



Desde enero de 2020, Elsevier ha creado un centro de recursos COVID-19 con información gratuita en inglés y mandarín sobre el nuevo coronavirus COVID-19. El centro de recursos COVID-19 está alojado en Elsevier Connect, el sitio web público de noticias e información de la empresa.

Por el presente, Elsevier otorga permiso para hacer todos sus productos relacionados con COVID-19 investigación disponible en el centro de recursos COVID-19, incluido este contenido de investigación: disponible de inmediato en PubMed Central y otros repositorios financiados con fondos públicos, como la base de datos COVID de la OMS con derechos para la reutilización y análisis sin restricciones de la investigación en cualquier forma o por cualquier medio con reconocimiento de la fuente original. Estos permisos son otorgado gratuitamente por Elsevier mientras el centro de recursos COVID-19 permanece activo



Listas de contenidos disponibles en ScienceDirect

Ciencias de la vida

revista Página de inicio: www.elsevier.com/locate/lifescie

COVID-19: la melatonina como un posible tratamiento adyuvante



Rui Zhang ^{una}, Xuebin Wang ^{una}, Leng Ni ^{una}, Xiao Di ^{una}, Baitao Ma ^{una}, Shuai Niu ^{una}, Changwei Liu ^{una, *},
 Russel J. Reiter ^{si, **}

^{una}Departamento de Cirugía Vascular, Hospital del Colegio Médico de la Unión de Pekín, Academia China de Ciencias Médicas y Colegio Médico de la Unión de Pekín, Beijing, China

^{**}Departamento de Sistemas Celulares y Anatomía, UT Health San Antonio, San Antonio, TX 78229, EE. UU.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Palabras clave:

COVID-19
 SARS-CoV-2
 Melatonina
 Citoquinas de
 oxidación-reducción
 Inmunomodulación

RESUMEN

Este artículo resume los posibles beneficios de la melatonina en la atenuación de COVID-19 en función de su supuesta patogénesis. El reciente brote de COVID-19 se ha convertido en una pandemia con decenas de miles de pacientes infectados. Según las características clínicas, la patología, la patogénesis del trastorno respiratorio agudo inducido por coronavirus altamente homogéneos u otros patógenos, la evidencia sugiere que la inflamación, la oxidación y una respuesta inmune exagerada muy probablemente contribuyan a la patología COVID-19. Esto conduce a una tormenta de citoquinas y la posterior progresión a lesión pulmonar aguda (ALI) / síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y, a menudo, la muerte. Melatonina, un conocido anti-inflamatorio, antioxidante, es protectora contra ALI / ARDS causada por virus y otros patógenos. La melatonina es eficaz en pacientes de cuidados críticos al reducir la permeabilidad de los vasos, la ansiedad, el uso de sedantes y mejorar la calidad del sueño, lo que también podría ser beneficioso para mejores resultados clínicos para pacientes con COVID-19. En particular, la melatonina tiene un alto nivel de seguridad. Hay signos que indican que se pueden obtener datos que muestren que la melatonina limita las enfermedades relacionadas con el virus y que probablemente también sea beneficiosa en pacientes con COVID-19. Se requieren experimentos y estudios clínicos adicionales para confirmar esta especulación.

1. Introducción

Los coronavirus (CoV) son virus de ARN que infectan tanto humanos como animales; esta infección involucra el sistema nervioso respiratorio, gastrointestinal y central [1] El coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV) y el coronavirus del síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS-CoV) son infecciosos y letales, y han causado miles de muertes en las últimas dos décadas. El reciente brote fue descubierto en Wuhan, China; Esta enfermedad altamente contagiosa se ha extendido por toda China y otros países [2] Aunque la terapia antiviral, la terapia con corticosteroides y el soporte respiratorio mecánico se han aplicado, no existe una especificación de tratamiento para COVID-19 [2]

Melatonina NORTE- acetil-5-metoxitriptamina es una molécula bioactiva con una variedad de propiedades promotoras de la salud; La melatonina se ha utilizado con éxito para tratar trastornos del sueño, delirio, aterosclerosis, enfermedades respiratorias e infecciones virales [3] Investigaciones anteriores han documentado el positivo efecto de la melatonina para aliviar el estrés respiratorio agudo inducido por virus, bacterias, radiación, etc. [4-6] Aquí, revisamos la evidencia que indica que la melatonina tendrá

utilidad adyuvante en el tratamiento de la neumonía inducida por COVID-19, la lesión pulmonar aguda (ALI) y el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA).

2. Patogénesis de COVID-19 y la justificación del uso de melatonina.

Se informa que los pacientes con COVID-19 (que fueron infectados por SARS-CoV-2) presentan fiebre, tos seca, mialgia, fatiga y diarrea, etc., con síntomas que varían un poco con la edad de los pacientes. En algunos casos, la progresión severa de la enfermedad produce ALI / SDRA, insuficiencia respiratoria, insuficiencia cardíaca, sepsis y paro cardíaco repentino en unos pocos días [2, 7, 7] El examen patológico de muestras de pulmón de pacientes con COVID-19 leve (que se encontró retrospectivamente que tenían COVID-19 en el momento de la cirugía de cáncer de pulmón) mostró edema, exudado proteináceo con glóbulos, parcheado en el celular inflamatorio en la filtración y formación moderada de membranas hialinas [8] En una evaluación post mortem de un paciente con COVID-19 con SDRA grave, las muestras de pulmones infectados demostraron un daño bilateral bilateral de uso de daño alveolar con edema, descamación de neumocitos y formación de membrana hialina [9]

*Correspondencia a: Changwei Liu, Departamento de Cirugía Vascular, Hospital de la Facultad de Medicina de la Unión de Pekín, Academia China de Ciencias Médicas y Facultad de Medicina de la Unión de Pekín, N° 1,

Shuaifuyuan, Distrito de Dongcheng, Beijing 100730, China.

**Correspondencia a: Russel J. Reiter, Cell Biology, Journal of Pineal Research, Melatonin Research, Thomson Reuters list of Highly Cited Scientists, Clarivate Analytics list of Highly Cited Scientists,

Department of Cell Systems and Anatomy, UT Health San Antonio, San Antonio, TX 78229, EE. UU.

Correos electrónicos: liucw@vip.sina.com (C. Liu) reiter@uthscsa.edu (R.J. Reiter).

<https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117583>

Recibido el 27 de febrero de 2020; Recibido en forma revisada el 16 de marzo de 2020; Aceptado el 20 de marzo de 2020

Disponible en línea el 23 de marzo de 2020

0024-3205 / © 2020 Publicado por Elsevier Inc.

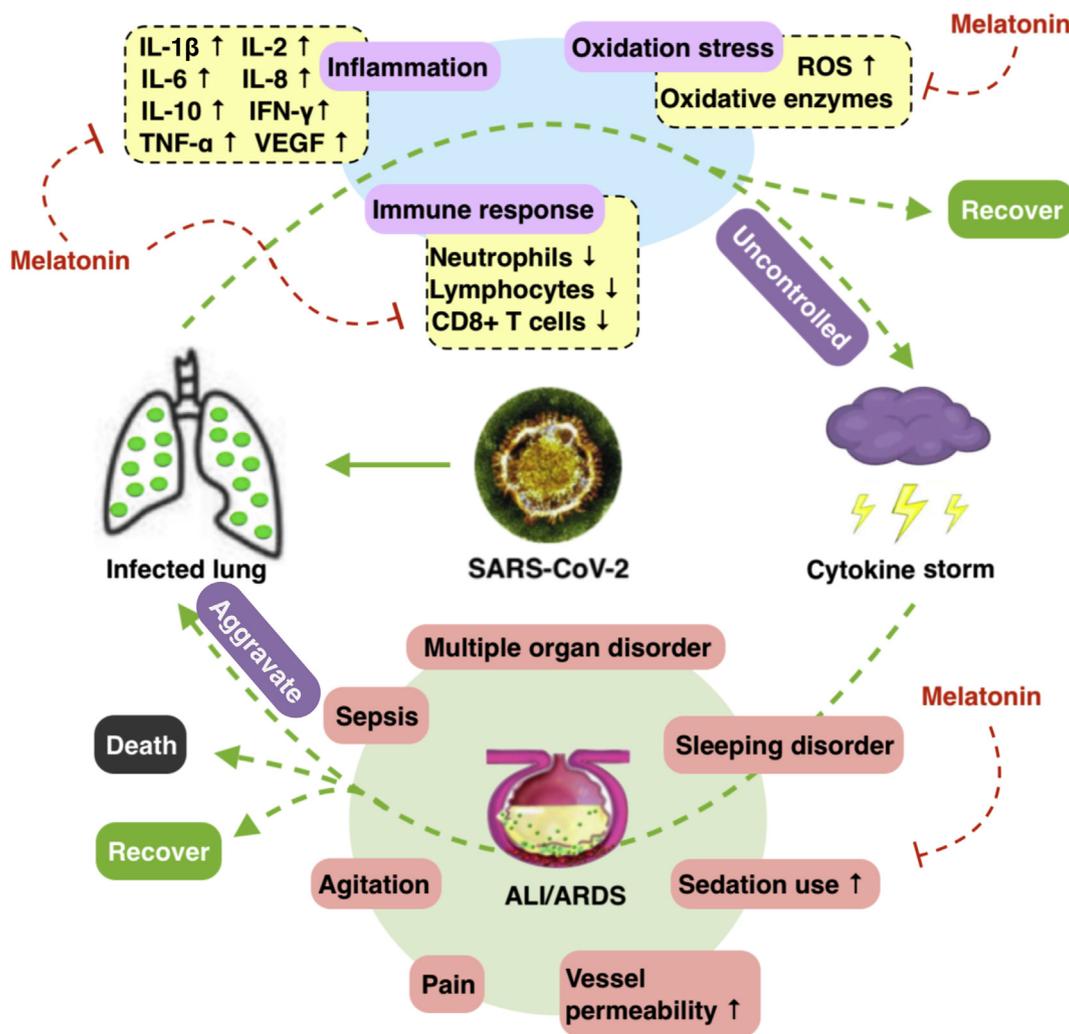


Figura 1. Patogenia de COVID-19 y posible uso adyuvante de melatonina. Postulamos que los pulmones infectados por SARS-CoV-2, y una respuesta inmune suprimida, elevada en la inflamación y el estrés de oxidación excesivo continúan sin cesar, esto da como resultado la activación de la tormenta de citoquinas. Puede producirse ALI / SDRA, acompañado de una serie de complicaciones, cuyos resultados varían según la gravedad de la enfermedad. La melatonina puede desempeñar un papel de medicación adyuvante en la regulación del sistema inmune, en la inflamación y estrés de oxidación, y brindar apoyo a pacientes con ALI / ARDS y complicaciones relacionadas. ALI: lesión pulmonar aguda; SDRA: Síndrome de dificultad respiratoria aguda.

Aunque estos informes patológicos se informaron solo en un pequeño número de casos, el fi Los hallazgos se parecen a las características patológicas encontradas en la neumonía inducida por SARS y MERS [10] SARS-CoVs, MERSCoVs y SARS-CoV-2 son clasi fi ed en miembros de la familia del beta-coronavirus [11] Investigaciones recientes publicadas sugieren que el SARS-CoV-2 comparte

79.0% de identidad de nucleótidos con SARS-CoV y 51.8% de identidad con MERSCoV [12], lo que indica una alta homología genética entre SARS-CoV-2, MERS-CoV y SARS-CoV. En el modelo animal infectado con SARS-CoV y MERS-CoV, marcado en fi las respuestas inmunitarias e inflamatorias pueden activar un " tormenta de citoquinas ", y apoptosis de células epiteliales y células endoteliales; posteriormente, se producen fugas vasculares, respuestas anormales de células T y macrófagos e inducen ALI / ARDS o incluso la muerte [13]

Con base en la homología genética y las características patológicas del pulmón infectado, predijimos que una tormenta de citoquinas también prevalece en pacientes con COVID-19. En la sangre de pacientes con COVID-19, hubo un marcado aumento en la interleucina 1 β (IL-1 β), interferón γ (IFN- γ), proteína 10 inducible por interferón (IP-10) y proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP-1), así como IL-4 e IL-10 en comparación con la de los pacientes con SARS. Esto sugiere algunos di potenciales fi Diferencia de SARS y MERS en la patogénesis del coronavirus [2] También existe una función inmune reprimida potencial en pacientes con COVID-19 con hipoalbuminemia, linfopenia, neutropenia y disminución del porcentaje de CD8 + T

célula [2 , 7 7] Informes recientes sugieren que en algunos pacientes con COVID-19, aunque son negativos para la prueba de ácido nucleico viral, a veces todavía presentan un alto nivel de in fi amación. Un ensayo clínico con certolizumab pegol (un bloqueador del TNF) junto con otras terapias antiviral puede ser beneficioso fi cial e ff Efectos en pacientes con COVID-19. Colectivamente, el

fi nding indica que en fi La amación es una característica importante en los pacientes con COVID-19. Por lo tanto, planteamos la hipótesis de que excesivo en fi amación, sistema inmunitario deprimido y una tormenta de citoquinas activa contribuyen sustancialmente a la patogénesis de COVID-19.

En las primeras etapas de la infección por coronavirus, las células dendríticas y las células epiteliales se activan y expresan un grupo de pro-in fi citoquinas y quimiocinas inflamatorias, incluida IL-1 β , IL-2 , IL-6 , IL-8 , ambos IFN- α / β , factor de necrosis tumoral (TNF), C mi C motivo quimiocina 3 (CCL3), CCL5 , CCL2 e IP-10 , etc. Estos están bajo el control del sistema inmune. Por lo tanto, la sobreproducción de estas citoquinas y quimiocinas contribuye al desarrollo de la enfermedad [14 - dieciséis]

La IL-10, producida por T-helper-2 (Th2), es antiviral, con una infección de coronavirus que conduce a una disminución marcada de este agente [17 , 18 años] Curiosamente, los pacientes con COVID-19 a veces tienen un signo fi nivel elevado de IL-10 [2] Se desconoce si esta es una característica de la infección por COVID-19 o el resultado del tratamiento médico. El ampli fi catión de la en fi la respuesta inflamatoria promovería la apoptosis celular o

6. Melatonina e ff Efectos en los niveles de citoquinas en humanos

Aunque obviamente no hay ningún informe relacionado con el uso de melatonina en pacientes con COVID-19, en sujetos con otras enfermedades y un mayor nivel de fi Además, la aplicación de melatonina mostró resultados prometedores con respecto a la atenuación de los niveles de citoquinas circulantes. En un ensayo controlado aleatorio, la ingesta oral de 8 mg de melatonina por 8 semanas **causó fi no puede disminuir los niveles séricos de IL-6, TNF- α y proteína hs-Creativa (hs-CRP) en pacientes con diabetes mellitus y periodontitis [56]** En otro ensayo de pacientes su fi Debido a la esclerosis múltiple grave, 25 mg / día de melatonina por vía oral durante 6 meses también **promovieron un signo fi no puede reducir las concentraciones séricas de TNF- α , IL-6, IL-1 β y lipoperoxidos [57]** En la fase aguda de en fi amación, incluso durante el estrés quirúrgico [58], **reperusión cerebral [59] y reperusión de la arteria coronaria [60 60], la ingesta de melatonina de 10 mg / día, 6 mg / día y 5 mg / día de melatonina durante menos de 5 días indujo un nivel reducido de pro-in**

fi citoquinas inflamatorias Un metaanálisis reciente de un total de 22 ensayos controlados aleatorios **sugirió que un uso suplementario de melatonina se asocia con un signo fi no puede reducir TNF- α y nivel de IL-6 [61]** Esta evidencia clínica sugiere que el uso de melatonina como suplemento puede e ff reducir eficazmente los niveles de citoquinas circulantes, y potencialmente también pueden reducir el pro-in fi niveles de citoquinas inflamatorias en pacientes con COVID19.

7. Melatonina y otros adyuvantes de apoyo e ff ectos

La integridad de la barrera endotelial vascular es crucial en la inmunoregulación dentro de los alvéolos. Severo en fi La amación y las respuestas inmunes inducen la apoptosis de las células epiteliales y endoteliales, además de aumentar la producción de VEGF, que agrava el edema y la extravasación de las células inmunes de los vasos sanguíneos. La evidencia experimental sugiere que la melatonina media en la supresión de VEGF en las células endoteliales vasculares [62] Según los informes clínicos de COVID-19, los pacientes con ALI / SDRA grave también pueden tener un mayor riesgo de sepsis y paro cardíaco [2] Los informes publicados indican que la aplicación de melatonina puede mejorar el shock séptico a través de la vía NLRP3 [63] Speci fi En términos generales, la melatonina puede tener un efecto preventivo ff ect contra daño renal inducido por sepsis, **miocardiopatía séptica y daño hepático [64 - 66]** También se informó que la melatonina había bene fi ts en pacientes con infarto de miocardio, cardiomiopatía, enfermedades cardíacas hipertensivas e hipertensión pulmonar, y probablemente funciona a través de la vía de mejora del factor activador de TLR4 / sobreviviente [67] Además, la melatonina ejerce protección neurológica al reducir la ingesta cerebral.

fi respuesta inflamatoria, edema cerebral y permeabilidad de la barrera hematoencefálica en una serie de condiciones experimentales [68] En la UCI, la sedación profunda se asocia con una mayor mortalidad a largo plazo, y la aplicación de melatonina reduce el uso de sedación y la frecuencia de dolor, agitación, ansiedad [69 , 70] Además, un metaanálisis reciente mostró que la melatonina mejora la calidad del sueño en pacientes en la UCI [71] Por lo tanto, la justificación del uso de melatonina en pacientes con COVID-19 no solo se centra en la atenuación de los trastornos respiratorios inducidos por la infección, sino también en una mejora general y prevención del bienestar de los pacientes y posibles complicaciones.

8. Melatonina y seguridad

Cuando se considera el uso de melatonina para tratar COVID-19, la seguridad de la melatonina es de suma importancia. fi cance a considerar. Como se revisó anteriormente, el uso a corto plazo de la melatonina es seguro, incluso en aquellos que reciben dosis altas, y los efectos adversos informados ff los efectos se limitan a mareos ocasionales, dolor de cabeza, náuseas y somnolencia; en general, la seguridad de la melatonina en humanos es muy alta [72] En ensayos clínicos, las dosis de 3 mg, 6 mg y 10 mg de ingesta oral de melatonina por parte de pacientes en UCI mostraron una seguridad satisfactoria en comparación con el placebo [70 , 73 , 74] Además, incluso cuando se administró melatonina a humanos a una dosis de 1 g / día durante un mes, no hubo informes adversos del tratamiento [75] Finalmente hubo

sin efectos adversos ff efectos registrados después del uso de melatonina en estudios con animales ALI / ARDS [3 , 4 4 , 28] Si bien la seguridad de la melatonina ha sido veri fi ed en muchos estudios en humanos, es e ff ect cuando se administra a pacientes con COVID-19 debe ser monitoreado cuidadosamente a pesar de la alta seguridad pro fi le de melatonina.

9. Conclusión

El posible bene fi cial e ff efectos de la melatonina como uso adyuvante en COVID-19 en anti-in fi La regulación de la respuesta inmune, la amodización y la antioxidación se ha demostrado repetidamente en modelos de trastornos respiratorios inducidos por infecciones y complicaciones asociadas. La melatonina tiene un pro de alta seguridad fi le. Aunque la evidencia directa de la aplicación de melatonina en COVID-19 no está clara, tanto su uso en modelos animales experimentales como en estudios en humanos ha documentado continuamente su eficacia.

fi cacy y seguridad y su uso por los pacientes con COVID-19 previsiblemente sería altamente beneficioso fi cial.

Declaración de contribución de autoría CRediT

Rui Zhang: Recursos, Redacción - borrador original. Xuebin Wang: Redacción - borrador original. Leng Ni: Redacción - revisión y edición, supervisión. Xiao Di: Visualización. Baifao Ma: Redacción - revisión y edición. Shuai Niu: Recursos. Changwei

Liu Conceptualización,

Supervisión. Russel J. Reiter: Redacción - revisión y edición.

Reconocimiento

Agradecemos a todos los médicos, enfermeras e investigadores que han luchado contra el virus en la primera línea de la epidemia de 2019-nCoV. Agradecemos a todos los que han dado gran y sel fi apoyo a la fi luchar contra esta infección mortal. Esta investigación no recibió una especi fi c Subvención de agencias de financiación públicas, comerciales o sin fines de lucro fi t sectores.

Declaración de intereses en competencia

Los autores declaran que no hay fi ITS de interés.

Referencias

- [1] J. Cui, F. Li, Z.-L. Shi, Origen y evolución de los coronavirus patógenos, *Nat. Rdo. Microbiol* 17 (2019) 181 - 192, <https://doi.org/10.1038/s41579-018-0118-9>.
- [2] C. Huang, Y. Wang, X. Li, L. Ren, J. Zhao, Y. Hu, L. Zhang, G. Fan, J. Xu, X. Gu, Z. Cheng, T. Yu, J. Xia, Y. Wei, W. Wu, X. Xie, W. Yin, H. Li, M. Liu, Y. Xiao, H. Gao, L. Guo, J. Xie, G. Wang, R. Jiang, Z. Gao, Q. Jin, J. Wang, B. Cao, Características clínicas de pacientes infectados con el nuevo coronavirus 2019 en Wuhan, China, *Lancet (Londres, Inglaterra)* 395 (2020) 497 - 506, [https://doi.org/10.1016/S01406736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S01406736(20)30211-7).
- [3] R.J. Reiter, Q. Ma, R. Sharma, Tratamiento del ébola y otras enfermedades infecciosas: **melatonina * se vuelve viral ***, *Melatonina Res* 3 (2020) 43 - 57, <https://doi.org/10.32794/mr11250047>.
- [4] X. Wu, H. Ji, Y. Wang, C. Gu, W. Gu, L. Hu, L. Zhu, la melatonina alivia la radiación. lesión pulmonar inducida mediante la regulación del eje miR-30e / NLRP3, *Oxidative Med. Célula. Longev.* 2019 (2019) 4087298, <https://doi.org/10.1155/2019/4087298>.
- [5] H.-K. Yip, Y.-C. Chang, CG Wallace, L.-T. Chang, T.-H. Tsai, Y.-L. Chen, H.-W. Chang, S. Leu, Y.-Y. Zhen, C.-Y. Tsai, K.-H. Yeh, C.-K. Sun, C.-H. Yen, el tratamiento con melatonina mejora la terapia con células madre mesenquimatosas derivadas de tejido adiposo para la lesión aguda por isquemia-reperusión pulmonar, *J. Pineal Res.* 54 (2013) 207 - 221, <https://doi.org/10.1111/jpi.12020>.
- [6] S.-H. Huang, X.-J. Cao, W. Liu, X.-Y. Shi, W. Wei, inhibitoria e ff ect de melatonina en estrés oxidativo pulmonar inducido por infección respiratoria por virus sincitial en ratones, *J. Pineal Res.* 48 (2010) 109 - 116, <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2009.00733.x>.
- [7] N. Chen, M. Zhou, X. Dong, J. Qu, F. Gong, Y. Han, Y. Qiu, J. Wang, Y. Liu, Y. Wei, J. Xia, T. Yu, X. Zhang, L. Zhang, características epidemiológicas y clínicas de 99 casos de neumonía por coronavirus novosa de 2019 en Wuhan, China: un estudio descriptivo, *Lancet (Londres, Inglaterra)* 395 (2020) 507 - 513, [https://doi.org/10.1016/S01406736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S01406736(20)30211-7).
- [8] S. Tian, W. Hu, L. Niu, H. Liu, H. Xu, S. Xiao, Patología pulmonar de fase temprana Neumonía por SARSCoV-2, Preimpresiones (Www.Preprints.Org), 2020, <https://doi.org/10.20944/preprints202002.0220.v1> [Epub antes de la impresión]. [9] Z. Xu, L. Shi, Y. Wang, J. Zhang, L. Huang, C. Zhang, S. Liu, P. Zhao, H. Liu, L. Zhu, Y. Tai, C. Bai, T. Gao, J. Song, P. Xia, J. Dong, J. Zhao, F.-S. Wang, patológico fi hallazgos de COVID-19 asociados con el síndrome de dificultad respiratoria aguda, *Lancet*

- [53] SHJ Mei, SD McCarter, Y. Deng, CH Parker, WC Liles, DJ Stewart, Prevención de la lesión pulmonar aguda inducida por LPS en ratones por células madre mesenquimales que sobreexpresan angiotensinina 1, *PLoS Med.* 4 (2007) e269, <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0040269>.
- [54] H.-M. Wu, Q.-M. Xie, C.-C. Zhao, J. Xu, X.-Y. Fan, G.-H. Fei, biosíntesis de melatonina restaurado por oligodesoxinucleótidos CpG atenúa las vías respiratorias alérgicas en el asma a través de la regulación de NLRP3 en el amasoma, *Life Sci.* 239 (2019) 117067, <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.117067>.
- [55] Y. Zhang, XX Li, JJ Grailer, N. Wang, M. Wang, J. Yao, R. Zhong, GF Gao, PA Ward, D.-X. Tan, XX Li, la melatonina alivia la lesión pulmonar aguda al inhibir el NLRP3 en el amasoma, *J. Pineal Res.* 60 (2016) 405 - 414, <https://doi.org/10.1111/jpi.12322>.
- [56] H. Bazyar, H. Gholinezhad, L. Moradi, P. Salehi, F. Abadi, M. Ravanbakhsh, A. Zare Javid, el efecto de la suplementación con melatonina junto con la terapia periodontal no quirúrgica en estado periodontal, melatonina sérica y en los marcadores inflamatorios en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con periodontitis crónica: un ensayo doble ciego, controlado con placebo, en la amofarmacología 27 (2019) 67 - 76, <https://doi.org/10.1007/s10787-018-0539-0>.
- [57] AL Sánchez-López, GG Ortiz, FP Pacheco-Moisés, MA Mireles-Ramírez, OK Bitzer-Quintero, DLC Delgado-Lara, LJ Ramirez-Jirano, IE Velazquez-Brizuela, Efecto de melatonina en suero pro-inflamatorio y marcadores de estrés oxidativo en la esclerosis múltiple remitente recurrente, *Arch. Medicina. Res.* 49 (2018) 391 - 398, <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2018.12.004>.
- [58] B. Kucukakin, J. Lykkesfeldt, HJ Nielsen, RJ Reiter, J. Rosenberg, I. Gogenur, Utilidad de la melatonina para tratar el estrés quirúrgico después de una cirugía vascular mayor - un estudio de seguridad, *J. Pineal Res.* 44 (2008) 426 - 431, <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2007.00545.x>.
- [59] Z. Zhao, C. Lu, T. Li, W. Wang, W. Ye, R. Zeng, L. Ni, Z. Lai, X. Wang, C. Liu, The protective effect of melatonin on cerebral ischemia and reperfusion in rats and humans: evaluation in vivo and an experimental study, *J. Pineal Res.* 65 (2018) e12521, <https://doi.org/10.1111/jpi.12521>.
- [60] E. Shafighi, M. Bahtoei, P. Raji, A. Ostovar, D. Iranpour, S. Akbarzadeh, H. Shahryari, A. Anvaripour, R. Tahmasebi, T. Neticadan, A. Movahed, Efectos de la N-acetilcisteína y la melatonina en la lesión por reperfusión temprana en pacientes sometidos a injerto de derivación de la arteria coronaria: un ensayo aleatorizado, abierto, controlado con placebo, *Medicine.* 97 (2018) e11383, <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000001138>.
- [61] M. Zarezadeh, M. Khorshidi, M. Emami, P. Janmohammadi, H. Kord-Varkaneh, SM Mousavi, SH Mohammed, A. Saedisomeolia, S. Alizadeh, suplementos de melatonina y pro-inflamatorios: una revisión sistemática y metaanálisis de ensayos clínicos, *Eur. J. Nutr.* (2019), <https://doi.org/10.1007/s00394-019-01878-1> [Epub antes de la impresión].
- [62] J. Cheng, H.-L. Yang, C.-J. Gu, Y.-K. Liu, J. Shao, R. Zhu, Y.-Y. Él, X.-Y. Zhu, M.-Q. Li, la melatonina restringe la viabilidad y la angiogénesis de las células endoteliales vasculares al suprimir HIF-1 α / ROS / VEGF, *Int. J. Mol. Medicina.* 43 (2019) 945 - 955, <https://doi.org/10.3892/ijmm.2018.4021>.
- [63] H. Volt, JA García, C. Doerrier, ME Díaz-Casado, A. Guerra-Librero, LC López, G. Escames, JA Tresguerres, D. Acuña-Castroviejo, Mismas moléculas pero diferentes expresiones: el envejecimiento y la sepsis desencadenan NLRP3 en la activación del amasoma, un objetivo de melatonina, *J. Pineal Res.* 60 (2016) 193 - 205, <https://doi.org/10.1111/jpi.12303>.
- [64] W. Dai, H. Huang, L. Si, S. Hu, L. Zhou, L. Xu, Y. Deng, la melatonina previene la sepsis. lesión renal inducida a través de la vía de señalización PINK1 / Parkin1, *Int. J. Mol. Medicina.* 44 (2019) 1197 - 1204, <https://doi.org/10.3892/ijmm.2019.4306>.
- [65] J. Zhang, L. Wang, W. Xie, S. Hu, H. Zhou, P. Zhu, H. Zhu, la melatonina atenúa ER estrés y daño mitocondrial en la miocardiopatía séptica: un nuevo mecanismo que involucra la regulación positiva de BAP31 y la ruta MAPK-ERK, *J. Cell. Physiol.* 235 (2020) 2847 - 2856, <https://doi.org/10.1002/jcp.29190>.
- [66] J. Chen, H. Xia, L. Zhang, H. Zhang, D. Wang, X. Tao, Protección y efectos de la melatonina sobre la lesión hepática inducida por sepsis y la desregulación de la gluconeogénesis en ratas mediante la activación de la vía SIRT1 / STAT3, *Biomed. Farmacista* 117 (2019) 109150, <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109150>.
- [67] F. Nduhirabandi, K. Lamont, Z. Albertyn, LH Opie, S. Lecour, Papel de peaje receptor 4 en cardioprotección inducida por melatonina, *J. Pineal Res.* 60 (2016) 39 - 47, <https://doi.org/10.1111/jpi.12286>.
- [68] S. Tordjman, S. Chokron, R. Delorme, A. Charrier, E. Bellissant, N. Jaafari, C. Fougerou, Melatonina: farmacología, funciones y beneficios terapéuticos. *fts, Curr. Neuropharmacol.* 15 (2017) 434 - 443, <https://doi.org/10.2174/1570159X14666161228122115>.
- [69] K. Lewandowska, MA Malkiewicz, M. Sieminski, WJ Cubala, PJ Winkiewski, WA Medrzycka-Dabrowska, El papel del agonista de los receptores de melatonina y melatonina en la prevención de trastornos del sueño y delirio en la unidad de cuidados intensivos: una revisión clínica, *Sleep Med.* 69 (2020) 127 - 134, <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2020.01.019>.
- [70] G. Mistraletti, M. Umbrello, G. Sabbatini, S. Miori, M. Taverna, B. Cerri, ES Mantovani, P. Formentí, P. Spanu, A. D'Agostino, S. Salini, A. Morabito, F. Fraschini, RJ Reiter, G. Iapichino, la melatonina reduce la necesidad de sedación en pacientes de la UCI: un ensayo controlado aleatorio, *Minerva Anestesiol.* 81 (2015) 1298 - 1310.
- [71] SR Lewis, MW Pritchard, OJ Schofield, Robinson, P. Alderson, AF Smith, Melatonina para la promoción del sueño en adultos en la unidad de cuidados intensivos, *The Cochrane Database of Syst. Rev.* 5 (2018) CD012455, <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012455.pub2>.
- [72] LPH Andersen, I. Gogenur, J. Rosenberg, RJ Reiter, La seguridad de la melatonina en humanos, *Clin. Investigador de drogas.* 36 (2016) 169 - 175, <https://doi.org/10.1007/s40261015-0368-5>.
- [73] RS Bourne, GH Mills, C. Minelli, terapia con melatonina para mejorar el sueño nocturno en pacientes críticos: resultados alentadores de un pequeño ensayo controlado aleatorio, *Crit. Cuidado (Londres, Inglaterra).* 12 (2008) R52, <https://doi.org/10.1186/cc8871>.
- [74] G. Mistraletti, G. Sabbatini, M. Taverna, MA Figini, M. Umbrello, P. Magni, M. Ruscica, E. Dozio, R. Esposti, G. DeMartini, F. Fraschini, R. Rezzani, RJ Reiter, G. Iapichino, Farmacocinética de la melatonina administrada por vía oral en pacientes críticos, *J. Pineal Res.* 48 (2010) 142 - 147, <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2009.00737.x>.
- [75] JJ Nordlund, AB Lerner, The effects of melatonin oral on the color of the skin and on the liberation of pituitary hormones, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 45 (1977) 768 - 774, <https://doi.org/10.1210/jcem-45-4-768>.