizar el reloj hipotalámico. El sincronizador (*zeitgeber*) más potente para los ritmos circadianos en los seres humanos es la luz o el ciclo luz-oscuridad, aunque también hay otros factores ambientales como las horas de la comida, la actividad física y la interacción social que juegan un papel importante en la sincronización del sistema circadiano.
- Las vías de salida, respuestas que transmiten la información temporal al resto de relojes periféricos.

Gracias a los primeros estudios científicos<sup>14</sup> realizados en voluntarios en aislamiento total, en ausencia de cualquier señal ambiental, se pudo confirmar que, aunque no sepamos qué hora es ni tengamos referencias temporales sobre la noche y el día, nuestro cuerpo, de manera innata, marca un ritmo de unas 24 horas. En ausencia de cualquier estímulo ambiental la periodicidad del día es algo superior a 24 horas, es decir, en los seres humanos el reloj interno no es exactamente de 24 horas, sino que es ligeramente superior.<sup>15</sup> Es por esto por lo que las señales externas son muy importantes para poner a punto el reloj interno y mantener el ciclo de 24 horas. Para un correcto funcionamiento del sistema circadiano el reloj interno debe ponerse en hora cada día.

Uno de los ejemplos más destacados de un patrón de comportamiento circadiano es el ciclo de sueño-vigilia humano, es decir, períodos de somnolencia durante la noche y activación durante el día. Este ciclo es el resultado de la interacción entre dos factores: el impulso circadiano para la vigilia y el proceso homeostático del sueño. La interacción entre este proceso circadiano, encargado de impulsar la activación necesaria para realizar actividades, y el proceso homeostático, encargado de la recuperación del desgaste durante las horas de vigilia, se ha conceptualizado en el conocido como “modelo de sueño de dos procesos”.<sup>16</sup> Existen dos modelos de proceso en la regulación del sueño. Por un lado, el proceso homeostático lo marca la adenosina. Por otro lado, el proceso circadiano lo marca la luz ambiental y su influencia sobre nuestro NSQ.

### 1.1.3. Fotorreceptores de la retina

En los seres humanos, los efectos conocidos de la luz sobre el ritmo circadiano y el sueño están todos, sin excepción, mediados por la retina. Durante casi un siglo se pensó que los únicos fotorreceptores en la retina eran los conos y los bastones. Los conos son menos sensibles a la luz y cuentan con diferentes espectros de absorción que se clasifican de acuerdo con el pico de sensibilidad de la longitud de onda de sus respectivos fotopigmentos, por lo que comúnmente se denominan cortos (S, 420 nm), medianos (M, 533 nm) y largos (L, 562 nm). En combinación (conos L-M-S) son responsables de la percepción del color. Los bastones son las células principalmente responsables de la visión nocturna en blanco y negro. (Figura 1)

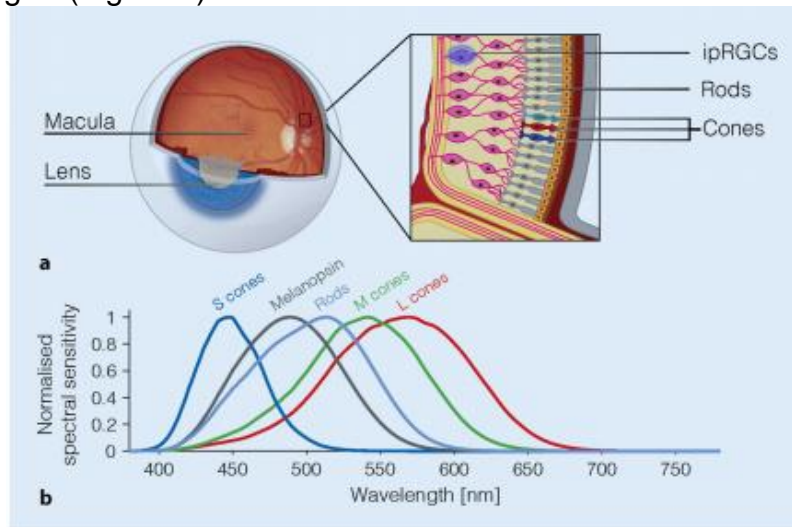


Figura 1. Descripción general de los fotorreceptores de retina. a. Vista esquemática del ojo con la retina que contiene conos (cones), bastones (rods) y las células ganglionares de la retina intrínsecamente fotosensibles (ipRGCs) que expresan el fotopigmento melanopsina. b. Sensibilidad espectral de los fotorreceptores en el ojo humano.<sup>1</sup>

El descubrimiento de las células ganglionares retinianas intrínsecamente fotosensibles (ipGRCs)<sup>17</sup> supuso una revolución en el campo de la cronobiología para solventar las lagunas sobre los fenómenos no relacionados con la visión como el reajuste del ciclo circadiano, la contracción pupilar, la inhibición de la secreción de melatonina, la activación selectiva de áreas en el cerebro y la generación de un estado de alerta.<sup>18</sup> Este descubrimiento vino motivado por varios grupos científicos que observaron cómo humanos ciegos aún podían alinear su ritmo de sueño/vigilia con el ciclo solar y, al moverse a diferentes zonas horarias, podían adaptar sus ritmos circadianos al nuevo entorno.<sup>19,20</sup> La clave de todo reside en la melanopsina,<sup>21</sup> un fotopigmento de baja resolución encargado de detectar intensidades y transmitirlas por el nervio óptico hasta llegar al hipotálamo al nivel del NSQ y éste, a su vez, indicar a la glándula pineal si tiene que sintetizar melatonina.<sup>17,22</sup> Existe una evidencia creciente de la participación de bastones y conos en estas respuestas,<sup>23,24</sup> pero un análisis de dichas investigaciones excedería los límites de investigación de esta revisión. Estas ipCRGs son, además, unas de las encargadas de modular la respuesta de la pupila a los estímulos luminosos. En concreto, son las responsables de regular la respuesta pupilar sostenida a lo largo del tiempo.<sup>25</sup>

El SNC dirige numerosas funciones rítmicas a través de una serie de vías de salida neuronal hacia los núcleos y estructuras hipotalámicos y talámicos. Entre estos, el núcleo paraventricular del hipotálamo (PVN) es la primera estación de relevo hacia la glándula pineal. Esta vía neuronal se extiende aún más, a través de la columna intermediolateral del cordón torácico superior hasta el ganglio cervical superior, desde el cual las fibras simpáticas posganglionares inervan la glándula pineal y controlan la síntesis de melatonina.<sup>26</sup> Como tal, una cierta entrada de señal de luz en las ipGRCs propugna una entrada combinada para la secreción de melatonina y la respuesta pupilar inducida por la luz, lo que implica la relevancia de ambas salidas.<sup>27</sup> (Figura 2).

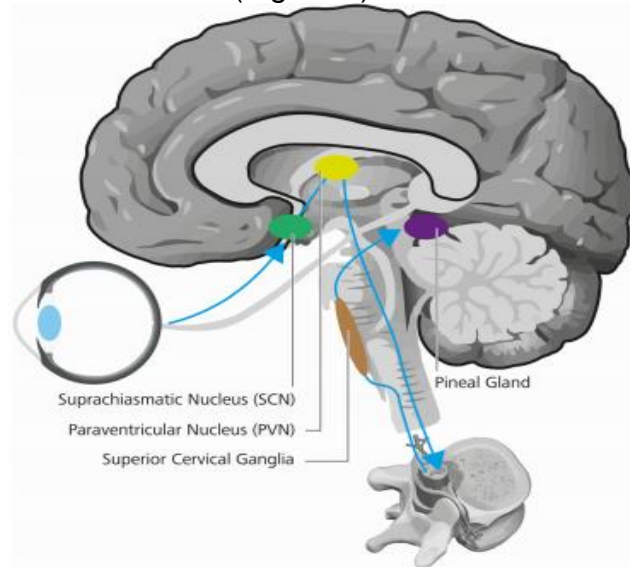


Figura 2. Transducción de señales de información circadiana. Una señal inducida por melanopsina de las ipGRCs se transmite a través del tracto retino-hipotalámico (azul) a las neuronas del marcapasos hipotalámico en el núcleo supraquiasmático (verde). La información circadiana se transmite más abajo a través del núcleo paraventricular (amarillo), la columna de células intermediolateral en la sustancia gris vertebral, el ganglio cervical superior (marrón) a la glándula pineal (púrpura), que es responsable de la secreción de melatonina.<sup>28</sup>

Se sabe que la versión de la luz que reciben los fotorreceptores está alterada en relación a la que llega a la superficie frontal del ojo, es decir, a la córnea. Esto se debe a que el mismo ojo contiene filtros: el pigmento macular, que está presente en la fóvea, pero desciende su proporción en la retina periférica y los medios oculares, incluyendo el cristalino.

Todos ellos se encargan de filtrar la luz de longitud de onda corta, dentro del espectro azul. Este filtro natural de "bloqueo del azul" aumenta su densidad con la edad y conlleva un descenso en la cantidad de luz de longitud de onda corta que llega a la retina.<sup>1</sup>

#### 1.1.4 Reflejo pupilar

Un estímulo de luz desencadena una constricción pupilar a alta velocidad hasta que la pupila alcanza un tamaño mínimo (amplitud de constricción máxima). Seguidamente se da una redilatación pupilar a un estado más sostenido de constricción parcial de la pupila, que continúa hasta el final del estímulo lumínico.<sup>25</sup> Se sabe que la primera parte del reflejo (constricción pupilar transitoria) está mediada por los fotorreceptores de la parte externa de la retina



(conos y bastones), mientras que la respuesta pupilar posterior a la iluminación (constricción pupilar sostenida y persistente) esta mediada por la respuesta intrínseca mediada por melanopsina.<sup>29</sup> La pupilometría<sup>30-32</sup> es una técnica adecuada, no solo para evaluar la integridad de las vías de luz visual, sino también para predecir el estado del sistema circadiano de las personas.

### 1.1.5. Cronodisrupción

La cronodisrupción es la desincronización entre los ritmos internos y los ciclos ambientales externos de 24 horas. Se pueden ocasionar por fallos en:

- Los sincronizadores (vías de entrada) debido a un déficit de luz diurna, exceso luz nocturna, cambios en los horarios de las comidas...
- En el oscilador central (NSQ) a consecuencia de una estimulación inesperada por fuentes de luz artificial.
- En las vías de salida por fallos en la secreción de melatonina, que es una de las hormonas que comunican el reloj central con los relojes periféricos.

La principal consecuencia de esta cronodisrupción es el agravamiento de enfermedades y el aumento del riesgo de padecerlas. Se ha demostrado que el trabajo a turnos rotados o nocturnos durante periodos superiores a 20 años es un posible factor carcinogénico.<sup>4</sup>

Una solución a esta cronodisrupción es la fototerapia cuyo mecanismo de acción en la activación de las ipRGCs para suprimir la síntesis de melatonina durante el día y la liberación de la glándula pineal. Es un tratamiento no farmacológico que consiste en, a través de una pantalla, ver luz artificial para alterar los ritmos circadianos.<sup>33</sup>

## 1.2 Justificación

Es conocido que la luz, además de influenciar la visión, tiene repercusiones no visuales. Los efectos visuales de la luz son bien conocidos; sin embargo, los no visuales aún se están investigando, especialmente a raíz del descubrimiento de las células ipRGCs. Por ello, creemos necesaria una recopilación y análisis de los conocimientos científicos publicados hasta el momento sobre los efectos no visuales de la luz, especialmente en el tono pupilar -responsable de la cantidad de luz que penetrará en el ojo y llegará al sistema nervioso a través de la retina- y cómo afectará esta luz a los estados de vigilia. También resulta necesario buscar evidencias que adviertan sobre los efectos de la luz a corto y largo plazo para la salud visual y el bienestar general.

## 1.3 Hipótesis

El conocimiento de los efectos de la luz sobre el sistema circadiano, así como su actuación sobre la musculatura pupilar tiene una evidencia científica que se encuentra en incremento con el paso de los años. La revisión que nos concierne permite, a base de datos empíricos y contraste de conocimientos previos aportar a la comunidad científica una recopilación de información que intente probar esta hipótesis.

## **1.4. Objetivos**

### 1.4.1. Objetivo general

El objetivo general de este trabajo es realizar una revisión actual bibliográfica acerca de la influencia de la luz en los estados de vigilia y en el tono pupilar.

### 1.4.2. Objetivos específicos

1. Comparar los efectos de la exposición a la luz de diferentes longitudes de onda e intensidades sobre el sistema circadiano.
2. Analizar la relación de la melanopsina y la melatonina con la regulación del ritmo circadiano.
3. Conocer la efectividad de la fototerapia en los trastornos del sistema circadiano (cronodisrupción) en grupos vulnerables.
4. Sintetizar los efectos de la luz en los reflejos pupilares.

## 1. MATERIAL Y MÉTODOS

Este trabajo se basa en una búsqueda bibliográfica sistemática de artículos de investigación científica revisados por pares dedicados a la influencia de la luz en los estados de vigilia y en el tono pupilar. También se consultaron libros y revistas científicas sobre el tema que concierne en esta investigación.

Para cubrir todos los estudios potencialmente relevantes en las disciplinas de iluminación y salud humana se utilizó como principal motor de búsqueda PubMed, que alberga los contenidos de la base de datos de MEDLINE.

La búsqueda de literatura se realizó utilizando una organización conceptual, dividiendo la búsqueda en ciertos términos. Para la búsqueda de las palabras clave de la investigación se tuvo en cuenta el objetivo principal de la misma: conocer cómo influye la luz en el tono pupilar y en los ciclos de vigilia, incluida la supresión y el cambio de fase de la secreción de melatonina y los impactos en la salud. A partir de ahí se relacionaron términos en base a esa idea central. Los criterios que se tuvieron en cuenta buscan abordar el campo de investigación de la forma más amplia posible. Estas palabras clave abarcan diferentes ámbitos de estudio como la oftalmología, la bioquímica, la histología, la óptica o la física. La búsqueda se diseñó para centrarse en tres conceptos principales: luz, ritmo circadiano y tono pupilar. Por lo tanto, los términos de búsqueda que se eligieron fueron en relación a:

- La luz: “light”, “wavelength”, “short wave-length light”, “long wave-length light”, “phase-shifting”, “light intensity”, “color/colour temperature”, “phototherapy”, “phase shift”, “phase delay”, “polychromatic light”, “monocromatic light”, “light at night”, “light exposure”.  
Los términos de búsqueda no incluyeron solo “light” debido a su ambigüedad y uso frecuente en modismos y frases.
- El ritmo circadiano: “circadian”, “melatonin”, “sleep”, “alertness”, “melanopsin”, “ipRGCs”, “biological rhythm”, “nonvisual effect”, “melatonin suppression”, “mood”, “circadian rhythms sleep disorder”, “chronodisruption”, “sleep”, “photoreceptors”, “daytime”, “shift work”.
- El tono pupilar: “pupil light reflex”, “pupillary light”, “human pupillary light response”, “pupil diameter”, “pupillary reflex”, “pupillometry”.

Todos los términos mencionados anteriormente fueron combinados en la búsqueda para una mayor precisión en relación con la revisión. Los términos se buscaron en títulos, resúmenes y palabras clave de los artículos. Todas ellas se utilizaron tanto en su traducción al castellano como en inglés, aunque la búsqueda fue mayoritariamente en inglés.

Debido a la gran cantidad de estudios y su variedad en calidad, métodos de investigación y detalles de exposición, se determinaron criterios de inclusión y exclusión para seleccionar los artículos más adecuados para un análisis más detallado.

Criterios de inclusión:

- El límite de las fechas de publicación de los diferentes estudios científicos o de los libros, revistas y tesis empleadas se estableció en un período no superior a los 10 últimos años.

- Se seleccionaron únicamente los estudios realizados en seres humanos.
- Evaluación previa de la salud física y mental de los candidatos a participar en la investigación.
- Inclusión de un mínimo de 10 sujetos de prueba.
- Descripción de las características espectrales de exposición a la luz y nivel de exposición indicado en iluminancia, irradiancia y/o densidad de fotones.

Criterios de exclusión:

- Estudios cuya fecha de publicación exceda los 10 últimos años.
- Estudios realizados en animales.
- Los estudios donde el nivel de luz se evaluó únicamente de manera subjetiva, no se midió de manera objetiva.
- Artículos escritos en cualquier otro idioma que no sea inglés o español.

Con el objetivo de elaborar una investigación de calidad se tuvo que hacer un cribado exhaustivo de los artículos encontrados. Para ello se realizó una lectura crítica en la que se advirtió relación con la investigación en el momento de lectura del título y el resumen del artículo científico. La clasificación de los artículos seleccionados atendió a un criterio de categorización en niveles de evidencia.

## 2. RESULTADOS

### 3.1. Resultados bibliométricos

Se llevo a cabo una búsqueda inicial general con la combinación de los términos “light exposure AND circadian rhythms”. La búsqueda de artículos arrojó un total de 1309 artículos originales en el período de tiempo de 2011 a 2021. Hubo un pico de publicaciones relacionadas con esta temática entre los años 2018-2020. Para hacer un cribado más exhaustivo y con el fin de descartar artículos banales para la revisión se precisan las combinaciones de término que arrojan evidencia para los objetivos planteados en esta revisión:

#### 3.1.1. “short wavelength” AND “long wavelength” AND “circadian”

- Totalidad de publicaciones encontradas en la búsqueda: 37 artículos.
- Publicaciones seleccionadas tras aplicar criterios de inclusión/exclusión: 8 artículos. Respecto al diseño de los artículos científicos seleccionados hubo 0 revisiones y 8 ensayos clínicos de los cuales 4 fueron de nivel III de evidencia científica, 3 fueron de nivel I de evidencia científica y 1 fue de nivel II de evidencia científica.

#### 3.1.2. “Light exposure” AND “melanopsin” AND “melatonin”

- Totalidad de publicaciones encontradas en la búsqueda: 39 artículos.
- Publicaciones seleccionadas tras aplicar criterios de inclusión/exclusión: 12 artículos. Respecto al diseño de los artículos científicos seleccionados hubo 4 revisiones y 8 ensayos clínicos de los cuales 6 fueron de nivel III de evidencia científica, 1 fue de nivel I de evidencia científica y 1 fue de nivel II de evidencia científica.

#### 3.1.3. “Light exposure” AND “circadian rhythms” AND “phototherapy” AND (“shift work” OR “jet lag”)

- Totalidad de publicaciones encontradas en la búsqueda: 19 artículos.
- Publicaciones seleccionadas tras aplicar criterios de inclusión/exclusión: 10 artículos. Respecto al diseño de los artículos científicos seleccionados hubo 5 revisiones y 5 ensayos clínicos de los cuales 2 fueron de nivel III de evidencia científica y 3 fue de nivel Ib de evidencia científica.

#### 3.1.4. “Light exposure” AND “circadian rhythms” AND “human pupillary light response”

- Totalidad de publicaciones encontradas en la búsqueda: 15 artículos.
- Publicaciones seleccionadas tras aplicar criterios de inclusión/exclusión: 7 artículos. Respecto al diseño de los artículos científicos seleccionados hubo 0 revisiones y 7 ensayos clínicos de los cuales 7 fueron de nivel III de evidencia científica.

En todos los artículos seleccionados se obtuvo el consentimiento informado previo de los participantes o de sus representantes legales y el procedimiento fue aprobado por el comité de ética.

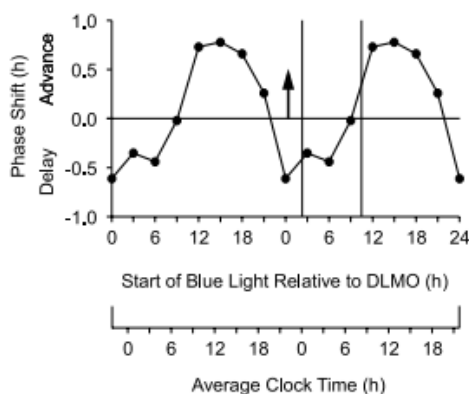
### 3.2. Resultados de contenido

#### 3.2.1. ¿Qué diferencias existen entre los efectos de la exposición a la luz de diferentes longitudes de onda e intensidad sobre el sistema circadiano?

Para un análisis más objetivo, todos los ensayos clínicos que han sido objeto de estudio en esta revisión coinciden en la monitorización de la salud circadiana de los sujetos. Se utilizan diferentes parámetros medidos con distintos mecanismos:

- Los ciclos de actividad/reposo, monitorizada con la actigrafía: colocación de un pulsómetro en la muñeca de la mano no dominante que mide pulsaciones por minuto.
- La temperatura periférica, monitorizada con un sensor en la muñeca. Este parámetro se basa en la alternancia vasodilatación (parasimpático)/ vasoconstricción (simpática). Durante el día hay una disminución de la temperatura periférica debida a una mayor actividad simpática diurna, sin embargo, durante la noche la actividad del parasimpático aumenta por lo que la temperatura periférica desciende.
- La melatonina: medida tanto por vía sanguínea, salival y/o de orina.

La sincronización del reloj circadiano se ve modificada por la luz de acuerdo a una curva de respuesta de fase (PRC, por sus siglas en inglés). El uso de las PRC es efectivo para describir cómo se consigue el arrastre circadiano a través de las longitudes de onda de potencia circadiana.<sup>34</sup> Esta PRC siempre ha estado expresada en relación a la exposición a largas horas de luz blanca brillante, pero hace poco se ha generado una PRC de luz azul con la que se pretende combatir la desalineación circadiana (Figura 3).<sup>35</sup> La PRC azul deja ver que el momento óptimo para lograr un retraso de la fase del sueño es antes de acostarse y durante la noche y, además, que el momento óptimo para lograr un adelanto de fase del sueño es la exposición a la luz por la mañana o por la tarde.



- Figura 3. Curva de respuesta de fase a un estímulo de luz azul intermitente.<sup>35</sup>

La luz artificial se puede dividir en dos aspectos, la longitud de onda y la intensidad. Ambos aspectos influyen en el sueño, la regulación biológica y los resultados funcionales relacionados, aunque no con la misma magnitud. La longitud de onda tiene una mayor influencia que la intensidad de la luz en el sueño y la regulación del ciclo de sueño/vigilia.<sup>36</sup> En un estudio se contradice esto al no encontrarse ninguna interacción entre la longitud de onda y la

intensidad en ninguna de las principales medidas de resultado, fisiológicas o conductuales.<sup>36</sup> Por otro lado, existe una fuerte evidencia de que la exposición a diferentes duraciones de luz brillante restablece el marcapasos circadiano de una manera no lineal y dependiente de la dosis. Se demuestra que las exposiciones breves a la luz brillante son más eficientes para cambiar la fase del sueño, suprimir la melatonina e inducir el estado de alerta que las exposiciones más prolongadas.<sup>35</sup> No obstante, se confirma que es más eficaz aumentar la duración de la exposición que aumentar su intensidad para cambiar la fase del sueño del reloj circadiano.<sup>36</sup>

Se debe tener en cuenta que la hora de exposición a la luz afecta los posibles efectos sobre el estado de alerta. Bien conocidos y estudiados son los efectos de la exposición a luz durante la noche sobre el estado de alerta, pero se precisan también estudios que expliquen el funcionamiento del estado de alerta en otras condiciones horarias. Así lo hicieron Levent Sahin et al.<sup>37</sup> que observaron cómo la exposición a la luz, tanto de longitud de onda corta como de longitud de onda larga por la tarde aumenta, de manera objetiva, el estado de alerta. Se ha visto que la luz de longitud de onda larga ( $\lambda$  máx. = 630 nm) afecta de manera positiva al estado de alerta tanto durante las horas de día como durante la noche y que, además, es un estímulo más potente para modular las actividades cerebrales asociadas con el estado de alerta durante el día que la luz de longitud de onda corta ( $\lambda$  máx. = 470 nm). Se confirma que la exposición nocturna a luz de longitud de onda corta disminuye la calidad del sueño y los niveles de melatonina como resultado del incremento de estimulación nocturna de las ipGRCs.<sup>38-40</sup> Una posible solución es el uso de lentes de bloqueo de la luz azul después de la puesta del sol para ayudar a regular los patrones de sueño, mejorar la duración del sueño y ayudar a regular el ritmo circadiano al combatir la abundancia de exposición a la luz azul por la noche.<sup>39</sup> Sin embargo, en otros estudios<sup>40</sup> encontramos que la reducción prolongada y sustancial de luz azul provoca un empeoramiento del rendimiento en tareas de atención sostenida y memoria visuoespacial, además, no se observaron efectos sobre los parámetros del sueño.

Se ha dejado entrever la posible intervención de otros fotorreceptores además de las ipRGCs en los efectos de alerta inducidos por la luz, ya que las ipRGCs son máximamente sensibles a longitudes de onda corta (aproximadamente 480 nm) y muy insensibles a la luz de longitud de onda larga (aproximadamente 630 nm), como la utilizada en el estudio que arroja esta hipótesis.<sup>41</sup>

### 3.2.2. ¿Qué papel desempeñan la melanopsina y la melatonina en la regulación del ritmo circadiano?

El recorrido de síntesis y liberación de la melatonina como neurohormona necesita la interacción de un estímulo lumínico con la retina, más concretamente, con las ipGRCs. Estas células expresan un ftopigmento denominado melanopsina que se activa directamente por la interacción con la luz, y que tiene una sensibilidad máxima a longitudes de onda corta.<sup>41,42</sup> Se planteó recientemente que la síntesis de melatonina no es únicamente función de la

glándula pineal, sino que también se sintetiza en el ojo (fotorreceptores y cuerpo ciliar), aunque en mucha menor medida.<sup>32</sup>

Se ha descrito que la melatonina experimenta un aumento brusco en su secreción de una a tres horas antes de acostarse, fenómeno conocido como inicio de la melatonina con luz tenue (DLMO, por sus siglas en inglés) y se inicia como respuesta a una luz tenue. Este parámetro es muy utilizado como marcador de fase circadiana no invasivo y fiable en investigación para la medida de secreción de melatonina. De igual manera, como respuesta al inicio de la luz se da una fuerte caída de la secreción de melatonina.<sup>32</sup> (Figura. 4). Muchos son los estudios que investigan los efectos de luz sobre la secreción de melatonina con los ojos abiertos, pero abandonan la posibilidad de medir el mismo parámetro con los ojos cerrados. Mariana Figueiro et al.<sup>43</sup> administró a través de los párpados cerrados luz específica para cada individuo concluyendo que esto llevaba a una supresión de melatonina y el cambio de fase DLMO y puede usarse para tratar trastornos circadianos del sueño.<sup>43</sup>

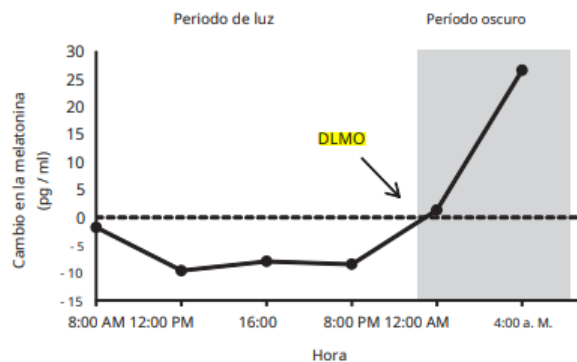


Figura 4. Medición del nivel de melatonina mediante muestras de saliva cada cuatro horas durante 24 horas en un sujeto representativo. El DLMO (inicio de la melatonina con luz tenue) se indica con una flecha.<sup>32</sup>

Bien conocido es el ciclo de secreción y supresión de la secreción que experimenta la melatonina en relación al ciclo luz-oscuridad. El ritmo circadiano se ve reflejado por la secreción de melatonina; la luz del sol suprime su secreción durante el día, mientras que la oscuridad activa su secreción durante la noche. Debemos tener en cuenta las diferencias individuales a la hora de considerar la relación entre la iluminación nocturna y la secreción de melatonina.<sup>29</sup>

Se ha demostrado una correlación entre la intensidad y duración de la luz policromática y la supresión nocturna de melatonina en varios artículos.<sup>28,39</sup> Wahl Siegfried et al.<sup>28</sup> concluyeron como suficiente 1 hora de exposición de 1000 luxes (lx) por la noche para reducir los niveles de melatonina a un promedio diurno. Santhi Nayantara et al.<sup>41</sup> concluyeron que el aumento de la duración de la exposición a la luz de 30 a 120 minutos aumenta la supresión de melatonina en seres humanos. Adicionalmente, existe la posibilidad de producir impactos en la supresión de melatonina muy diferentes con espectros que tienen las características visuales similares -en términos de iluminancia, temperatura de color correlacionada (CCT) y apariencia-.<sup>44</sup> En otro estudio que se realizó no se advierten diferencias significativas en los niveles de supresión de melatonina por el cambio en la fuente de luz, concretamente, entre luz cian y luz blanca.<sup>45</sup>



También se ha demostrado correlación entre el envejecimiento y la transmisión de luz de longitud de onda corta (relacionada a su vez con una menor secreción de melatonina). A medida que avanza la edad, se reduce la transmisión de luz azul.<sup>40</sup>

Como avance científico, se ha evidenciado recientemente que las condiciones binoculares de visualización suponen una mayor supresión de melatonina que las condiciones monoculares de visualización.<sup>46</sup>

3.2.3. ¿Qué resultados arroja la fototerapia como posible solución a los trastornos del sistema circadiano en grupos vulnerables?

El objetivo general de esta terapia es aumentar el fotoperiodo, disminuir la melatonina diurna y aumentar la melatonina nocturna, consiguiendo así una mejor calidad del sueño.<sup>32</sup> Es importante tener en cuenta el momento óptimo de la terapia, por ejemplo, en el desfase horario. Este momento óptimo va a depender de la dirección de viaje, hacia el este o el oeste, y el número de zonas horarias cruzadas; para viajar hacia el este, el reloj circadiano debe avanzar en fase y viceversa.<sup>32</sup>

La garantía de un sueño ininterrumpido de buena calidad y duración viene dada por una interacción sinérgica entre los procesos circadianos y homeostáticos. Estos patrones de ritmos de sueño/vigilia se ven alterados después de los turnos nocturnos y en el desfase horario. En el tipo de trabajos por turnos es necesario llevar a cabo una readaptación a un ritmo circadiano orientado al día. Se ha detectado que la fototerapia es más efectiva en las primeras noches dentro de los turnos consecutivos para intentar reducir la somnolencia y aumentar el estado de alerta.<sup>47</sup> Además, se muestran resultados efectivos en un grupo de enfermeras de turno nocturno con insomnio. En este grupo se consiguió una mejora de sus problemas mediante una mayor intensidad y una exposición más corta a la luz brillante antes del trabajo o en un descanso durante la primera mitad del trabajo combinada con un procedimiento de oscuridad durante el día.<sup>48</sup>

Se confirman datos cuantitativos que exponen un avance de fase circadiana de alrededor de 2 horas acompañado de grandes reducciones en las calificaciones subjetivas de la depresión y el estrés. Se ha demostrado también la eficacia de tratamientos combinados de exposición a la luz brillante, cambios en los horarios del sueño y ramelteón sobre las variables del sueño después de 12 horas de transición.<sup>49</sup> Además, se demuestra la existencia de una separación funcional de las vías de fotorrecepción visual y circadiana debido a que se detectó que las personas ciegas se quejaban de un trastorno del sueño-vigilia con síntomas cíclicos, lo que explica que los trastornos del sistema visual no siempre obstaculizan los efectos circadianos de la luz.<sup>26</sup>

Es conocido el restablecimiento del reloj circadiano central humano mediante la exposición a la luz brillante por la noche, pero el comportamiento de relojes periféricos es más desconocido. Marc Cuesta et al.<sup>50</sup> demostraron que en un programa orientado a la noche, los componentes moleculares del reloj periférico humano pueden reiniciarse rápidamente mediante la exposición a luz brillante

con una dirección y magnitud comparables a las de los marcadores controlados por el reloj central.<sup>51</sup> Lo que se suma a la evidencia que confirma que la fototerapia se puede utilizar para contrarrestar los efectos nocivos del trabajo por turnos o del *jet lag*, ya que permite un ajuste más completo y rápido de diferentes partes del sistema circadiano.<sup>51</sup>

Cabe mencionar que también existe un “desfase horario social” comparable al desfase horario que viene dado por la diferencia en el ritmo de vida de las personas entre la semana laboral y el fin de semana.<sup>50</sup>

#### 3.2.4. ¿Cómo influye el ciclo luz-oscuridad en los reflejos pupilares?

Otro de los efectos no visuales de la luz es la respuesta pupilar (PLR, por sus siglas en inglés), considerado un marcador fisiológico no invasivo. La PLR depende del lux melanópico/irradiancia melanópica de una manera sensible a la dosis. Dado que muchas personas viven en una oscuridad biológica (iluminación baja durante el día) optimizar el espectro de luz podría ser importante para mejorar el estado de alerta durante el día. Se ha demostrado que aumentar la exposición a la luz a niveles de luz brillante de más de 1000 lx no necesariamente reduce la somnolencia durante el día.<sup>52</sup> Se concluye que la PLR constituye, bajo ciertas condiciones de luz, una posible herramienta para examinar tanto los efectos de diferentes fuentes de luz en el marcapasos del SNC como la integridad y el estado funcional de esta vía de entrada al reloj central del SNC y su relación con el estado del sistema circadiano.<sup>31</sup>

La dinámica de la PLR puede verse influenciada por la intensidad, duración y composición espectral de la luz. Existe una relación entre la respuesta pupilar global y el estado del sistema circadiano debido a la vía común entre la PLR y el arrastre circadiano. Una técnica adecuada para predecir el estado del sistema circadiano en este caso es la pupilometría. Esta técnica también tiene aplicaciones clínicas como la de evaluar la eficacia potencial de la fototerapia, por lo que, no solo sirve para evaluar la integridad de las vías de luz visual, sino que también sirve para predecir el estado del sistema circadiano en personas en condiciones de vida cotidiana.<sup>30-32</sup>

En comparación con la medición de la supresión de melatonina, la pupilometría es mucho más fácil de realizar y podría ser menos costosa.<sup>32</sup> Existe una correlación entre una constricción pupilar marcada y el periodo de descanso (disminución de la actividad motora). Y, por contra, una dilatación pupilar está relacionada con una menor latencia del inicio del sueño (aumento de la actividad motora).<sup>31</sup> La modificación relacionada con la edad en el impacto de la luz sobre la constricción pupilar en estado estable no está suficientemente demostrada. Por el contrario, existe una gran evidencia de que la constricción de la pupila en estado estable es mayor con la exposición a la luz de longitud de onda corta que a la luz de longitud de onda larga, independientemente de la edad.<sup>52</sup> Además, se observaron mayores disminuciones relacionadas con la edad en el tamaño de la pupila con niveles de irradiancia más bajos en comparación con los más altos.<sup>52</sup>

## 4. DISCUSION

### 4.1. Discusión de los resultados bibliométricos

El resultado de la búsqueda bibliográfica inicial fue extenso. El motivo principal se debe a que los términos utilizados inicialmente engloban varios campos de investigación de los cuáles solo algunos albergan relación con la revisión.

Se advirtió un pico en la temática entre los años 2018-2020, probablemente como resultado de la preocupación cada vez más creciente por los riesgos sobre la salud que puede suponer la exposición a la luz. Esta preocupación viene dada porque la vida humana ha cambiado a lo largo de la historia la dominancia de la exposición a luz natural por dominancia de la exposición a luz artificial debido al ritmo de vida actual.

### 4.2. Discusión de los resultados de contenido

Todos los artículos de esta revisión exponen que la longitud de onda corta tiene mayores efectos sobre el estado de alerta que la longitud de onda larga. Esto se debe al propio mecanismo de acción de la entrada de luz, ya que se basa en la activación de la melanopsina, cuyo rango de mayor sensibilidad se encuentra en el rango de longitud de onda corta. Asimismo, debemos tener en cuenta que el proceso natural de las variables cognitivas y físicas que demandan una alta tasa metabólica y altos requerimientos energéticos tienden a alcanzar su punto máximo en las horas diurnas, mientras que los mecanismos de reparación, consolidación y crecimiento tienden a alcanzar su punto máximo durante la noche.<sup>53</sup> Por ende, una estimulación de longitud de onda corta en horas nocturnas estimulará la represión de esas variables cognitivas nocturnas naturales e incrementará el estado de alerta y viceversa. Aunque a priori se pensará que la intensidad era un factor determinante en los efectos de la luz sobre el sistema circadiano se ha visto que la intensidad no influye significativamente, seguramente por la existencia de vías neuronales independientes responsables del procesamiento de la longitud de onda frente a intensidad de la entrada de luz.<sup>32</sup>

La relación que se plantea entre el envejecimiento y una menor supresión de melatonina se explica por una menor transmisión de luz de longitud de onda corta a la retina debido al recorrido que la luz realiza a través de los medios oculares deteriorados. Se debe tener en cuenta que la mayor parte de los estudios revisados han sido sujetos a condiciones controladas en un laboratorio y por tanto distan un poco de las condiciones naturales a las que los seres humanos estamos expuestos en la vida diaria. Es por esto que, este campo de investigación requiere de investigaciones futuras en ambientes naturales y bajo protocolos horarios que abarquen las 24 horas del día. Los datos aportados en los artículos construyen una vía de futuro para el desarrollo de una iluminación artificial que disminuya los efectos disruptivos que pueda provocar en los seres humanos.

La efectividad de la fototerapia que registra numerosos resultados cuantitativos puede deberse al fácil acceso y manejo de esta técnica, ya que no supone mucha aparatología y, además, a un acceso económico asequible para la población occidental. Se ha visto que aumenta su efectividad en combinación de intensidad, duración y momento de la exposición seguramente por una estimulación más eficiente en la secreción de melatonina que a su vez también es dependiente de estos parámetros. También se sabe que los retrasos de fase circadianos son más fáciles de promover que los avances de fase, esto puede deberse a que la periodicidad es un poco superior de las 24 horas y esto hace que se retrase ligeramente el ritmo circadiano cada día.<sup>53</sup>

La relación que existe entre el sistema circadiano y el reflejo pupilar podría ser consecuencia de la influencia del SNC sobre el tono parasimpático, es decir, una mayor activación del tono parasimpático aumentaría la constricción de la pupila (disminuye su tamaño). Esta mayor activación del tono parasimpático va a promover el estado de relajación del organismo, es decir, favorecerá el sueño. A su vez, la involucración del control tónico y simpático en la dilatación de la pupila explicaría la no diferencia en la constricción de la pupila sostenida en el tiempo entre jóvenes y ancianos ya que los mecanismos compensatorios pueden permitir una PLR sostenida en el tiempo normal a pesar de la disminución relacionada con la edad en la cantidad de luz que llega a la retina. Esta teoría es aplicable para el desarrollo de una mayor sensibilidad a la luz con la edad para compensar la exposición crónica a niveles más bajos de luz debido a la opacificación del cristalino.

## CONCLUSIONES

1. Las longitudes de onda corta son más eficaces que las longitudes de onda larga para promover el estado de alerta durante el día o en condiciones nocturnas que requieran de este estado, pero también suponen un peligro para la alteración circadiana si se exponen en momentos inadecuados. El aumento de intensidad y duración de la exposición a la luz supone un aumento en el cambio de fase circadiano.
2. La secreción de melatonina está sujeta a la activación de la melanopsina. El ritmo circadiano se ve reflejado por la secreción de melatonina; la luz del sol suprime su secreción durante el día, mientras que la oscuridad activa su secreción durante la noche.
3. La fototerapia se considera una técnica simple, práctica, económica y no farmacológica para el tratamiento de los trastornos del ritmo circadiano en personas vulnerables como el trabajo por turnos y el desfase horario.
4. La respuesta pupilar a la luz se considera un marcador fisiológico no invasivo que ayuda a identificar alteraciones circadianas.

**BIBLIOGRAFÍA**

- (1) Blume C, Garbazza C, Spitschan, M. Effects of light on human circadian rhythms, sleep and mood. *Somnologie*. 2019;23:147-156.
- (2) Bojkowski CJ, Aldhous ME, English J, Franey C, Poulton AL, Skene DJ, Arendt J. Suppression of nocturnal plasma melatonin and 6-sulphatoxymelatonin by bright and dim light in man. *Hormone and Metabolic Research*. 1987;19:437-440
- (3) Lucas RJ, Douglas RH, Foster RG. of an ocular photopigment capable of driving pupillary constriction in mice. *Nature Publishing Group*. 2001; 4:621-626.
- (4) Cuesta M, Boudreau P, Cermakian N, Boivin DB. Rapid resetting of human peripheral clocks by phototherapy during simulated night shift work. *Scientific Reports*.2017; 7:1-11.
- (5) Leger Damien, Duforez François, Gronfier Claude. Treating circadian sleep-wake disorders by light. *Presse Medicale* 2018; 47:1003-1009.
- (6) Brainard GC, Barger LK, Soler RR, Hanifin, JP. The development of lighting countermeasures for sleep disruption and circadian misalignment during spaceflight. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. 2016; 22: 535–544.
- (7) Rahman SA, Flynn-Evans EE, Aeschbach D, Brainard GC, Czeisler CA, Lockley SW. Diurnal spectral sensitivity of the acute alerting effects of light. *Sleep*. 2014;37: 271-281.
- (8) Chang AM, Aeschbach D, Duffy JF, Czeisler CA. Evening use of light-emitting eReaders negatively affects sleep, circadian timing, and next-morning alertness. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2014; 112:1232-1237.
- (9) Brainard GC, Hanifin JP, Warfield B, Stone MK, James ME, Ayers M, Kubey A, Byrne B, Rollag M. Short-wavelength enrichment of polychromatic light enhances human melatonin suppression potency. *Journal of Pineal Research*.2015; 58:352-361.
- (10)Kozaki T, Kubokawa A, Taketomi R, Hatae K. Effects of day-time exposure to different light intensities on light-induced melatonin suppression at night. *Journal of Physiological Anthropology*.2015;34:1-5.
- (11)Chang AM, Santhi N, St Hilaire M, Gronfier C, Bradstreet DS, Duffy, JF, Lockley SW. Kronauer RE, Czeisler CA. Human responses to bright light of different durations.*Journal of Phisiology*. 2012;13: 3103-3112.
- (12)Dewan K, Benloucif S, Reid K, Wolfe LF, Zee PC. Light-induced changes of the circadian clock of humans: Increasing duration is more effective than increasing light intensity. *Sleep*. 2011;34: 593-599.
- (13)Stephan FK, Nunez AA. Elimination of circadian rhythms in drinking, activity, sleep, and temperature by isolation of the suprachiasmatic nuclei. *BehavBiol*. 1977;20: 1–16
- (14)Aschoff J. Circadian Rhythms in Man: A self-sustained oscillator with an inherent frequency underlies human 24-hour periodicity. *Science*,1965; 6: 1427-1432
- (15)Duffy JF, Cain SW, Chang AM, Phillips AJ, Münch MY, Gronfier C, Wyatt JK, Dijk DJ, Wright KP Jr, Czeisler CA. Sex difference in the near-24-hour intrinsic period of the human circadian timing system. *Proc Natl Acad Sci US A*. 2011;108: 15602-15608.
- (16)Borbély AA., Daan S, Wirz-Justice A, Deboer T. The two-process model of sleep regulation: A reappraisal. *Journal of Sleep Research*. 2016;2:131-143
- (17)Lax P, Ortuño-Lizarán I, Maneu V, Vidal-Sanz M, Cuenca N. Photosensitive melanopsin-containing retinal ganglion cells in health and disease: Implications for circadian rhythms. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20: 1–5.
- (18)Comité Español de Iluminación. Posibles riesgos de la iluminación LED. *ILUMINACION\_correcciones3mayo.indd (ceisp.com)* (25 noviembre 2020)
- (19)Zaidi Farhan H, Hull Joseph T, Peirson Stuart N N, Wulff Katharina, Aeschbach Daniel, Gooley JJ, Brainard GC C, Gregory-Evans K, Rizzo JFF, Czeisler CA, Foster RGG, Moseley MJ, Lockley SW. Short-Wavelength Light Sensitivity of Circadian, Pupillary, and Visual Awareness in Humans Lacking an Outer Retina. *Current Biology*. 2007;17: 2122-2128.
- (20)Van Gelder RN, Buhr ED. Ocular Photoreception for Circadian Rhythm Entrainment in Mammals. *Annual review of vision science*.2016;2:153-169.
- (21)Provencio I, Rodriguez, IR, Jiang G, Hayes WP, Moreira EF, Rollag MD. A Novel Human Opsin in the Inner Retina. *The Journal of Neuroscience*.,2000; 20: 600–605.
- (22)Spitschan M. Melanopsin contributions to non-visual and visual function. *Current Opinion in Behavioral Sciences*.2019;30:67-72.

- (23) Aggelopoulos NC, Meissl H. Responses of neurons of the rat suprachiasmatic nucleus to retinal illumination under photopic and scotopic conditions. *The Journal of Physiology*. 2000; 523: 211–222.
- (24) Panda S. Multiple Photopigments Entrain the Mammalian Circadian Oscillator. *Neuron*. 2007; 53: 619–621.
- (25) Bonmati-Carrion MA, Hild K, Isherwood C, Sweeney SJ, Revell VL, Skene DJ, Madrid J. A. Relationship between Human Pupillary Light Reflex and Circadian System Status. *PLOS ONE*. 2016; 11:1-21.
- (26) Bonmati-Carrion MA, Arguelles-Prieto R, Martinez-Madrid MJ, Reiter R, Hardeland R, Rol MA, Madrid JA. Protecting the melatonin rhythm through circadian healthy light exposure. *International Journal of Molecular Sciences*. 2014; 15: 23448-23500.
- (27) Yasukouchi A, Hazama T, Kozaki T. Variations in the light-induced suppression of nocturnal melatonin with special reference to variations in the pupillary light reflex in humans. *Journal of Physiological Anthropology*. 2007; 26: 113-121.
- (28) Wahl S, Engelhardt M, Schaupp P, Lappe C, Ivanov IV. The inner clock—Blue light sets the human rhythm. *Journal of Biophotonics*. 2019; 12: 1-14.
- (29) Dacey DM, Liao HW, Peterson BB, Robinson FR, Smith VC, Pokorny J, Gamlin PD. Melanopsin-expressing ganglion cells in primate retina signal colour and irradiance and project to the LGN. *Nature*, 2005; 433: 749–754.
- (30) Bonmati-Carrion MA, Hild K, Isherwood C, Sweeney SJ, Revell VL, Skene DJ, Rol MA, Madrid JA. Relationship between human pupillary light reflex and circadian system status. *PLoS ONE*. 2016.;11:1-21.
- (31) Novotny P, Plischke H. Pupillary light reflex and circadian synchronization in the elderly. *PsyCh Journal*. 2017; 6: 292-293.
- (32) Ostrin LA. Ocular and systemic melatonin and the influence of light exposure. *Clinical and Experimental Optometry*. 2019; 102: 99-108.
- (33) Revell VL., Molina TA., Eastman CI. Human phase response curve to intermittent blue light using a commercially available device. *Journal of Physiology*. 2012; 590: 4859-4868.
- (34) Green A, Cohen-Zion M, Haim A, Dagan Y. Evening light exposure to computer screens disrupts human sleep, biological rhythms, and attention abilities. *Chronobiology International*. 2017; 34: 855-865
- (35) Chang AM, Santhi N, St Hilaire M, Gronfier C, Bradstreet DS, Duffy JF, Lockley SW, Kronauer RE, Czeisler CA. Human responses to bright light of different durations. *Journal of Physiology*. 2012; 590: 3103-3112.
- (36) Dewan K, Benloucif S, Reid K, Wolfe LF, Zee PC. Light-induced changes of the circadian clock of humans: Increasing duration is more effective than increasing light intensity. *Light-induced changes of the circadian clock of humans*. 2012; 34: 593-599.
- (37) Sahin L, Figueiro M. Alerting effects of short-wavelength (blue) and long-wavelength (red) lights in the afternoon. *Physiology and Behavior*. 2013: 116-117; 1-7
- (38) Ostrin LA, Abbott KS, Queener HM. Attenuation of short wavelengths alters sleep and the ipRGC pupil response. *Ophthalmic and Physiological Optics*. 2017; 4: 440-450.
- (39) Moore-Ede M, Heitmann A, Guttkuhn R. Circadian Potency Spectrum with Extended Exposure to Polychromatic White LED Light under Workplace Conditions. *Journal of Biological Rhythms*. 2020; 35: 405-415.
- (40) Domagalik A, Oginska H, Beldzik E, Fafrowicz M, Pokrywka M, Chaniecki P, Rekas M, Marek T. Long-Term Reduction of Short-Wavelength Light Affects Sustained Attention and Visuospatial Working Memory With No Evidence for a Change in Circadian Rhythmicity. *Frontiers in Neuroscience*. 2020; 14: 1-13
- (41) Santhi N, Thorne HC, Van Der Veen DR, Johnsen S, Mills SL, Hommes V, Schlangen L, JM Archer, Simon N, Dijk DJ. The spectral composition of evening light and individual differences in the suppression of melatonin and delay of sleep in humans. *Journal of Pineal Research*. 2012; 53: 47-59.
- (42) Prayag, Abhishek S, Najjar, Raymond P, Gronfier, Claude. Melatonin suppression is exquisitely sensitive to light and primarily driven by melanopsin in humans. *Journal of Pineal Research*. 2019; 66: 1-8.
- (43) Figueiro MG, Rea MS. Preliminary evidence that light through the eyelids can suppress melatonin and phase shift dim light melatonin onset. *BMC Research Notes*. 2012; 5: 1-9.
- (44) Souman JL, Borra T, de Goijer I, Schlangen LJM, Vlaskamp BNS, Lucassen MP. Spectral Tuning of White Light Allows for Strong Reduction in Melatonin Suppression without

- Changing Illumination Level or Color Temperature. *Journal of Biological Rhythms*. 2018; 33: 420-431.
- (45) Effect of White Light Devoid of “Cyan” Spectrum Radiation on Nighttime Melatonin Suppression. Effect of White Light Devoid of “Cyan” Spectrum Radiation on Nighttime Melatonin Suppression Over a 1-h Exposure Duration. *Journal of Biological Rhythms*. 2109; 34: 195-204.
- (46) Spitschan M, Cajochen C. Binocular facilitation in light-mediated melatonin suppression? *Journal of Pineal Research*. 2019; 67: 3-5.
- (47) Lowden A, Öztürk G, Reynolds A, Bjorvatn B. Working Time Society consensus statements: Evidence based interventions using light to improve circadian adaptation to working hours. *Industrial health*. 2019; 57: 213–227.
- (48) Huang LB, Tsai MC, Chen CY, Hsu SC. The effectiveness of light/dark exposure to treat insomnia in female nurses undertaking shift work during the evening/night shift. *J Clin Sleep Med*. 2013 ;9: 641-6.
- (49) Hoshikawa M, Uchida S, Dohi M. Intervention for Reducing Sleep Disturbances After a 12-Time Zone Transition. *J Strength Cond Res*. 2020; 7:1803-1807.
- (50) Cuesta M, Boudreau P, Cermakian N, Boivin DB. Rapid resetting of human peripheral clocks by phototherapy during simulated night shift work. *Scientific Reports*. 2017; 7: 1-11.
- (51) de Zeeuw J, Papakonstantinou A, Nowozin C, Stotz S, Zaleska M, Hädel S, Bes F, Münch M, Kunz D. Living in Biological Darkness: Objective Sleepiness and the Pupillary Light Responses Are Affected by Different Metameric Lighting Conditions during Daytime. *Journal of Biological Rhythms*. 2019; 34: 410-431.
- (52) Daneault V, Vandewalle G, Hébert M, Teikari P, Mure LS, Doyon J, Gronfier C, Cooper HM, Dumont M, Carrier J. Does pupil constriction under blue and green monochromatic light exposure change with age? *Journal of Biological Rhythms*. 2012; 27: 257-264.
- (53) Prayag AS, Najjar RP, Gronfier C. Melatonin suppression is exquisitely sensitive to light and primarily driven by melanopsin in humans. 2019; 66: 1-8.