



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

El papel de la melatonina en el manejo del dolor

Role of melatonin in pain management

Autor:

Juan Laplaza Gárate

Director

José Joaquín García García

ÍNDICE

Resumen y palabras clave	3
Abstract	4
1. Introducción.....	5
1.1 Fisiología de la melatonina	5
1.2 Fisiología del dolor	8
1.3 Justificación y objetivos	12
2. Material y métodos.....	13
2.1 Diseño y estrategia de búsqueda	13
2.2 Criterios de inclusión y exclusión	13
3. Resultados	15
3.1 Tratamiento del dolor a través de receptores	15
3.1.1 Receptores MT2	15
3.1.2 Sistema de opioides.....	16
3.1.3 Vía de la serotonina	17
3.1.4 Receptores dopaminérgicos D ₂	17
3.1.5 Vía L-arginina – óxido nítrico.....	18
3.1.6 Receptores α -2-adrenérgicos	18
3.2 Funciones antioxidantes de la melatonina y el dolor.....	19
3.3 Melatonina en anestesia y cuidados intensivos	21
3.3.1 Melatonina en cuidados intensivos	21
3.3.2 Melatonina en anestesia	22
3.4 Biodisponibilidad y seguridad de los tratamientos con melatonina.....	24
4. Conclusiones	26
Bibliografía	27

RESUMEN Y PALABRAS CLAVE

El dolor es un tema de suma importancia en la medicina que tiene un manejo complejo. Los estímulos dolorosos periféricos se transmiten por diferentes vías sensitivas y llegan al sistema nervioso central, pudiendo ser regulado. La melatonina es una sustancia ubicua con funciones reguladoras sobre los ritmos biológicos y funciones antioxidantes. Su síntesis y liberación endógena se regula por los ciclos de luz y oscuridad a través del núcleo supraquiasmático y existen receptores repartidos en todo el organismo con múltiples funciones. Se administra de forma exógena para tratar el insomnio primario. Se ha comprobado su seguridad a dosis suprafisiológicas y que tiene efectos adversos mínimos. Su baja biodisponibilidad invita a buscar nuevas formas de administración. Se ha estudiado la implicación de la melatonina en la regulación del dolor. A nivel central, la melatonina modula el dolor a través de receptores MT2 o implicándose en vías de señalización como el sistema de opioides. A nivel periférico, su potencial antioxidante y antiinflamatorio neutraliza sustancias dañinas e inhibe vías de señalización inflamatorias como la expresión de la COX2 o la síntesis de citocinas inflamatorias. Su aplicación en especialidades como la anestesia y los cuidados intensivos ha conseguido el ahorro de fármacos convencionales y la optimización del estado del paciente.

Palabras clave: dolor, melatonina, opioides, anestesia, antiinflamatorio, cuidados intensivos.

ABSTRACT

Pain is an extremely important topic in medicine and has a complex management. Peripheral pain stimuli are transmitted via different sensory pathways and reach the central nervous system which can be regulated. Melatonin is an ubiquitous substance that has regulatory functions on biological rhythms as well as antioxidant functions. Its synthesis and endogenous release is regulated by light and dark cycles via the suprachiasmatic nucleus and there are receptors distributed throughout the body with multiple functions. It is administered exogenously to treat primary insomnia. It has been shown to be safe at supraphysiological doses and to have negligible adverse effects. Its low bioavailability suggests that new forms of administration should be explored. The involvement of melatonin in pain regulation has been studied. At a central level, melatonin modulates pain via MT2 receptors or by being involved in signalling pathways such as the opioid system. Peripherally, its antioxidant and anti-inflammatory properties neutralise harmful substances and inhibit inflammatory signalling pathways such as the expression of COX2 or the synthesis of inflammatory cytokines. Its implementation in specialties like anaesthesia and critical care has led to a reduction in the use of conventional drugs and optimisation of the patient's condition.

Keywords: pain, melatonin, opioids, anesthesia, anti-inflammatory, intensive care.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 FISIOLOGÍA DE LA MELATONINA

La melatonina fue aislada por primera vez en 1958 por Aaron Lerner. Conocida también por su formulación química, N-acetil-5-metoxitriptamina, es una sustancia que ha podido ser detectada en la mayoría de seres vivos, desde las bacterias hasta los vertebrados complejos. Se piensa que inicialmente la melatonina sirvió como un potente antioxidante protector de las funciones básicas del metabolismo en bacterias primitivas y que, más tarde, fue adquiriendo otras funciones como la regulación de los ritmos biológicos o como antiinflamatorio (Zhao et al. 2019). Si bien es cierto que es producida en una gran cantidad de tejidos, en los vertebrados y muy especialmente en mamíferos, la mayor parte de la secreción se realiza exclusivamente por la glándula pineal (Amaral y Cipolla-Neto, 2018).

La glándula pineal pertenece al grupo de los órganos circunventriculares, que, como su propio nombre indica, se encuentran alrededor de los ventrículos cerebrales. Es un órgano impar, y se encuentra en el techo posterior del tercer ventrículo. Embriológicamente, se forma a partir de una evaginación de la capa endimaria del tubo neural, justo después de su cierre. Inicialmente, la evaginación se produce a un nivel más anterior que el que finalmente ocupa la glándula en un encéfalo maduro (Kiecker, 2018). A partir de ahí se diferenciarán las principales células efectoras de la glándula, los pinealocitos.

La síntesis y liberación de la melatonina pineal está regulada por los ciclos de luz – oscuridad. En los vertebrados inferiores, los pinealocitos son fotosensibles y regulan su actividad por exposición a la luz solar. Sin embargo, en vertebrados superiores, la regulación lumínica es indirecta y algo más compleja ya que los pinealocitos han perdido la sensibilidad a la luz (Sapède, Cau, 2013). El tracto retino-hipotalámico es una vía aferente que manda información de la retina directamente al núcleo supraquiasmático, que funciona como reloj biológico endógeno. De esta forma, el núcleo supraquiasmático

es capaz de sincronizarse con los ciclos de luz y oscuridad. Del núcleo supraquiasmático, saldrán una serie de vías eferentes que descenderán hasta la médula espinal para hacer sinapsis con neuronas preganglionares simpáticas del ganglio cervical superior (GCS). De aquí se proyectan axones hacia la glándula pineal, cuyo principal neurotransmisor será la norepinefrina (NA). Por acción del núcleo supraquiasmático, se produce una liberación rápida de melatonina, con picos máximos entre las 2:00 y las 4:00 (Claustrat y Leston 2015).

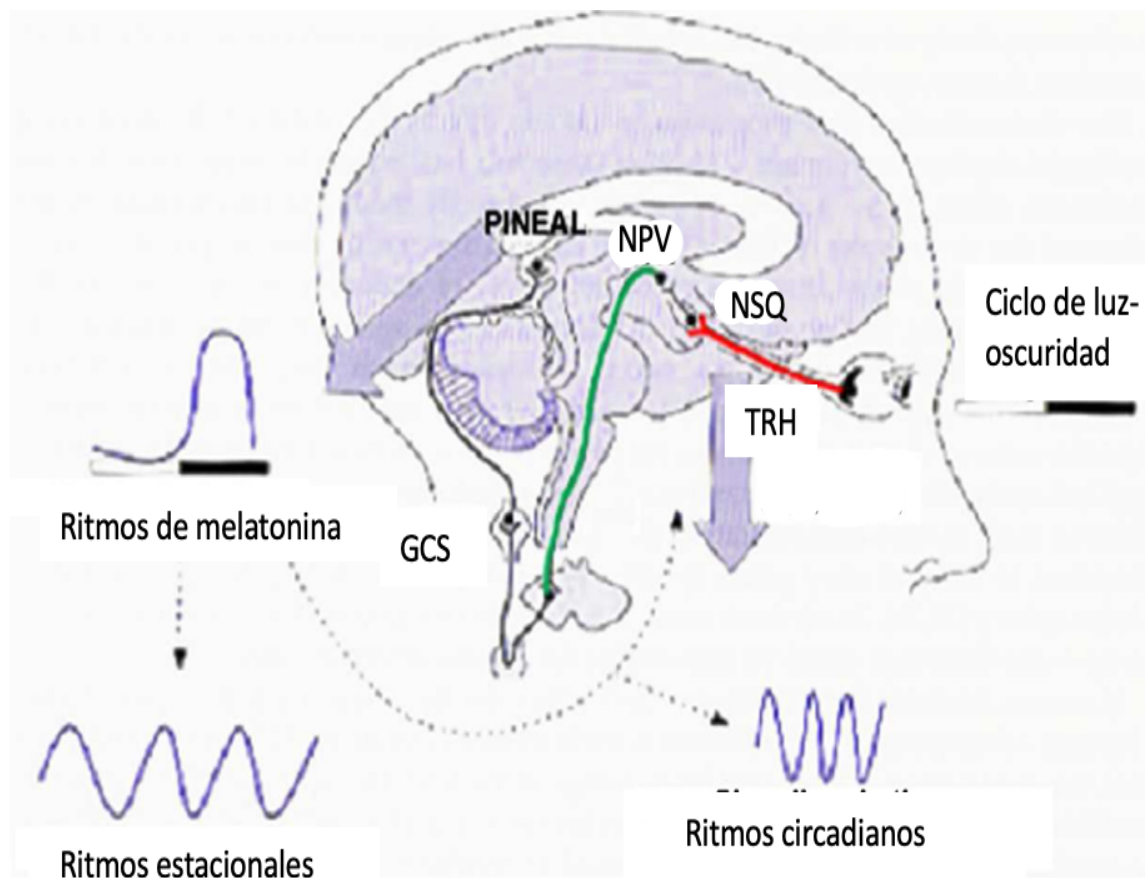


FIGURA 1: VÍA NEURONAL PARA LA SÍNTESIS DE MELATONINA (CLAUSTRAT Y LESTON, 2015)

NPV: núcleo paraventricular; NSQ: núcleo supraquiasmático; TRH: tracto retinohipotalámico; GCS: ganglio cervical superior.

El precursor de la melatonina es el triptófano, que en el pinealocito pasa a serotonina en dos pasos, y en otros dos pasos se forma melatonina, mediados por dos enzimas, N-acetiltransferasa y acetilserotonina-O-metiltransferasa, cuyas actividades varían a lo largo del día. La melatonina no se almacena en los pinealocitos, se difunde directamente a la sangre y al líquido cefalorraquídeo (LCR). Sus características anfipáticas le permiten atravesar cualquier membrana celular. Como no se almacena, la determinación de melatonina periférica es el reflejo de la actividad pineal. Además de la medición directa en plasma o saliva de las concentraciones de melatonina, también suele servir la detección de sus metabolitos, 6-hidroximelatonina en orina (Claustrat y Leston 2015).

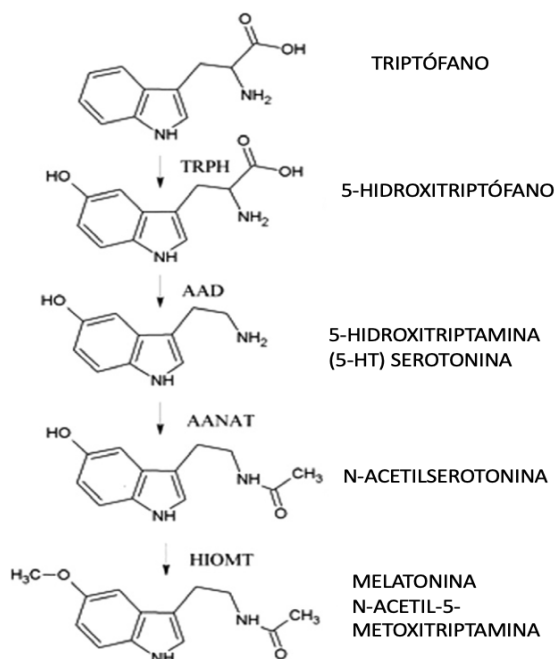


FIGURA 2: PROCESO DE SÍNTESIS DE MELATONINA (SLOMINSKI ET AL., 2012)

En cuanto a su metabolismo, el hígado aclara un 90% de la melatonina mediante el citocromo CYP1A2, en la que se encuentra mucha variabilidad funcional, lo que lleva a fuertes diferencias interindividuales de biodisponibilidad de melatonina. Además, varias sustancias como la cafeína o el tabaco interactúan con CYP1A2, modificando del mismo modo la concentración de melatonina y sus metabolitos.

Las funciones de la melatonina pueden dividirse en dos grupos: aquellas dependientes de su actividad antioxidante y aquellas mediadas por receptores. Es conocida su acción antioxidante directa y la inducción de transcripción de otros enzimas antioxidantes. Esta acción en la mitocondria es fundamental, donde además regula la actividad de las cadenas respiratorias I y IV y protege el ADN mitocondrial. También evita la degradación del ADN y de proteínas, actuando a nivel del sistema ubiquitin-proteosoma (Cipolla-Neto y Amaral 2018). Sus funciones mediadas por receptores pasan por los dos principales: MT1 y MT2, que son receptores transmembrana unidos a proteínas G, que han sido

encontrados en muy diferentes áreas del cuerpo humano como el sistema nervioso central (SNC), riñón, piel, tejido adiposo, tracto genital, hígado, hueso, glándulas parótidas, sistema cardiovascular o células del sistema inmune. Estos receptores tienen múltiples formas de acción como la inducción de la adenilciclasa, fosfolipasas A y C o la interacción con canales de calcio o de potasio. Así, tenemos efectos inmediatos (en presencia de melatonina) y efectos prospectivos (en ausencia de la melatonina, durante el día). Entre los inmediatos destacan la disminución de AMPc y GMPc y de entre los prospectivos, la hipersensibilización a procesos cuya mediación sea a través del aumento de AMPc y GMPc, es decir, que una vez estos han estado inhibidos durante la noche, con el inicio del día se ven potenciados en ausencia de melatonina. También, las acciones de la melatonina mediada por receptores incluyen el control sobre la transcripción de diferentes genes reloj, de forma que la actividad celular queda sincronizada con ritmos de 24 horas. La duración relativa de la noche y el día hace que la melatonina tenga efectos estacionales en la respuesta inmune, la termorregulación, el crecimiento y la reproducción (Amaral y Cipolla-Neto, 2018).

El SNC es una diana especial para la melatonina, donde se han encontrado grandes concentraciones de sus receptores, por lo que se puede inferir que sus funciones serán ampliamente reguladas por éstos. Especialmente, la melatonina se ha visto implicada en procesos de plasticidad sináptica, neurotrofismo, protección antioxidante, proliferación neuronal, axonal y dendritogénesis. Además, la indolamina también interviene en el control de la presión arterial, el metabolismo energético y el dolor entre otros (Cipolla-Neto y do Amaral, 2018).

1.2 FISIOLOGÍA DEL DOLOR

El dolor es ampliamente experimentado por la mayoría de las personas y puede ser un signo, síntoma o una patología en sí misma, que, en medicina, tiene una recurrencia y una relevancia importantísima. Los datos son muy contundentes, puesto que la OMS considera que aproximadamente un 20% de la población mundial sufre algún tipo de dolor crónico. En España, esta cifra se eleva por encima del 50% en pacientes mayores

de 65 años. En cuanto a dolor neuropático, a nivel internacional, las cifras de prevalencia rondan el 8% (Hernández et al., 2017). Se define el dolor como una sensación subjetiva, desagradable, acompañada de un impacto emocional, que nos indica un daño, potencial o existente, en un tejido. Pese a ser una percepción subjetiva, el dolor tiene vías nerviosas específicas que comienzan desde los receptores, hasta la corteza cerebral, pasando por el tronco encéfalo y el hipotálamo, sin olvidar el sistema límbico, pues el dolor tiene también implicaciones emocionales. Con todo esto, podemos deducir que el dolor desempeña una función protectora puesto que nos alerta sobre peligros, potencia conductas en pos del cuidado y la recuperación de estructuras dañadas (Świeboda et al., 2013).

Existe mucha variabilidad interpersonal sobre cómo se percibe el dolor causado por un estímulo doloroso. Un mismo estímulo doloroso puede ser percibido de forma diferente por una persona según su estado emocional. Por grupos, las mujeres son las que más tolerancia tienen al dolor, mientras que los niños y los hombres serían los que menos. (Świeboda et al., 2013).

El dolor puede ser clasificado según sus cualidades, intensidad, duración o localización, lo cual tiene una importante relevancia clínica. Así, el facultativo puede distinguir dos entidades clínicas distintas entre, por ejemplo, un dolor opresivo en el tórax irradiado hacia la espalda y un dolor periumbilical desplazado a fosa ilíaca derecha.

Atendiendo a las vías nerviosas que transportan el estímulo doloroso, se diferencia el dolor rápido y el dolor lento. Ambas vías comienzan en los nociceptores, que son terminaciones nerviosas libres que se encuentran repartidas por toda la piel y en muchos tejidos internos como pleuras, fascias, articulaciones, peritoneo, periostio o meninges. La mayoría de órganos viscerales tienen una innervación dolorosa escasa, es por ello que el dolor visceral es sordo y difícilmente localizable. Estos nociceptores son excitados mediante estímulos químicos, térmicos, mecánicos (Hall & Hall, 2021).

El dolor rápido es transportado por fibras nerviosas A δ , mielinizadas, por lo que la conducción se da a altas velocidades. Se siente como un dolor agudo perfectamente localizable y permite al individuo reaccionar incluso antes de sentir el estímulo doloroso. Son fibras con pocos receptores opioides por lo que las posibilidades farmacológicas son

escasas (Swieboda et al., 2013). Esta vía rápida sinapta con neuronas de la médula espinal, a nivel del asta dorsal, pertenecientes al fascículo neoespinotalámico, que cruzan y suben hasta el encéfalo. Unas pocas neuronas de esta vía terminan en la formación reticular del troncoencéfalo, aunque la mayoría van al tálamo, en su región ventrobasal. La vía continúa hacia el sistema límbico y la corteza cerebral (Hall & Hall, 2021). Aunque el estímulo doloroso es interpretado en la corteza cerebral, es en el tálamo donde comienza la sensación básica de dolor. El principal neurotransmisor de esta vía es el glutamato (Świeboda et al., 2013).

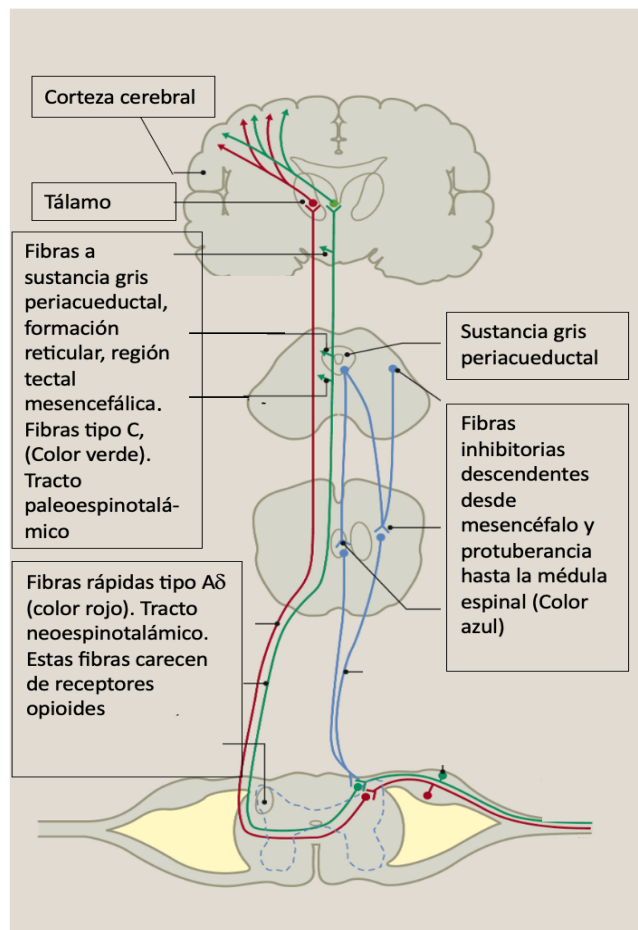
El dolor lento por el contrario se transmite por fibras tipo C, amielínicas, caracterizado por una velocidad de conducción más lenta. Al igual que las fibras tipo A δ , las fibras C sinaptan a nivel del asta dorsal de la medula espinal. Sin embargo, esta sinapsis es con neuronas pertenecientes a la vía paleoespinotalámica, que acabará fundamentalmente en el troncoencéfalo, en la formación reticular, la región tectal mesencefálica y la zona gris periacueductal rodeando al acueducto de Silvio. Su principal neurotransmisor es la sustancia P, que tiene un periodo de acción más prolongado que el glutamato (Hall & Hall, 2021). La vía lenta del dolor también transmite el prurito puesto que son sensibles a histamina, además, tienen receptores opioides. Las vías de tipo lento forman redes, por lo que la localización de este dolor será mucho más difusa (Swieboda et al., 2013).

También podemos diferenciar el dolor crónico del dolor agudo. El dolor agudo es el dolor fisiológico, adaptativo, que promueve la supervivencia (Swieboda et al., 2013). Por el contrario, el dolor crónico, antiguamente clasificado como dolor que persiste pasado el periodo de curación.

Esta clasificación no podía englobar a los procesos de dolor prolongado de enfermedades crónicas por lo que finalmente se tomó un tiempo a partir del cual el dolor se considera crónico. El dolor es crónico cuando supera los tres meses de duración (Treede et al., 2019). Buena parte del dolor crónico se debe a un fallo en la vía somática del dolor y, por ello, se considera siempre patológico. La glía puede estar implicada en la cronificación del dolor mediante la modificación del metabolismo glutaminérgico (Temmermand et al., 2022).

El dolor regula el sistema nervioso aumentando la actividad eléctrica, algo de lo que se encarga principalmente el dolor lento (Hall & Hall, 2021). Así mismo, el dolor puede ser regulado de muchas maneras. Además de farmacológicamente o mediante estados psicológicos (Swieboda et al., 2013), el mismo sistema nervioso es capaz de modular la intensidad del dolor mediante el sistema de analgesia del encéfalo y médula espinal y el sistema de opioides cerebrales.

El sistema de opioides cerebrales se compone por sustancias endógenas capaces de modificar y bloquear los impulsos dolorosos. Este sistema actúa en la analgesia del encéfalo, la médula espinal y en otras regiones cerebrales. La sustancia mejor descrita es la β -endorfina, aunque también destacan la metencifalina, la dinorfina y la leuencefalina (Hall & Hall, 2021).



El sistema de analgesia del encéfalo y médula espinal es una vía que comienza en los núcleos paraventriculares mesencefálicos y la región gris periacueductal, pasa por el núcleo magno del rafe que finalmente envía señales descendentes hacia un complejo inhibidor localizado en las astas posteriores de la médula. Es un sistema mediado por encefalina y serotonina que bloquean impulsos nerviosos procedentes de fibras Aδ y C antes de que lleguen al encéfalo (Hall & Hall, 2021).

FIGURA 3: VÍAS DEL DOLOR Y VÍA DEL SISTEMA DE ANALGESIA EN EL SNC
(STEEDS, 2016)

1.3 JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

La prevalencia del dolor a nivel mundial es muy elevada. Esto sumado a que su manejo normalmente es complicado y el empleo de analgésicos convencionales de forma continuada implique efectos adversos, ponen de manifiesto la importancia del abordaje de nuevas vías terapéuticas en pos de reducir las elevadas cifras de prevalencia de dolor crónico y mejorar la calidad de vida de los pacientes que lo sufren.

La melatonina surge como una terapia innovadora y segura a la vista de los ensayos clínicos. El potencial antiinflamatorio y antioxidante, además de la gran proporción de receptores específicos a lo largo del sistema nervioso central, la convierten en un potente candidato para el manejo del dolor. Además, ésta tiene otros beneficios, lo que permitiría optimizar el estado de pacientes que sufren dolor por muy distintas patologías. Con esto, los objetivos de este trabajo son:

1. Aprender sobre la fisiología de la melatonina en el cuerpo humano. Conocer las principales funciones y la implicación de ésta en la terapia con el dolor.
2. Conocer el dolor desde un punto de vista fisiológico, cómo se representa en el organismo y los mecanismos que lo modulan.
3. Revisar de qué forma la melatonina produce efectos terapéuticos en pacientes que sufren dolor
4. Buscar en la literatura científica la existencia de ensayos clínicos que hayan utilizado la melatonina en especialidades donde el manejo del dolor es muy importante.
5. Estudiar la farmacología y la seguridad de los tratamientos con melatonina exógena.

2. MATERIAL Y MÉTODOS

2.1 DISEÑO Y ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

En un inicio, este trabajo se ha diseñado de forma que la introducción y los resultados conforman dos bloques de búsqueda independientes. El planteamiento del mismo es una revisión bibliográfica sistematizada, para lo que se han utilizado las siguientes bases de datos; En la introducción se acudió a Pubmed, Up To Date y libros de fisiología médica. Los descriptores utilizados han sido “melatonin”, “physiology”, “pharmacology”, “metabolism” conjugadas con el operador booleano “AND” en sucesivas búsquedas. Por otra parte, también se han empleado los descriptores “pain”, “physiology”, “acute pain”, “chronic pain” conjugados en diferentes búsquedas con el operador booleano “AND”. Para los resultados se han empleado las bases de datos de Pubmed, SciELO, Cochrane y WOS, encontrando resultados en diferentes revistas científicas como Journal of Pineal Research, European Journal of Clinical Pharmacology, Journal of Physiological Sciences, Pain, International Journal of Molecular Sciences, o Brain Research Bulletin. Se han usado los descriptores “melatonin” y “pain” conjugados con el operador booleano “AND”. Para optimizar los resultados de la búsqueda se han añadido los siguientes descriptores: “*MT2 receptor*”, “*anesthesia*”, “*intensive care unit*”, “*antiinflammatory*”, “*mu opioid receptor*”, “*antioxidant*”.

2.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Se han incluido los artículos con acceso completo al texto. De entre los tipos de artículos, se han escogido revisiones, revisiones sistemáticas, metaanálisis y ensayos clínicos. Se ha procurado elegir aquellos artículos con una fecha de publicación no superior a 10 años. Se han incluido artículos citados dentro de aquellos que cumplían con criterios de inclusión y exclusión que eran relevantes para el estudio.

Se han excluido aquellos estudios que no ofrecían suficiente información o cuya metodología era de baja calidad. Asimismo, se han excluido aquellos que no cumplían con los criterios de inclusión.

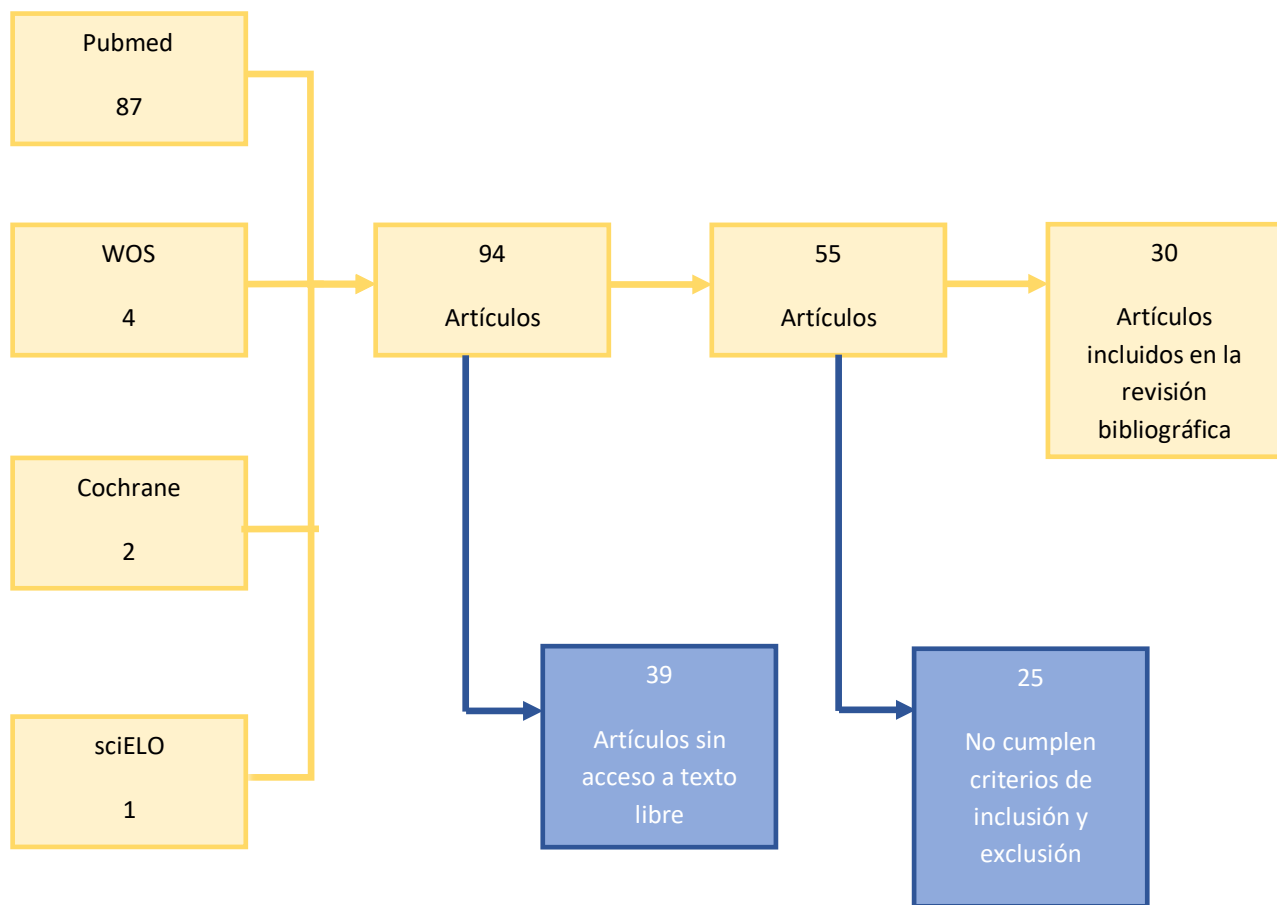


FIGURA 4: ESQUEMA DEL PROCESO DE SELECCIÓN

3. RESULTADOS

3.1 TRATAMIENTO DEL DOLOR A TRAVÉS DE RECEPTORES

3.1.1 *Receptores MT2*

Tanto los MT2, como los MT1, forman una familia de receptores unidos a proteína G específicos para melatonina. Los receptores MT2 se encuentran distribuidos por todo el organismo. Dentro del SNC se expresan en multitud de localizaciones, como en el tálamo, la pituitaria anterior, el asta dorsal de la médula espinal, el tracto espinal del trigémino y el núcleo trigeminal. De entre sus efectos a nivel celular, una vez activado el receptor MT2 produce una inhibición de la guanilil ciclasa (Ambriz-Tututi et al. 2009).

Este receptor ha sido propuesto como uno de los principales implicados en la producción de analgesia mediada por melatonina. La propuesta surge de que los efectos analgésicos de la melatonina desaparecen cuando se coadministra junto con 4P-PDOT, un antagonista selectivo de los receptores MT2 (Lopez-Canul et al., 2015). Sin embargo, no se conocen todavía los mecanismos moleculares. En este estudio se observó una disminución de la hiperalgesia táctil y térmica en el dolor neuropático en ratas, mediante la administración de UCM924, un análogo selectivo del receptor MT2. Los resultados fueron similares a los de la gabapentina, sin la aparición de los efectos adversos motores que ésta produce. Se cree que uno de los mecanismos implicados es el de los receptores MT2 que se expresan en la sustancia gris periacueductal. Éstos, una vez activados, producen una disminución de los impulsos de las neuronas ON y aumentan los impulsos de las neuronas OFF de esta área, que proyectan sus axones hacia el núcleo rostral ventromedial de la médula espinal – implicado en el sistema de analgesia – modulándolo (Lopez-Canul et al. 2015).

Los receptores MT2 también producen cambios en los canales de K^+ y de Ca^{2+} , produciendo una hiperpolarización en aquellas neuronas que expresan este receptor. También ha sido descrito un descenso en los niveles de AMP_c , GMP_c , Ca^{2+} , diacilglicerol y ácido araquidónico intracelulares. Estos hechos bien podrían explicar los efectos analgésicos de MT2 (Lopez-Canul et al., 2015).

Otros efectos que se le atribuyen al receptor MT2 son la reducción en la liberación de citoquinas proinflamatorias, puesto que disminuye el Ca^{2+} intracelular, y la inhibición de la fosforilación de las MAP kinasas. Estos efectos disminuyen la activación glial implicada en el dolor neuropático. En el mismo estudio, se observó un descenso en la hipertrofia de los astrocitos con la administración de MLT, aunque no se puede asegurar la implicación de MT2 en este hecho (Huang et al. 2020).

En modelos animales con daño en el nervio ciático se ha visto cómo la administración de melatonina activaba los receptores MT1 y MT2 situados en la membrana de las células de Schwann, induciendo una preservación de la mielina a nivel del sistema nervioso periférico (Huang et al., 2020).

Los receptores MT2 también influyen en los cambios epigenéticos que modulan el dolor. Cuando la enzima Tet1 está aumentada facilita la desmetilación del promotor mGluR5 y, por tanto, un aumento en su expresión en el asta dorsal de la medular, que induce un aumento en la nocicepción. En un estudio se observó cómo la activación de los receptores MT2 bloqueaba esta vía algésica (Hsieh et al. 2017).

3.1.2 Sistema de opioides

Los mecanismos a través de los cuales la MLT tiene efecto en el sistema opioide no han sido descritos. De hecho, se sabe que la MLT no tiene afinidad por los receptores opioides. Sin embargo, hay múltiples evidencias de una fuerte asociación entre las dos (Shavali et al., 2005). Así, la administración de naloxona, un antagonista de receptores opioides, disminuye significativamente el poder analgésico de la melatonina (Ambriz-Tututi et al., 2009).

Del mismo modo, diferentes mamíferos han sido estudiados, encontrando receptores δ y μ y péptidos opioides en la glándula pineal de cada uno de ellos. El mecanismo mayormente reconocido para la explicación de los efectos de la melatonina sobre el sistema opioide es que, tras su administración, se produce una liberación de β -endorfina en la glándula pineal. Así mismo, la administración de opioides produce un aumento en los niveles séricos de MLT (Shavali et al., 2005). También se ha visto que el

efecto analgésico de los opioides disminuye en ratas pinealectomizadas (Ambriz-Tututi et al., 2009).

Uno de los mayores inconvenientes que tiene la administración de opioides para el control del dolor son las tolerancias que producen estos tratamientos a largo plazo. La coadministración de MLT con opioides puede reducir estas tolerancias evitando así el incremento progresivo de dosis y con ello el aumento de efectos secundarios. De entre las explicaciones propuestas, es posible que la tolerancia a opioides esté mediada por la proteína de choque térmico HSP27, que tiene un aumento de expresión en sujetos tratados con morfina de forma continua. La MLT podría bloquear este mecanismo, aunque se necesitan más investigaciones para confirmarlo (Kuthati et al., 2019). También se ha descrito que la disminución de la tolerancia esté mediada por receptores melatoninérgicos, sobre todo MT2 (Srinivasan et al., 2010). Los receptores NMDA tienen importancia en la conducción de los estímulos dolorosos y en la generación de tolerancia a los opioides. Se ha observado cómo MLT suprime los receptores NMDA, en especial los NMDA type 1 dando así otra posible explicación a este hecho (Srinivasan et al., 2010).

3.1.3 Vía de la serotonina

La serotonina es un neurotransmisor indolamínico cuyo precursor es el triptófano, al igual que la MLT. Secretada en multitud de regiones del SNC, está implicada en la regulación y transmisión del dolor. La administración de ketaserina, un antagonista de los receptores 5-HT_{2A}, redujo el poder analgésico de la MLT, lo cual hace inferir que la MLT modula el dolor a través de esta vía (Mantovani et al. 2006). En ese mismo estudio, se concluye que la administración de la melatonina regula la liberación de 5-HT en algunas áreas del SNC como el hipocampo o el cuerpo estriado

3.1.4 Receptores dopaminérgicos D₂

Se conocen implicaciones en la vía de transmisión del dolor por parte de los receptores D₂. Se ha relacionado a la MLT con este efecto puesto que su poder analgésico disminuía

con la administración de sulpirida, un antagonista de los receptores D₂ (Mantovani et al. 2006).

3.1.5 Vía L-arginina – óxido nítrico

A nivel central, se ha observado cómo la MLT bloquea la oxido nítrico-sintasa, produciendo efectos analgésicos. Estos efectos han sido bloqueados mediante la administración de L-arginina, precursor de NO lo que sugiere un posible efecto analgésico de la MLT que implique la interacción con esta vía (Mantovani et al., 2006).

3.1.6 Receptores α -2-adrenérgicos

Los efectos analgésicos de MLT fueron bloqueados con la administración de yohimbina, un antagonista α -2-adrenérgico, sugiriendo la interacción de MLT con esta vía. De igual modo se descartó la implicación de la MLT en los efectos analgésicos de los receptores α -1-adrenérgicos, ya que, tras la administración de su antagonista, prazosín, no se observó disminución alguna del poder analgésico de MLT (Mantovani et al. 2006).

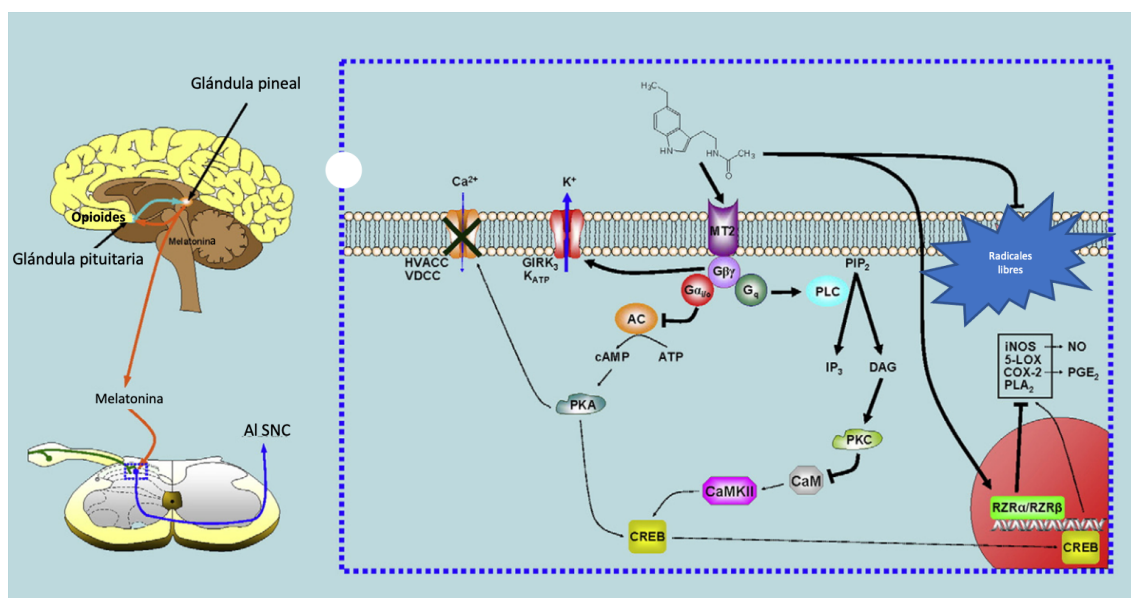


FIGURA 5: MELATONINA A TRAVÉS DE MT2 Y SU INTERACCIÓN CON EL SISTEMA DE OPIOIDES (AMBRITZ-TUTUTI ET AL., 2009)

3.2 FUNCIONES ANTIOXIDANTES DE LA MELATONINA Y EL DOLOR

La inflamación es una respuesta inespecífica ante agentes dañinos que promueve la eliminación éstos e induce la posterior reparación de los tejidos. Se trata de un mecanismo muy complejo en el que intervienen una gran cantidad de moléculas. En este proceso se produce dolor – el llamado dolor inflamatorio – y éste puede ser modificado mediante la acción de la melatonina.

Se diseñó un estudio para demostrar la implicación de la melatonina en el dolor inflamatorio en ratas. Para ello se inocularon diferentes sustancias que activan la inflamación, se coadministró melatonina y se observó sus efectos; En primer lugar, se administró lipopolisacárido bacteriano y se observó un descenso en el umbral del dolor. Este descenso en el umbral del dolor pudo ser revertido mediante la administración de melatonina. Más tarde, se administró carragenano, una sustancia proinflamatoria. En este caso, la coadministración de melatonina no solo elevó el umbral del dolor, sino que también potenció el efecto de otros antiinflamatorios y consiguió aliviar el edema que esta sustancia produce. Por último, se indujo inflamación a través de capsaicina. Este dolor inflamatorio también se redujo mediante la administración de melatonina, sin embargo, en este caso, el efecto analgésico se vio bloqueado tras la administración de naloxona y también mediante la inoculación de antagonistas del receptor MT2. Por ello se cree que la modulación analgésica ocurre a nivel central (Srinivasan et al. 2010).

Uno de los efectos mejor estudiados de la melatonina es su potencial antioxidante y el depurado de especies reactivas del oxígeno (ROS). Estas sustancias se generan en el proceso inflamatorio, potenciando así el estrés oxidativo, el daño celular y por ello el dolor. Uno de los mecanismos por el cual sustancias derivadas de $O_2^{\cdot -}$ producen hiperalgesia es a través de MAPK. Habría que hacer especial mención a JNK, que, una vez activada, perpetúa el dolor tanto a nivel central como a nivel periférico, donde aumenta la excitabilidad de los nociceptores y activa la transcripción de proteinasas de la matriz extracelular. Disminuir la concentración de derivados del $O_2^{\cdot -}$ mediante melatonina podría evitar la activación de JNK y por ello disminuir la sensación de dolor. Esto es especialmente cierto en el dolor de tipo crónico (Esposito et al., 2010). También las ROS generan daño en el ADN. Este daño produce una activación de la poli ADP ribosa

polimerasa (PARP), disminuyendo los niveles de NAD⁺, que interviene en la glicólisis. Esto conlleva a una disminución repentina de ATP intracelular y con ello, a lesión celular. La activación de PARP ha sido bloqueada a través de la administración de melatonina, consiguiendo así un menor daño celular (Esposito et al., 2010).

Las ROS también inducen, a nivel periférico, un aumento de la expresión de la ciclooxigenasa 2 (COX 2), lo que eleva las concentraciones de prostaglandinas, de carácter algésico, como, por ejemplo, la prostaglandina E2. La eliminación de ROS con melatonina podría evitar la sobreexpresión de COX 2 y producir así un efecto analgésico (Esposito et al. 2010).

En la inflamación también se produce un aumento en las concentraciones de óxido nítrico (NO). La melatonina inhibe la producción de NO mediante el bloqueo de la NO sintasa. Esto reduce la inflamación y por tanto de dolor. La inflamación produce un aumento de la migración de polimorfonucleares (PMN) al tejido dañado. La administración de melatonina también consigue disminuir la migración de estas poblaciones celulares evitando así un daño celular excesivo (Marseglia et al. 2015). Además, la melatonina también consigue reducir la síntesis de 5-lipooxigenasa (5-LOX), una enzima que se encarga de degradar ácidos grasos. Los productos derivados de la actividad de 5-LOX pueden producir daño celular e hiperalgesia. También la melatonina disminuye las concentraciones de ácido araquidónico actuando como regulador negativo de la fosfolipasa A2 (Ambriz-Tututi et al., 2009).

La administración de melatonina consigue disminuir la producción de citoquinas de carácter inflamatorio, como IL-1, IL-6 o TNF- α . Esto tiene especial importancia en cuanto a la activación del factor nuclear kappa B (NFKB), puesto que necesita de estas citoquinas para activarse. NFKB está directamente relacionado con la respuesta inmune, amplificando su respuesta. Una disminución de citoquinas proinflamatorias inducida por melatonina disminuye la activación del sistema inmune vía NFKB (Ambriz-Tututi et al. 2009). Relacionado con esto último, también se ha visto cómo la melatonina reduce la expresión de NLRP3 del inflamasoma, reduciendo de manera directa la inflamación (Kruk et al., 2021).

La melatonina no solo es capaz de reducir por sí misma las ROS, sino que también potencia la eliminación de estas sustancias induciendo la expresión u activando otras enzimas con esta capacidad, como la glutatión peroxidasa, la superóxido dismutasa o la catalasa (Ambriz-Tututi et al., 2009).

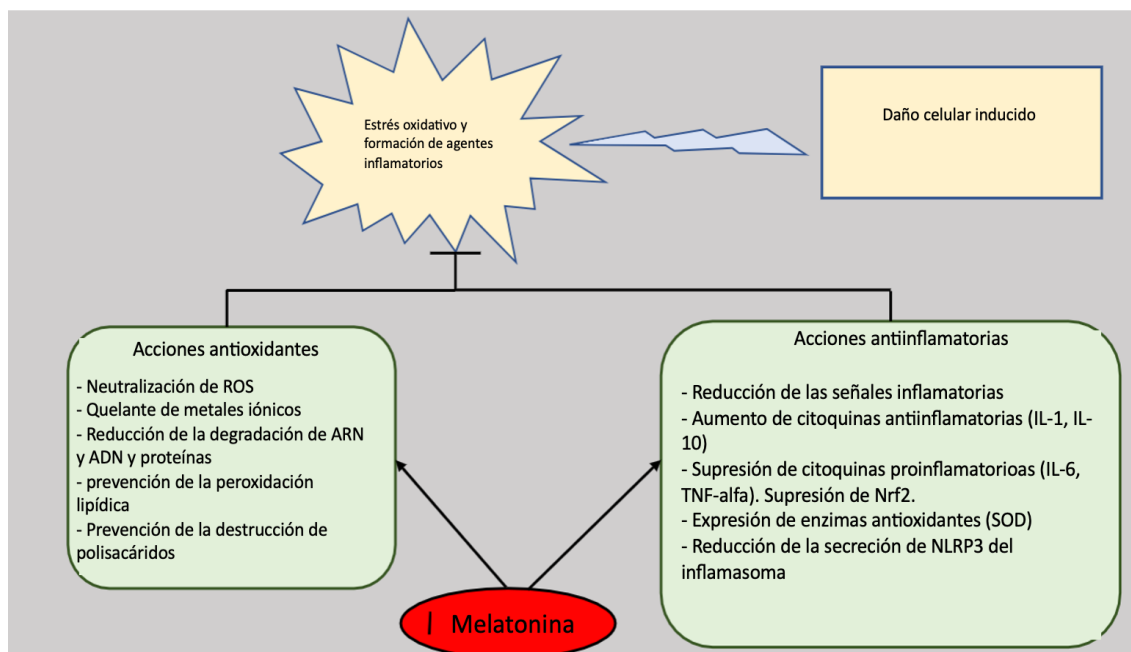


FIGURA 6: RESUMEN DE LAS ACCIONES ANTIINFLAMATORIAS Y ANTIOXIDANTES (KRUK ET AL., 2021).

3.3 MELATONINA EN ANESTESIA Y CUIDADOS INTENSIVOS

El potencial analgésico de la melatonina puede ser aprovechado en especialidades médicas como anestesia o medicina intensiva ya que, su seguridad y otros efectos beneficiosos aparte del analgésico, pueden marcar la diferencia en el manejo de los pacientes que acuden a estas unidades.

3.3.1 Melatonina en cuidados intensivos

Se observó que los pacientes ingresados en medicina intensiva no consiguen un pulso de secreción de melatonina circadiano. Esto tiene un efecto negativo en los patrones de sueño normales, lo cual empeora su estado de salud y tiene un impacto en la morbilidad.

El tratamiento con melatonina exógena redujo la fragmentación del sueño y aumentó las horas totales de éste, sin los efectos secundarios de otros hipnóticos convencionales (Bourne y Mills, 2006).

Se estudió el empleo de melatonina en pacientes ingresados por cáncer avanzado, en el que se observó un claro efecto paliativo. Estabilizó la enfermedad y mejoró la supervivencia especialmente en aquellos que sufrían cáncer de pulmón no microcítico, cáncer colorrectal y cáncer prostático. También se observó un posible efecto potenciador de la quimioterapia en estos pacientes, aunque se deben hacer mejores estudios para conocer los mecanismos implicados (Lissoni, 2002).

Otro aspecto en el cual se ha encontrado un claro beneficio en la administración exógena de MLT en pacientes de la unidad de cuidados intensivos es que reduce la tasa de delirio agudo, una complicación muy frecuente en esta especialidad. Consiguió incluso controlar aquellos delirios agudos refractarios a benzodiazepinas y antipsicóticos (Waldman, 2016).

En un estudio sobre casos de ingresos en la unidad de cuidados intensivos por sepsis severa, la MLT exógena obtuvo buenos resultados gracias a su potencial antioxidante y antiinflamatorio. Concretamente, redujo la mortalidad y la estancia hospitalaria. Se administró MLT intravenosa a dosis bajas, puesto que no se pudo aprobar el estudio para dosis más altas. Es por eso que, en este aspecto, se deberían realizar más estudios para determinar mejor el potencial de la MLT en pacientes con sepsis severa (Mansilla-Roselló et al., 2022).

3.3.2 Melatonina en anestesia

La MLT también podría tener un potencial uso en la especialidad de anestesia. Sus efectos analgésicos, unidos a su potencial hipnótico hacen de la MLT una propuesta muy sugerente para el futuro. Uno de sus puntos fuertes podría estar en el potencial efecto ahorrador de opioides que se ha descrito en el apartado 3.1.2 de este trabajo.

En una revisión bibliográfica se observó que, en varios estudios incluidos, el empleo de MLT como premedicación en el acto anestésico se asociaba a recuperaciones más rápidas de las intervenciones y se consiguió una mejoría significativa en la calidad del sueño en comparación con pacientes premedicados con Midazolam (Naguib et al., 2007)

Se recogieron datos sobre los efectos hipnóticos de la MLT. Varios estudios observaron que la administración de MLT exógena a dosis adecuadas consiguen efectos hipnóticos con registros electroencefalográficos similares a los conseguidos con hipnóticos convencionales, aunque estos resultados no fueron del todo concluyentes (Naguib et al., 2007).

También la MLT exógena redujo las dosis necesarias de propofol y tiopental en ensayos clínicos. En ratas, el efecto hipnótico de la ketamina se vio potenciado por la MLT. Se cree que todo esto ocurre por la facilitación que la MLT produce a nivel de la transmisión GABA del SNC, mediante la modulación de sus receptores (Naguib et al., 2007).

Una revisión sistemática estudió el efecto de la MLT en anestesia pediátrica. Ninguno de los estudios incluidos observó inferioridad en cuanto a la recuperación de las intervenciones en los sujetos tratados con MLT exógena y se consiguió un efecto ansiolítico dosis-dependiente en el perioperatorio. Esto, junto con sus efectos analgésicos y su buen perfil de seguridad, invita a realizar más estudios respecto al uso de la MLT en pacientes pediátricos ya que los resultados no fueron del todo consistentes (Mellor et al. 2022). Otro estudio también observó el efecto analgésico de la MLT exógena en anestesia pediátrica. Se formaron dos grupos de pacientes pediátricos de los cuales a uno se le administró MLT exógena. Durante la intubación, se midieron los niveles de citoquinas proinflamatorias. La reducción de citoquinas proinflamatorias fue significativamente mayor en el grupo tratado con MLT exógena. Los mejores resultados se obtuvieron en los niveles de IL-12, IL-6, IL-8 e IL-10 (Gitto et al. 2012).

3.4 BIODISPONIBILIDAD Y SEGURIDAD DE LOS TRATAMIENTOS CON MELATONINA

La melatonina empleada como principio activo se administra típicamente por vía oral, aunque se puede administrar por vía sublingual, subcutánea e intravenosa de igual manera. A dosis habituales (1 – 12 mg) administrada de forma oral, se consiguen concentración plasmática máxima (C_{max}) de melatonina de 10 a 100 veces mayores que los valores basales. Los valores de concentración plasmática se normalizan pasadas unas 4 a 8 horas tras la administración (Tordjman et al. 2017). Se ha establecido un tiempo máximo (T_{max}) de entre 30 - 45 min y una semivida de eliminación ($T_{1/2}$) de 45 min (Andersen et al., 2016)

En un estudio de revisión se observó que la biodisponibilidad varió del 9% al 33%. En cualquier caso, fue baja debido principalmente a un fuerte primer paso hepático. La enzima hepática del citocromo P450 más fuertemente relacionada con el metabolismo de la melatonina es la CYP1A2 (Harpsøe et al. 2015). La metabolización renal es de menos del 1%. (Peng et al., 2013). La CYP1A2, y también la CYP1A1 y CYP1B1, hidroxilan la melatonina a 6-hidroximelatonina que ya se considera un metabolito inactivo. Luego a este se le conjuga un grupo sulfato, para pasar a ser 6-sulfatoximelatonina, que se elimina por orina. También en el hígado la melatonina se puede demetilar por las enzimas CYP2C19 o CYP1A y pasar a ser N-acetilserotonina (Slominski et al., 2012). La edad parece ser un factor muy a tener en cuenta en la metabolización hepática de la melatonina. En un estudio se comparó la concentración plasmática de melatonina tras la administración de hormona exógena a dosis bajas en dos grupos diferenciados por edad. En los jóvenes, la concentración de melatonina no tuvo grandes diferencias en comparación con el grupo de ancianos, donde la concentración aumentó significativamente (Zhdanova et al., 1998). Estudios en neonatos confirman que dosis intragástricas de entre 0,5 a 5 mg de melatonina consiguen unos niveles plasmáticos muy elevados, aunque con un T_{max} aumentado con respecto a los adultos. También la $T_{1/2}$ está aumentada, debido a que el sistema enzimático del citocromo P450 de los neonatos es inmaduro (Carloni et al., 2017).

Se han estudiado inductores e inhibidores enzimáticos que puedan modificar la biodisponibilidad de la melatonina encontrando que fármacos como la fluvocamina,

anticonceptivos orales o el diazepam funcionan como inhibidores enzimáticos, elevando los niveles de melatonina tras su administración (Papagiannidou et al., 2014). También algunos antibióticos como las quinolonas funcionan inhibiendo la CYP1A2. El tabaco consigue una inducción de la CYP1A2 haciendo que los picos de concentración de melatonina tras la administración sean significativamente menores (Lalanne et al., 2021)

La melatonina exógena no altera el pico de secreción endógena en lo que se refiere a amplitud y duración, pero sí interfiere el momento en el que éste se produce (Peng et al., 2013)

La melatonina se considera segura. Las dosis habituales oscilan entre 1 a 12 mg, aunque hay estudios que han empleado dosis mucho más altas, de hasta 100 mg, sin reportar ninguna complicación (Gitto et al., 2004). La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) lo considera un suplemento, por lo que no hay una regulación estricta de las dosis. En cuanto a efectos adversos inmediatos encontramos la somnolencia, náuseas y dolor de cabeza, rash cutáneo, gastritis y pesadillas a dosis suprafisiológicas. Se recomienda no coadministrarla con benzodiacepinas por la posible sinergia y empeoramiento de la somnolencia diurna. En el embarazo y la lactancia está desaconsejada por el paso placentario y a la leche materna y por la poca evidencia de seguridad actual. La toxicidad es mínima, casi nula, llegando a no ser mortal a dosis de 800 mg/kg en estudios experimentales. Se ha reportado una reducción de la calidad del semen en adultos sanos tras un largo periodo de tratamiento con melatonina (Savage et al., 2023)

4. CONCLUSIONES

1. La melatonina es una sustancia de producción endógena que está presente en todo el organismo. Posee funciones antioxidantes muy potentes y regula los ciclos de sueño/vigilia, termorregulación, el crecimiento o la reproducción. También está implicada en la modulación del dolor.
2. La modulación del dolor a través de sus receptores recae casi exclusivamente en los receptores MT2 que activan el sistema endógeno de analgesia, inhiben las vías algésicas a través de la modificación de canales iónicos, modulan la activación glial, preservan mielina o intervienen en la modulación epigenética del dolor vía Tet1. También está implicada en el sistema de opioides favoreciendo su liberación. También reduce los efectos de tolerancia y puede potenciar el efecto de los opioides administrados de forma exógena y, a nivel central, ha demostrado regular otras vías centrales como la de la serotonina o la del óxido nítrico.
3. A nivel periférico, la melatonina actúa como un potente antiinflamatorio, modulando la expresión de la COX2, la NO sintasa o la activación de las MAPK, evita la migración excesiva de polimorfonucleares, la expresión de citoquinas inflamatorias e induce la expresión de otras enzimas antioxidantes.
4. El uso de melatonina en especialidades como la anestesia y la medicina intensiva han obtenido resultados prometedores. Se necesitan más estudios para demostrar el potencial real, pero, hasta la fecha, se han conseguido resultados importantes que mejoran el manejo y la situación de estos pacientes. Su uso además es seguro y con muy pocos efectos adversos. Además de esto, puede conseguir una disminución de las dosis de muchos fármacos que se emplean habitualmente en estas especialidades, disminuyendo así los efectos adversos de éstos.

BIBLIOGRAFÍA

- Amaral, F. G. do, y Cipolla-Neto, J. (2018). A brief review about melatonin, a pineal hormone. *Archives of Endocrinology and Metabolism*, 62: 472–479. <https://doi.org/10.20945/2359-3997000000066>
- Ambriz-Tututi, M., Rocha-González, H. I., Cruz, S. L., Granados-Soto, V. (2009). Melatonin: A hormone that modulates pain. In *Life Sciences*, 84: 489–498. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2009.01.024>
- Andersen, L. P. H., Gögenur, I., Rosenberg, J., Reiter, R. J. (2016). Pharmacokinetics of Melatonin: The Missing Link in Clinical Efficacy? *Clinical Pharmacokinetics*, 55: 1027–1030. <https://doi.org/10.1007/s40262-016-0386-3>
- Bourne, R. S., Mills, G. H. (2006). Melatonin: Possible implications for the postoperative and critically ill patient. *Intensive Care Medicine*, 32: 371–379. <https://doi.org/10.1007/s00134-005-0061-x>
- Carloni, S., Proietti, F., Rocchi, M., Longini, M., Marseglia, L., D'Angelo, G., Balduini, W., Gitto, E., Buonocore, G. (2017). Melatonin pharmacokinetics following oral administration in preterm neonates. *Molecules*, 22: 2115–2127. <https://doi.org/10.3390/molecules22122115>
- Cipolla-Neto, J., y do Amaral, F. G. (2018). Melatonin as a Hormone: New Physiological and Clinical Insights. *Endocrine Reviews*, 39: 990–1028. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00084>
- Claustrat, B., y Leston, J. (2015). Melatonin: Physiological effects in humans. *Neurochirurgie*, 61: 77–84. <https://doi.org/10.1016/j.neuchi.2015.03.002>
- Esposito, E., Paterniti, I., Mazzon, E., Bramanti, P., y Cuzzocrea, S. (2010). Melatonin reduces hyperalgesia associated with inflammation. *Journal of Pineal Research*, 49: 321–331. <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2010.00796.x>
- Gitto, E., Romeo, C., Reiter, R. J., Impellizzeri, P., Pesce, S., Basile, M., Antonuccio, P., Trimarchi, G., Gentile, C., Barberi, I., Zuccarello, B., Stefanutti, Gitto, E., y Ford, H. (2004). Melatonin Reduces Oxidative Stress in Surgical Neonates. *Journal of Pediatric Surgery*, 39: 184–189. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2003.10.003>
- Gitto, E., Aversa, S., Salpietro, C. D., Barberi, I., Arrigo, T., Trimarchi, G., Reiter, R. J., y Pellegrino, S. (2012). Pain in neonatal intensive care: Role of melatonin as an analgesic antioxidant. *Journal of Pineal Research*, 52: 291–295. <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2011.00941.x>
- Hall, J. E., y Hall, M. E. (2021). *Tratado de Fisiología Medica* (14e ed.). Eselvier.

- Harpsøe, N. G., Andersen, L. P. H., Gögenur, I., y Rosenberg, J. (2015). Clinical pharmacokinetics of melatonin: A systematic review. In *European Journal of Clinical Pharmacology*, 71: 901–909. <https://doi.org/10.1007/s00228-015-1873-4>
- Hernández, M. F., Pérez, D. B., y Moretón, C. M. (2017). Osteo-muscular pathology and chronic pain: Multidisciplinary rotation for primary care physicians. *Revista de La Sociedad Española Del Dolor*, 24: 256–263. <https://doi.org/10.20986/resed.2017.3562/2017>
- Hsieh, M. C., Ho, Y. C., Lai, C. Y., Chou, D., Wang, H. H., Chen, G. den, Lin, T. bin, y Peng, H. Y. (2017). Melatonin impedes Tet1-dependent mGluR5 promoter demethylation to relieve pain. *Journal of Pineal Research*, 63: e12436 <https://doi.org/10.1111/jpi.12436>
- Huang, C. T., Chen, S. H., Chang, C. F., Lin, S. C., Lue, J. H., & Tsai, Y. J. (2020). Melatonin reduces neuropathic pain behavior and glial activation through MT2 melatonin receptor modulation in a rat model of lysophosphatidylcholine-induced demyelination neuropathy. *Neurochemistry International*, 140: 104827. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2020.104827>
- Kiecker, C. (2018). The origins of the circumventricular organs. *Journal of Anatomy*, 232: 540–553 <https://doi.org/10.1111/joa.12771>
- Kruk, J., Aboul-Enein, B. H., yDuchnik, E. (2021). Exercise-induced oxidative stress and melatonin supplementation: current evidence. *Journal of Physiological Sciences*, 71: 27-46. <https://doi.org/10.1186/s12576-021-00812-2>
- Kuthati, Y., Lin, S. H., Chen, I. J., Wong, C. S. (2019). Melatonin and their analogs as a potential use in the management of Neuropathic pain. *Journal of the Formosan Medical Association*, 118: 1177–1186. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2018.09.017>
- Lalanne, S., Fougerou-Leurent, C., Anderson, G. M., Schroder, C. M., Nir, T., Chokron, S., Delorme, R., Claustrat, B., Bellissant, E., Kermarrec, S., Franco, P., Denis, L. y Tordjman, S. (2021). Molecular Sciences Melatonin: From Pharmacokinetics to Clinical Use in Autism Spectrum. *Disorder. Int. J. Mol. Sci*, 22: 1490. <https://doi.org/10.3390/ijms>
- Lissoni, P. (2002). Is there a role for melatonin in supportive care? *Supportive Care in Cancer*, 10: 110–116. <https://doi.org/10.1007/s005200100281>
- Lopez-Canul, M., Palazzo, E., Dominguez-Lopez, S., Luongo, L., Lacoste, B., Comai, S., Angeloni, D., Frascini, F., Boccella, S., Spadoni, G., Bedini, A., Tarzia, G., Maione, S., Granados-Soto, V y Gobbi, G. (2015). Selective melatonin MT2 receptor ligands relieve neuropathic pain through modulation of brainstem descending

antinociceptive pathways. *Pain*, 156: 305–317.
<https://doi.org/10.1097/01.j.pain.0000460311.71572.5f>

- Mansilla-Roselló, A., Hernández-Magdalena, J., Domínguez-Bastante, M., Olmedo-Martín, C., Comino-Pardo, A., Escames, G. y Acuña-Castroviejo, D. (2022). A phase II, single-center, double-blind, randomized placebo-controlled trial to explore the efficacy and safety of intravenous melatonin in surgical patients with severe sepsis admitted to the intensive care unit. *Journal of Pineal Research*, 74: e12845. <https://doi.org/10.1111/jpi.12845>
- Mantovani, M., Kaster, M. P., Pertile, R., Calixto, J. B., Rodrigues, A. L. S. y Santos, A. R. S. (2006). Mechanisms involved in the antinociception caused by melatonin in mice. *Journal of Pineal Research*, 41: 382–389. <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2006.00380.x>
- Marseglia, L., D'Angelo, G., Manti, S., Aversa, S., Arrigo, T., Reiter, R. J. y Gitto, E. (2015). Analgesic, anxiolytic and anaesthetic effects of melatonin: New potential uses in pediatrics. *International Journal of Molecular Sciences*, 16: 1209–1220. <https://doi.org/10.3390/ijms16011209>
- Mellor, K., Papaioannou, D., Thomason, A., Bolt, R., Evans, C., Wilson, M. y Deery, C. (2022). Melatonin for pre-medication in children: a systematic review. *BMC Pediatrics*, 22: 107–118. <https://doi.org/10.1186/s12887-022-03149-w>
- Naguib, M., Gottumukkala, V. y Goldstein, P. A. (2007). Melatonin and anesthesia: A clinical perspective. *Journal of Pineal Research*, 42: 12–21. <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2006.00384.x>
- Papagiannidou, E., Skene, D. J. y Ioannides, C. (2014). Potential drug interactions with melatonin. *Physiology and Behavior*, 131: 17–24. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2014.04.016>
- Peng, H. T., Bouak, F., Vartanian, O. y Cheung, B. (2013). A physiologically based pharmacokinetics model for melatonin - Effects of light and routes of administration. *International Journal of Pharmaceutics*, 458: 156–168. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2013.09.033>
- Sapède, D., & Cau, E. (2013). The Pineal Gland from Development to Function. *Current Topics in Developmental Biology*, 106: 171–215. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-416021-7.00005-5>
- Savage, R. A., Zafar, N., Yohannan, S., y Miller, J.-M. M. (2023). Melatonin. *Statpearls Publishing*.

- Shavali, S., Ho, B., Govitrapong, P., Sawlom, S., Ajjimaporn, A., Klongpanichapak, S. y Ebadi, M. (2005). Melatonin exerts its analgesic actions not by binding to opioid receptor subtypes but by increasing the release of β -endorphin an endogenous opioid. *Brain Research Bulletin*, 64: 471–479. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2004.09.008>
- Slominski, R. M., Reiter, R. J., Schlabritz-Loutsevitch, N., Ostrom, R. S. y Slominski, A. T. (2012). Melatonin membrane receptors in peripheral tissues: Distribution and functions. In *Molecular and Cellular Endocrinology*, 351: 152–166. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2012.01.004>
- Srinivasan, V., Pandi-Perumal, S. R., Spence, D. W., Moscovitch, A., Trakht, I., Brown, G. M. y Cardinali, D. P. (2010). Potential use of melatonergic drugs in analgesia: Mechanisms of action. *Brain Research Bulletin*, 81: 362–371. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2009.12.001>
- Steeds, C. (2016) The anatomy and physiology of pain. *Surgery*, 34: 55-59. <https://doi.org/10.1016/j.mpsur.2015.11.005>
- Swieboda, P., Filip, R., Prystupa, A., & Drozd, M. (2013). Assessment of pain: types, mechanism and treatment. *Annals of agricultural and environmental medicine*, 1: 2–7.
- Temmermand, R., Barrett, J. E. y Fontana, A. C. K. (2022). Glutamatergic systems in neuropathic pain and emerging non-opioid therapies. *Pharmacological Research*, 185: 106492. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2022.106492>
- Tordjman, S., Chokron, S., Delorme, R., Charrier, A., Bellissant, E., Jaafari, N. y Fougere, C. (2017). Melatonin: Pharmacology, Functions and Therapeutic Benefits. *Current Neuropharmacology*, 15: 434–443. <https://doi.org/10.2174/1570159X14666161228122>
- Treede, R. D., Rief, W., Barke, A., Aziz, Q., Bennett, M. I., Benoliel, R., Cohen, M., Evers, S., Finnerup, N. B., First, M. B., Giamberardino, M. A., Kaasa, S., Korwisi, B., Kosek, E., Lavand'Homme, P., Nicholas, M., Perrot, S., Scholz, J., Schug, S., ... Wang, S. J. (2019). Chronic pain as a symptom or a disease: The IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). *Pain*, 160: 19–27. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001384>
- Waldman, G., Pruskowski, J. y Arnold, R. (2016). The Role of Melatonin in Palliative Care. *Journal of Palliative Medicine*, 19: 568–569. <https://doi.org/10.1089/jpm.2016.0023>

- Zhao, D., Yu, Y., Shen, Y., Liu, Q., Zhao, Z., Sharma, R. y Reiter, R. J. (2019). Melatonin synthesis and function: Evolutionary history in animals and plants. *Frontiers in Endocrinology*, 10: 249. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00249>
- Zhdanova, I. V, Wurtman, R. J., Balcioglu, A., Kartashov, A. I. y Lynch, H. J. (1998). Endogenous Melatonin Levels and the Fate of Exogenous Melatonin: Age Effects. *Journal of Gerontology*, 53: 293-298. <https://academic.oup.com/biomedgerontology/article/53A/4/B293/592663>