



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](http://www.elsevier.com/locate/lifescie)

## COVID-19: la melatonina como un posible tratamiento adyuvante



Rui Zhang <sup>una</sup>, Xuebin Wang <sup>una</sup>, Leng Ni <sup>una</sup>, Xiao Di <sup>una</sup>, Baitao Ma <sup>una</sup>, Shuai Niu <sup>una</sup>, Changwei Liu <sup>una, \*</sup>,  
 Russel J. Reiter <sup>si, \*\*</sup>

<sup>una</sup>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

<sup>\*\*</sup>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.

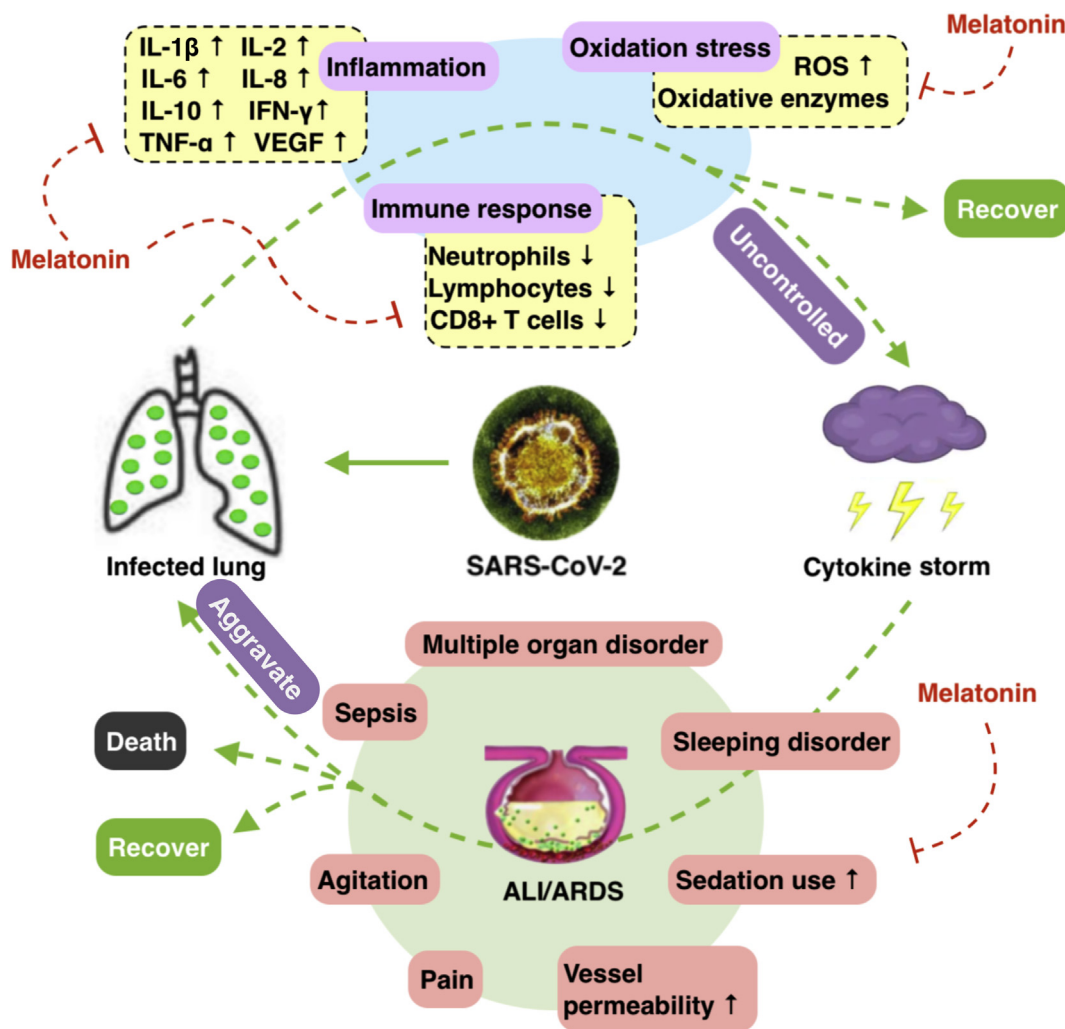
Correos electrónicos: [liucw@vip.sina.com](mailto:liucw@vip.sina.com) (C. Liu) [reiter@uthscsa.edu](mailto:reiter@uthscsa.edu) (R.J. Reiter).

<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

necrosis de la a ff celdas afectadas, lo que aumentaría el combustible en fl amación, seguido por el aumento de la permeabilidad de los vasos sanguíneos y la acumulación aberrante de fl monocitos inflamatorios, macrófagos y neutrófilos en los alvéolos pulmonares [ 19 ] Este círculo vicioso intensificaría la situación ya que la regulación de la respuesta inmune se pierde y la tormenta de citoquinas se activa aún más, lo que tiene consecuencias nefastas.

**Este supuesto " tormenta de citoquinas " La patología asociada con los coronavirus también está respaldada por modelos experimentales de SARS-CoV, uno de los cuales mostró que la gravedad de ALI estuvo acompañada por una expresión elevada de in fl genes relacionados con amación en lugar de títulos virales aumentados. En otro caso, la ablación de IFN-  $\alpha$  /  $\beta$  receptor o el agotamiento de en fl los monocitos / macrófagos inflamatorios causaron un marcado aumento en la tasa de supervivencia del huésped coronavirus sin un cambio en la carga viral [ 19 , 20 ] Ambas situaciones sugieren un posible mecanismo de amplificación involucrado en ALI / ARDS inducido por CoV, independientemente de la carga viral. Si también existe una patología similar en COVID-19, la atenuación de la tormenta de citoquinas al enfocarse en varios pasos clave en el proceso podría producir mejores resultados.**

**La melatonina no es viricida pero tiene acciones antivirales indirectas [ 3 ] debido a su anti-en fl características en la a lasrada en COVID-19. Los extensos estudios de Gatto et al. [ 44 , 45 ], que usó melatonina para de amación, antioxidación y mejora inmunológica [ 21 - 24 ] Hay situaciones en las que la melatonina suprime las características de las infecciones virales. En ratones cuyo sistema nervioso central está infectado por virus (p. Ej., Encefalitis), el uso de melatonina causó menos viremia, redujo la parálisis y la muerte, y disminuyó la carga viral [ 25 ] En modelos previos de virus sincitial respiratorio, la melatonina causó disminución de la lesión oxidativa pulmonar aguda, pro-in fl liberación de citocinas inflamatorias y en fl reclutamiento de células inflamatorias. Estas fi hallazgos, junto con los recientemente resumidos por Reiter et al. [ 3 ], respaldan una justificación del uso de melatonina en enfermedades virales. Además, el anti-in de melatonina fl amación, anti-oxidation, las acciones de mejora inmunológica apoyan su potencial atenuación de la infección por COVID-19 ( Figura 1 )**

### 3. Melatonina y anti-in fl amation

**La melatonina ejerce anti-en fl e incendiario ff afecta a través de varias vías. Sirtuin-1 (SIRT1) puede mediar el anti-en fl acciones inflamatorias de la melatonina mediante la inhibición de la proteína 1 del grupo de alta movilidad boxechromosomal (HMGB1) y, por lo tanto, la regulación negativa de la polarización de los macrófagos hacia el pro fl tipo inflamatorio [ 26 ] En ALI inducida por sepsis, la regulación adecuada de SIRT1 atenúa la lesión pulmonar y en fl amation, en el que la aplicación de melatonina podría ser beneficiosa fi cial [ 27 ] Factor nuclear kappa-B (NF-  $\kappa$  B) está estrechamente asociado con pro-in fl respuestas inflamatorias y prooxidativas mientras se está en fl mediador inflamatorio en ALI. El anti-en fl e incendiario ff El efecto de la melatonina implica la supresión de NF-  $\kappa$  B activación en ARDS [ 28 , 29 ] Se informa que la melatonina regula negativamente la NF-  $\kappa$  Activación B en células T y tejido pulmonar [ 30 , 31 ] La estimulación del factor 2 relacionado con NF-E2 (Nrf2) es crucial para proteger el pulmón de una lesión. En estudios relacionados, la melatonina induce la regulación positiva de Nrf2 con e terapéutica ff efectos en hepatoprotección, cardioprotección, etc. [ 32 ] Se desconoce si Nrf2 está involucrado en el ALI inducido por CoV, pero la estrecha interacción de SIRT1, NF-  $\kappa$  B y Nrf2 sugieren su participación en el ALI / ARDS inducido por CoV. Como tal, los datos apoyan el potencial anti-in fl acción inflamatoria de la melatonina. En fl La amación se asocia comúnmente con una producción elevada de citocinas y quimiocinas, mientras que la melatonina provoca una reducción en la prointinuación.**

**fi citoquinas inflamatorias TNF-  $\alpha$ , IL-1  $\beta$ , IL-6 e IL-8, y una elevación en el nivel de anti-in fl citocina inflamatoria IL-10 [ 33 , 34 ] Sin embargo, puede haber algunas preocupaciones sobre el potencial pro-in fl acciones inflamatorias de la melatonina cuando se usa en dosis muy altas o en condiciones inmunes suprimidas donde puede inducir un aumento en la producción de pro-in**

**fi citocinas inflamatorias, IL-1  $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-12, TNF-  $\alpha$ , e IFN-  $\gamma$  [ 35 ] Por el contrario, en los modelos de infección por ALI, la melatonina se presenta con anti-in fl acción amatoria y protectora [ 6 6 ]**

### 4. Melatonina y antioxidación

**El antioxidante e ff El efecto de la melatonina coopera con su anti-in fl acciones inflamatorias regulando al alza las enzimas antioxidantes (p. ej., superóxido dismutasa), regulando a la baja las enzimas prooxidativas (p. ej. óxido nítrico sintasa), y también pueden interactuar directamente con los radicales libres, actuando como captador de radicales libres [ 3 , 4 4 ] Las infecciones virales y su replicación generan constantemente productos oxidados. En un modelo ALI inducido por el SARS, la producción de lipoproteína oxidada de baja densidad activa la respuesta inmune innata por la sobreproducción de macrófagos alveolares IL-6 a través de la señalización del receptor tipo Toll 4 (TLR4) / NF- $\kappa$ B, lo que conduce a ALI [ 36 ] TLR4 es un receptor para el sistema inmune innato, y también es un objetivo terapéutico para la melatonina. En los modelos de isquemia cerebral, gastritis y periodontitis, la melatonina ha documentado anti-in fl acciones de amation a través de la señalización TLR4 [ 37 - 39 ] El antioxidante e ff El efecto de la melatonina también ha sido fi En el ALI causado por radiación, sepsis e isquemia-reperusión [ 4 4 , 40 , 41 ] En pacientes con ALI / SDRA, especialmente cuando la enfermedad está avanzada y en pacientes tratados en unidades de cuidados intensivos (UCI), graves en fl amation, hipoxemia y ventilación mecánica con altas concentraciones de oxígeno aumenta inevitablemente la generación de oxidantes local y sistemáticamente [ 42 , 43 ] En consecuencia, especulamos que la oxidación excesiva también está tratar a los recién nacidos con dificultad respiratoria, ha documentado el antioxidante y anti-in fl acciones inflamatorias de la melatonina en el pulmón. Por lo tanto, es probable que la aplicación de melatonina sea beneficiosa fi Cial en el control de la in fl amación y oxidación en sujetos infectados con coronavirus.**

### 5. Melatonina e inmunomodulación

**Cuando el virus se inhala e infecta las células epiteliales respiratorias, las células dendríticas fagocitan el virus y presentan antígenos a las células T. mi ff ector función de las células T al matar las células epiteliales infectadas, y las células T CD8 + citotóxicas producen y liberan pro-in fl citocinas inflamatorias que inducen la apoptosis celular [ 46 ] Tanto el patógeno (CoV) como la apoptosis celular desencadenan y amplifican la respuesta inmune. La exacerbación de la producción de citocinas, el reclutamiento excesivo de células inmunes y el daño epitelial incontrolable genera un círculo vicioso para ALI / ARDS relacionado con la infección [ 47 ] Las características clínicas de COVID-19 sugieren que un nivel reducido de neutrófilos, linfocitos y células T CD8 + en sangre periférica [ 7 7 , 48 ] La melatonina ejerce acciones reguladoras sobre el sistema inmune y mejora directamente la respuesta inmune al mejorar la proliferación y maduración de las células destructoras naturales, linfocitos T y B, granulocitos y monocitos en la médula ósea y otros tejidos [ 49 ] En los macrófagos, la presentación del antígeno también aumenta después de la aplicación de melatonina, donde se detectó la regulación positiva del receptor del complemento 3, MHC clase I y clase II, y antígenos CD4 [ 50 ]**

**Receptor NOD-like 3 (NLRP3) en fl El amasoma es parte de la respuesta inmune innata durante la infección pulmonar. El patógeno, incluido un virus (aún no se han probado los CoV), desencadena la activación de NLRP3 para amplificar la in fl amation. Probablemente hay un equilibrio de las acciones protectoras y perjudiciales de NLRP3 en el pulmón. Por lo tanto, en un experimento con ratones, la inhibición de NLRP3 en la fase temprana de infección aumentó la mortalidad, mientras que la supresión de NLRP3 en el pico de infección permitió una protección e ff ect [ 51 ] Esto admite el uso de melatonina en ALI / ARDS cuando está en fl La amación es más severa. En fl amasome NLRP3 está correlacionado con enfermedades pulmonares causadas por infección, incluso en fl virus uenza A, virus sincitial y bacterias [ 51 - 53 ] El e ff La eficacia de la melatonina en la regulación de NLRP3 se ha demostrado en la lesión pulmonar inducida por radiación, en las vías respiratorias alérgicas fi modelos de ALI inducida por amation y oxígeno y ALI inducida por LPS, en los que la melatonina reduce la in fi La filtración de macrófagos y neutrófilos en el pulmón en ALI debido a la inhibición de NLRP3 en fl amasome [ 4 4 , 28 , 54 , 55 ]**

## 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- $\alpha$  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- $\alpha$ , IL-6, IL-1  $\beta$  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- $\alpha$  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, T. 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*

- Respir. Medicina.** (2020) [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X) Epub antes de la impresión.
- [10] J. Liu, X. Zheng, Q. Tong, W. Li, B. Wang, K. Sutter, M. Trilling, M. Lu, U. Dittmer, D. Yang, aspectos discretos y superpuestos de la patología y la patogénesis de los coronavirus patógenos humanos emergentes SARS-CoV, MERS-CoV y 2019-nCoV, **J. Med. Virol.** (2020) <https://doi.org/10.1002/jmv.25709> Epub antes de la impresión. [11] J. Chen, patogénesis y transmisibilidad de la descripción general rápida de 2019-nCoV-A y comparación con otros virus emergentes, **Microbios Infect.** (2020) <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2020.01.004>.
- [12] L.-L. Ren, Y.-M. Wang, Z.-Q. Wu, Z.-C. Xiang, L. Guo, T. Xu, Y.-Z. Jiang, Y. Xiong, Y.-J. Li, X.-W. Li, H. Li, G.-H. Fan, X.-Y. Gu, Y. Xiao, H. Gao, J.-Y. Xu, F. Yang, X.-M. Wang, C. Wu, L. Chen, Y.-W. Liu, B. Liu, J. Yang, X.-R. Wang, J. Dong, L. Li, C.-L. Huang, J.-P. Zhao, Y. Hu, Z.-S. Cheng, L.-L. Liu, Z.-H. Qian, C. Qin, Q. Jin, B. Cao, J.-W. Wang, Identificación de un nuevo coronavirus que causa neumonía severa en humanos: un estudio descriptivo, **Chin. Medicina. J.** (2020), <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000722> Epub antes de la impresión.
- [13] R. Channappanavar, S. Perlman, Infecciones patógenas por coronavirus humano: causas y consecuencias de la tormenta de citoquinas y la inmunopatología, **Semin. Immunopathol.** 39 (2017) 529–539, <https://doi.org/10.1007/s12076-017-0921-8>.
- [14] CY Cheung, LLM Poon, IH Ng, W. Luk, S.-F. Sia, MHS Wu, K.-H. Chan, K.-Y. Yuen, S. Gordon, Y. Guan, JSM Peiris, Respuestas de citoquinas en macrófagos infectados por coronavirus con síndrome respiratorio agudo severo in vitro: posible relevancia para la patogénesis, **J. Virol.** 79 (2005) 7819–7826, <https://doi.org/10.1128/JVI.79.12.7819-7826.2005>.
- [15] Ley HKW, CY Cheung, HY Ng, SF Sia, YO Chan, W. Luk, JM Nicholls, JSM Peiris, YL Lau, Regulación positiva de quimocinas en células dendríticas humanas derivadas de monocitos, infectadas con coronavirus SARS, **Blood** 106 (2005) 2366–2374, <https://doi.org/10.1182/blood-2004-10-4166>.
- [16] H. Chu, J. Zhou, BH-Y. Wong, CC Li, JF-W. Chan, Z.-S. Cheng, D. Yang, D. Wang, AC-Y. Lee, CC Li, M.-L. Yeung, J.-P. Cai, IH-Y. Chan, W.-K. Ho, KK-W. A. B.-J. Zheng, Y. Yao, C. Qin, K.-Y. Yuen, coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio e infección a los linfocitos T primarios humanos y activa las vías de apoptosis extrínsecas e intrínsecas, **J. Infect. Dis.** 213 (2016) 904–914, <https://doi.org/10.1093/infdis/jiv380>.
- [17] AR Fehr, R. Channappanavar, G. Jankevicius, C. Fett, J. Zhao, J. Athmer, DK Meyerholz, I. Ahel, S. Perlman, El macrodominio de coronavirus conservado promueve la virulencia y suprime la respuesta inmune innata durante la infección grave por coronavirus del síndrome respiratorio agudo, **MBio** 7 (2016), <https://doi.org/10.1128/mBio.01721-16>.
- [18] J.-Y. Chien, P.-R. Hsueh, W.-C. Cheng, C.-J. Yu, P.-C. Yang, cambios temporales en citocina / quimioquina pro inflamatoria y afectación pulmonar en el síndrome respiratorio agudo severo, **Respirologia (Carlton, Vic.)** 11 (2006) 715–722, <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2006.00942.x>.
- [19] R. Channappanavar, AR Fehr, R. Vijay, M. Mack, J. Zhao, DK Meyerholz, S. Perlman, interferón desregulado tipo I y en fl las respuestas de los macrófagos y monocitos inflamatorios causan neumonía letal en ratones infectados con SARS-CoV, **Cell Host Microbe** 19 (2016) 181–193, <https://doi.org/10.1016/j.chom.2016.06.002>.
- [20] SL Smits, A. de Lang, JMA van den Brand, LM Leijten, WF van IJcken, MJC Eijkemans, G. van Amerongen, T. Kuiken, AC Andeweg, ADME Osterhaus, BL Haagmans, respuesta innata exacerbada del huésped al SARS-CoV en primates no humanos de edad avanzada, **PLoS Pathog.** 6 (2010) e1000756–e1000756, <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1000756>.
- [21] A. Junaid, H. Tang, A. van Reeuwijk, Y. Aboulella, P. Wuelfroth, V. van Duinen, W. Stam, AJ van Zonneveld, T. Hankemeier, A. Mashaghi, Síndrome de shock hemorrágico del Ébola en un chip, **iScience** 23 (2020) 100765, <https://doi.org/10.1016/j.isci.2019.100765>.
- [22] JA Boga, A. Colo-Montes, SA Rosales-Corral, D.-X. Tan, RJ Reiter, Beneficios de la melatonina en el manejo de infecciones virales: un nuevo uso para esta "manita molecular"? **Rev. Med. Virol** 22 (2012) 323–336, <https://doi.org/10.1002/mv.1714>.
- [23] G. Anderson, M. Maes, RP Markus, M. Rodríguez, virus Ébola: la melatonina como opción de tratamiento fácilmente disponible, **J. Med. Virol** 87 (2015) 537–543, <https://doi.org/10.1002/jmv.24130>.
- [24] RJ Reiter, Q. Ma, R. Sharma, Melatonina en mitocondrias: mitigación clara y peligros presentes,  **fisiología (Bethesda)** 35 (2020) 86–95, <https://doi.org/10.1152/physiol.00034.2019>.
- [25] D. Ben-Nathan, GJ Maestroni, S. Lustig, A. Conti, Efectos de la melatonina en ratones infectados con virus de encefalitis, **Arch. Virol** 140 (1995) 223–230, <https://doi.org/10.1007/bf01309858>.
- [26] R. Hardeland, Melatonina y en fl historia de una espada de doble filo, **J. Pineal Res.** 65 (2018) e12525, <https://doi.org/10.1111/jpi.12525>.
- [27] Q.-L. Wang, L. Yang, Y. Peng, M. Gao, M.-S. Yang, W. Xing, X.-Z. Xiao, ginsenosido Rg1 regula SIRT1 para mejorar el pulmón inducido por sepsis en fl amnación y lesión a través de la inhibición del estrés del retículo endoplásmico y en fl amnación, **Mediat. En fl amm.** 2019 (2019) 6453296, <https://doi.org/10.1155/2019/6453296>.
- [28] C.-K. Sun, F.-Y. Lee, Y.-H. Kao, H.-J. Chiang, P.-H. Sung, T.-H. Tsai, Y.-C. Lin, S. Leu, Y.-C. Wu, H.-I. Lu, Y.-L. Chen, S.-Y. Chung, H.-L. Su, H.-K. Si, el tratamiento sistémico combinado de melatonina y mitocondrias mejora el síndrome de dificultad respiratoria aguda en la rata, **J. Pineal Res.** 58 (2015) 137–150, <https://doi.org/10.1111/jpi.12199>.
- [29] Y. Ling, Z.-Z. Li, J.-F. Zhang, X.-W. Zheng, Z.-Q. Lei, R.-Y. Chen, J.-H. Feng, La inhibición de MicroRNA-494 alivia la lesión pulmonar aguda a través de la vía de señalización de Nrf2 a través de NCO1 en el síndrome de dificultad respiratoria aguda asociada a sepsis, **Life Sci.** 210 (2018) 1–8, <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2018.05.058>.
- [30] AM da C. Pedrosa, R. Weinlich, GP Mognol, BK Robbs, JP de B. Viola, A. Campa, GP Amarante-Mendes, la melatonina protege a las células T CD4+ de la muerte celular inducida por la activación al bloquear la regulación positiva del ligando CD95 mediada por NFAT, **J. Immunol. (Baltimore, Maryland: 1950)** 184 (2010) 3487–3494, <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0902961>.
- [31] Y. Shang, S.-P. Xu, Y. Wu, Y.-X. Jiang, Z.-Y. Wu, S.-Y. Yuan, S.-L. Yao, la melatonina reduce la lesión pulmonar aguda en ratas endotoxémicas, **Chin. Medicina. J.** 122 (2009) 1388–1393.
- [32] Z. Ahmadi, M. Ashra. fi zadeh, melatonina como modulador potencial de Nrf2,  **fondo. Clin. Pharmacol** 34 (2020) 11–19, <https://doi.org/10.1111/for.12498>.
- [33] S. Habtemariam, M. Daglia, A. Sureda, Z. Selamoglu, MF Gulshan, SM Nabavi, Melatonina y enfermedades respiratorias: una revisión, **Curr. Parte superior. Medicina. Chem** 17 (2017) 467–488, <https://doi.org/10.2174/15723101710000000000000000000000>.
- [34] R. Hardeland, Envejecimiento, melatonina y el pro y anti-en fl redes inflamatorias, **int. J. Mol. Sci.** 20 (2019), <https://doi.org/10.3390/ijms20051223>.
- [35] L. Carrascal, P. Núñez-Abades, A. Ayala, M. Cano, Papel de la melatonina en el fl proceso inflamatorio y su potencial terapéutico, **Curr. Pharm. Pharm. Res.** 24 (2018) 1563–1588, <https://doi.org/10.2174/13816128201800000000000000000000>.
- [36] Y. Imai, K. Kuba, GG Neely, R. Yaghubian-Malhami, T. Perkmann, G. van Loo, M. Ermolaeva, R. Veldhuizen, YHC Leung, H. Wang, H. Liu, Y. Sun, M. Pasparakis, M. Kopf, S. Müller, S. Bauer, JSM Peiris, AS Slutsky, S. Akira, M. Hultqvist, R. Holmdahl, J. Nicholls, C. Jiang, CJ Binder, JM Penninger, Identificación de la catión del estrés oxidativo y la señalización del receptor 4 Toll-like como una vía clave de lesión pulmonar aguda, **Cell** 133 (2008) 235–249, <https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.09.044>.
- [37] Y. Zhao, H. Wang, W. Chen, L. Chen, D. Liu, X. Wang, X. Wang, Melatonina atenúa el daño de la sustancia blanca después de la isquemia cerebral focal en ratas al regular la vía TLR4 / NF-kappaB, **Brain Res. Toro.** 150 (2019) 168–178, <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2019.05.019>.
- [38] J. Luo, J. Song, H. Zhang, F. Zhang, H. Liu, L. Li, Z. Zhang, L. Chen, M. Zhang, D. Lin, M. Lin, R. Zhou, la regulación a la baja de Foxp3 mediada por melatonina disminuye la producción de citocinas a través de las vías TLR2 y TLR4 en ratones infectados con *H. pylori*, **Int. Immunopharmacol.** 64 (2018) 116–122, <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2018.08.034>.
- [39] T.-Y. Renn, Y.-K. Huang, S.-W. Feng, H.-W. Wang, W.-F. Lee, C.-T. Lin, T. Burnouf, L.-Y. Chen, P.-F. Kao, H.-M. Chang, suplemento profiláctico con melatonina suprime con éxito la patogenia de la periodontitis mediante la normalización de la relación RANKL / OPG y la depresión de la vía de señalización TLR4 / MyD88, **J. Pineal Res.** 64 (2018), <https://doi.org/10.1111/jpi.12464>.
- [40] S.S. Chen, C.-L. Chang, K.-C. Lin, P.-H. Sung, H.-T. Chai, Y.-Y. Zhen, Y.-C. Chen Y.-C. Wu, S. Leu, T.-H. Tsai, C.-H. Chen, H.-W. Chang, H.-K. Si, la melatonina aumenta el tratamiento de células madre mesenquimales apoptóticas derivadas de tejido adiposo contra la lesión pulmonar aguda inducida por sepsis, **Am. J. Transl. Res.** 6 (2014) 439–458.
- [41] M.-L. Wang, C.-H. Wei, W.-D. Wang, J.-S. Wang, J. Zhang, J.-J. Wang, melatonina atenúa la lesión pulmonar por isquemia-reperusión a través de la inhibición del estrés oxidativo y en fl amnación, **Interact. Cardio. Th.** 26 (2018) 761–767, <https://doi.org/10.1093/icvts/ivx440>.
- [42] DY Tamura, EE Moore, DA Partrick, JL Johnson, PJ O'fl ner, CC Silliman, La hipoxemia aguda en humanos mejora el neutrófilo en fl respuesta amoratoria, Choque (Augusta, Georgia) 17 (2002) 269–273, <https://doi.org/10.1097/00024382200204000-00005>.
- [43] JV Sarma, PA Ward, Oxidantes y señalización redox en la lesión pulmonar aguda, **Compr. Physiol** 1 (2011) 1365–1381, <https://doi.org/10.1002/cphy.c100068>.
- [44] E. Gitto, RJ Reiter, G. Sabatino, G. Buoncore, C. Romeo, P. Gitto, C. Buggé, G. Trimarchi, I. Barberi, correlación entre citocinas, displasia broncopulmonar y modalidad de ventilación en recién nacidos prematuros: mejora con el tratamiento con melatonina, **J. Pineal Res.** 39 (2005) 287–293, <https://doi.org/10.1111/j.1365-3113.2005.00351.x>.
- [45] E. Gitto, RJ Reiter, SP Cordaro, RM La, P. Chirazzi, G. Trimarchi, P. Gitto, MP Calabrò, I. Barberi, Oxidativo y en fl parámetros inflamatorios en el síndrome de dificultad respiratoria de recién nacidos prematuros: beneficio de la melatonina, **Am. J. Perinatol.** 21 (2004) 209–216, <https://doi.org/10.1005/ajp.2004.100501>.
- [46] MC Rogers, JV Williams, Quis Custodiet Ipsos Custodes? Regulación de la célula respuestas inmunes mediadas después de infecciones pulmonares virales, **Annu. Rev. Virol.** 5 (2018) 363–383, <https://doi.org/10.1146/annurev-virology-092917-043515>.
- [47] C.-Y. Yang, C.-S. Chen, G.-T. Yang, Y.-L. Cheng, S.-B. Yong, M.-Y. Wu, C.-J. Li, nuevo ideas sobre la regulación inmune molecular de la patogénesis del síndrome de dificultad respiratoria aguda, **int. J. Mol. Sci.** 19 (2018), <https://doi.org/10.3390/ijms19020588>.
- [48] Y. Liu, Y. Yang, C. Zhang, F. Huang, F. Wang, J. Yuan, Z. Wang, J. Li, J. Li, C. Feng, Z. Zhang, L. Wang, L. Peng, L. Chen, Y. Qin, D. Zhao, S. Tan, L. Yin, J. Xu, C. Zhou, C. Jiang, L. Liu, Índices clínicos y bioquímicos de pacientes infectados con nCoV 2019 vinculados a cargas virales y lesiones pulmonares, **Sci. China Life Sci.** (2020) <https://doi.org/10.1007/s11427-020-1643-8>.
- [49] SC Miller, SR Pandi-Perumal, AI Esqui fi no, DP Cardinali, GJM Maestroni, El papel de la melatonina en la inmuno-mejora: aplicación potencial en cáncer, **int. J. Exp. Pathol.** 87 (2006) 81–87, <https://doi.org/10.1111/j.0959-9673.2006.00000.x>.
- [50] C. Kaur, EA Ling, Efectos de la melatonina en macrófagos / microglia en ratas postnatales cerebros, **J. Pineal Res.** 26 (1999) 158–168, <https://doi.org/10.1111/j.1600-079x.1999.tb00578.x>.
- [51] MD Tate, JDH Ong, JK Dowling, JL McAuley, AB Robertson, E. Latz, GR Drummond, MA Cooper, PJ Hertzog, A. Mansell, Reevaluando el papel del NLRP3 en fl amnación durante patógenos en fl enzua una infección por virus por inhibición temporal, **Sci. Rep.** 6 (2016) 27912, <https://doi.org/10.1038/srep27912>.
- [52] C. Shen, Z. Zhang, T. Xie, J. Ji, J. Xu, L. Lin, J. Yan, A. Kang, Q. Dai, Y. Dong, J. Shan, S. Wang, X. Zhao, Rhein suprime el pulmón en fl lesión inflamatoria inducida por el virus sincitial respiratorio humano mediante la inhibición de NLRP3 en fl activación de ammasoma por vía NF-kappaB en ratones, **Front. Pharmacol** 10 (2019) 1600, <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01600>.

- [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 VelazquezBrizuela, 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/s00394-019-01917-1> [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 $\alpha$  / 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, Mismo molécula pero diferentes expresiones: el envejecimiento y la sepsis desencadenan NLRP3 en la activación de 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 e 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>.