



**Universidad**  
**Zaragoza**

TRABAJO DE FIN DE GRADO

**Beneficio de la melatonina en el  
tratamiento de las alergias**

**Benefits of melatonin in allergy  
treatment**

**Autor:**

Ignacio Molpeceres Pardos

**Director:**

José Joaquín García García

Departamento de Farmacología, Fisiología y Medicina Legal y Forense

Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza

Curso académico: 2024-2025

## **ABREVIATURAS UTILIZADAS**

- COX-2: Ciclooxygenasa 2
- EPIT: Inmunoterapia epicutánea
- HIOMT: Hidroxindol-O-metiltransferasa
- HLA: Antígenos leucocitarios humanos
- IgE: Inmunoglobulina E
- IgG: Inmunoglobulina G
- IgM: Inmunoglobulina M
- IL: Interleucina
- MMP-9: Metaloproteinasa de matriz 9
- NAT: N-acetiltransferasa
- NSQ: Núcleo supraquiasmático
- NSV: Núcleo supraventricular
- OIT: Inmunoterapia oral
- SLIT: Inmunoterapia sublingual
- TIMP-1: Inhibidor tisular de la metaloproteinasa-1
- TSLP: Linfopoyetina estromal tímica

## Índice

<b>Resumen</b>	4
<b>Abstract</b>	5
<b>Introducción</b>	6
Alergias	6
Melatonina	9
<b>Justificación y objetivos</b>	15
<b>Material y métodos</b>	16
Estrategia de búsqueda	16
Criterios de inclusión y exclusión	16
<b>Resultados y discusión</b>	18
Importancia de los ritmos circadianos en las alergias	18
Efectos beneficiosos de la melatonina en el tratamiento de las alergias	19
Papel de la melatonina en los tipos clínicos de las alergias	20
<b><i>Alergias alimentarias</i></b>	20
<b><i>Alergias de la piel</i></b>	21
<b><i>Asma alérgica</i></b>	24
<b><i>Rinitis alérgica</i></b>	28
<b>Conclusiones</b>	30
<b>Bibliografía</b>	31

## Resumen

Las alergias son una patología de elevada prevalencia en nuestro medio, causada por una reacción inmunológica desproporcionada ante un alérgeno. La melatonina es una molécula antioxidante sintetizada a partir del triptófano por todos los organismos vivos, que regula los ritmos circadianos.

Sus propiedades antioxidantes las realiza mediante la neutralización directa de diversas especies reactivas de oxígeno, la inhibición de enzimas prooxidantes y la estimulación de las enzimas antioxidantes. También tiene acciones antiinflamatorias, por su efecto sobre la COX-2, e inmunomoduladoras, que ejercen un papel beneficioso sobre la clínica de las enfermedades alérgicas.

Las alteraciones en las concentraciones plasmáticas de esta indolamina y de su patrón de secreción en sujetos con enfermedades alérgicas sugieren una relación de la melatonina con su fisiopatología. En este sentido, la melatonina es capaz de regular la tolerancia oral y la sensibilización alimentaria en algunos casos de alergias alimentarias. También disminuye la severidad clínica y mejora los trastornos del sueño de pacientes con dermatitis atópica; inhibe la inflamación de la vía aérea en modelos de asma alérgica; y reduce la sintomatología y la afectación histológica de modelos de rinitis alérgica.

En conclusión, la melatonina ha demostrado en diversos ensayos unos efectos beneficiosos en la clínica y el desarrollo de enfermedades alérgicas que la convierten en un posible e interesante tratamiento coadyuvante de las mismas, aunque son necesarios más estudios para concretar su beneficio real aplicado a la práctica clínica diaria.

**Palabras clave:** Melatonina, alergia, antioxidante, antiinflamatorio, atopia y ritmos circadianos.

## Abstract

Allergies are a highly prevalent condition in our environment, triggered by a disproportionate immune response to an allergen. Melatonin is a molecule synthesized from tryptophan by all living organisms, whose primary function is the regulation of circadian rhythms.

In addition to its role in sleep regulation, melatonin exhibits antioxidant properties by directly neutralizing various reactive oxygen species, inhibiting pro-oxidant enzymes, and stimulating antioxidant enzymes. It also exerts anti-inflammatory effects through the inhibition of COX-2, and immunomodulatory properties, which contribute beneficially to the clinical manifestations of allergic diseases.

Alterations in plasma concentrations of this indoleamine, as well as changes in its secretion patterns in individuals with allergic conditions, suggest a link between melatonin and allergy pathophysiology. In this regard, melatonin can regulate oral tolerance and food sensitization in certain cases of food allergies. It also reduces clinical severity and improves sleep disturbances in patients with atopic dermatitis; inhibits airway inflammation in allergic asthma models; and decreases symptoms and histological involvement in models of allergic rhinitis.

In conclusion, melatonin has demonstrated beneficial effects on the clinical course and development of allergic diseases in various studies, positioning it as a promising adjunctive treatment for these conditions, although further studies are needed to establish its efficacy in clinical practice.

**Keywords:** Melatonin, allergy, antioxidant, anti-inflammatory, atopy and circadian rhythms.

# Introducción

## Alergias

La alergia es una reacción inmunológica desproporcionada de nuestro organismo frente a la exposición a sustancias extrañas, que se denominan alérgenos. Estos pueden ser polen, ácaros, alimentos, medicamentos, etcétera, y desencadenan una serie de respuestas inmunológicas que terminan causando la sintomatología de la alergia. Muchos de estos alérgenos son proteínas solubles, cuyas propiedades fisiopatológicas se relacionan con su actividad enzimática y sus características aerodinámicas (Kay, 2001).

En una persona sana, los alérgenos entran en el organismo, y este emite cierto grado de respuesta contra ellos a través de la producción de IgG<sub>1</sub> e IgG<sub>4</sub>, y las células T producen interferón gamma a través de los linfocitos Th<sub>1</sub> o “helpers” (Kay, 2001). Sin embargo, cuando estas respuestas son exageradas, se produce lo que conocemos como reacciones de hipersensibilidad, que engloban todas aquellas situaciones en las que existe una respuesta inmune excesiva frente a antígenos tanto externos como internos.

Gell y Coombs clasificaron las reacciones de hipersensibilidad frente a antígenos en cuatro tipos: 1) Reacciones de tipo 1, que se relacionan con lo que conocemos principalmente como enfermedades alérgicas, y cursan con rinitis, asma, anafilaxia... Consisten en la producción de IgE mediada por linfocitos Th<sub>2</sub> y son reacciones rápidas. (Salinas, 2012; Vitte et al, 2022). 2) Reacciones de tipo 2: Tratan de un mecanismo humoral, mediado por IgG e IgM, que tienen capacidad para activar el complemento y reclutar leucocitos para generar respuesta inflamatoria. Esta reacción se produce frente a antígenos propios, mediante autoanticuerpos, y está involucrada en enfermedades como la púrpura autoinmune, la vasculitis ANCA+ o la anemia hemolítica autoinmune (Salinas, 2012). 3) Reacciones de tipo 3: En estas se produce la unión del antígeno con las inmunoglobulinas de tipo IgG, formando inmunocomplejos circulantes que pueden depositarse posteriormente en los tejidos, generando una gran liberación de citoquinas que provocan daño tisular. Es la reacción típica del lupus eritematoso sistémico. (Salinas, 2012). Finalmente, 4) Las de tipo 4: Se asocian con la dermatitis de contacto, entre otros procesos. Estas reacciones son tardías, y están mediadas por linfocitos T que llevan a la activación de macrófagos y formación de granulomas; o a acciones citotóxicas directas. Las células presentadoras de antígenos captan el antígeno, y lo procesan, presentándolo a

través de los antígenos HLA a los linfocitos T que dirigen el proceso inflamatorio a través de la liberación de citoquinas (Pavlos et al, 2015).

También podemos clasificar las alergias en dos grupos: las “IgE mediadas” que comprenden las reacciones de hipersensibilidad tipo I, asociadas a atopia, y en las que podemos usar pruebas diagnósticas como los test cutáneos, y las “no IgE mediadas” que incluyen las reacciones II, III y IV, aunque realmente solo algunas reacciones de tipo IV se suelen incluir dentro del término de las alergias, como por ejemplo la dermatitis de contacto.

El mecanismo inmunológico relacionado con las alergias que más importancia va a tener en la práctica clínica va a ser la reacción de tipo I, es decir, la mediada por IgE. Esta reacción nos va a dar cuadros clínicos tan frecuentes como la atopia, la rinitis alérgica, el asma alérgico o las reacciones de anafilaxia. Este mecanismo, que es útil en la respuesta a venenos, toxinas o parásitos, puede descontrolarse dando lugar a los procesos alérgicos.

El mecanismo por el cual se producen las alergias mediadas por IgE está regulado por las células Th<sub>2</sub>, que favorecen el desarrollo de eosinófilos, basófilos y mastocitos, así como la producción de varias citoquinas, entre las que destacan IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13 (Colas et al, 2022; Vitte et al, 2022).

En una primera fase de sensibilización, la IgE que se forma se une a receptores de membrana que se expresan en los mastocitos y los basófilos. Cuando el nivel de IgE en los mastocitos alcanza cierto nivel, en la reexposición al mismo alérgeno, se producirá la degranulación de estos mastocitos, que liberarán citoquinas inflamatorias, así como mediadores como la histamina, la heparina, las prostaglandinas o la triptasa, que serán responsables de la sintomatología de la alergia (Salinas, 2012; Colas et al, 2022).

Las alergias son un problema creciente en nuestra población con incidencia ascendente en los países desarrollados habiendo llegado a suponer un problema de salud pública que afecta a unos 433 millones de personas alrededor del mundo. Actualmente y según algunos estudios, en torno al 30% de la población podría estar afectada (Wang et al, 2024).

Las enfermedades alérgicas, especialmente todas aquellas relacionadas con la atopía, se ven influidas por factores genéticos y medioambientales, y por estilos de vida como el sobrepeso y la obesidad. La dermatitis atópica, es uno de estos cuadros, y supone a su vez un factor de riesgo importante para el desarrollo de otros cuadros alérgicos como la alergia alimentaria, que aparece en el 30-40% de niños con esta patología (Davis et al, 2024).

En cuanto a la genética, se ha demostrado que la existencia de antecedentes familiares de enfermedad alérgica aumenta el riesgo de estas patologías. Dentro de este apartado, se han descrito mutaciones en el gen de la filagrina, que se relacionan con una mayor probabilidad de sufrir dermatitis atópica; mutaciones en el cromosoma 14, en concreto en el gen relacionado con la cadena pesada de la inmunoglobulina, que se relacionan con la sensibilización al polen de las ambrosias; mutaciones en el cromosoma 6 (gen relacionado con el HLA II), que aumentan el riesgo de sensibilización a *Phleum Pratense*, entre otras (Boothe et al, 2024; Yamamoto-Hanada y Ohya, 2024).

Desde el punto de vista socioeconómico, varios estudios concluyen que hay un mayor riesgo de desarrollar enfermedad alérgica en las personas que viven en lugares con menos recursos económicos. El nivel educativo de los padres también influye en el riesgo que tendrán sus hijos de desarrollar una enfermedad alérgica. También podemos destacar en este apartado como factores protectores la correcta nutrición, que, favorecida por una mayor capacidad económica, permite un aporte adecuado de vitamina D, ácido fólico, etcétera (Yamamoto-Hanada y Ohya, 2024). La suplementación con probióticos en niños con riesgo de desarrollar enfermedad alérgica puede ayudar a prevenirla (Wang et al, 2024). En la esfera medioambiental, el tabaco, ya sea por hábito en la madre durante la gestación como por tabaquismo pasivo en el hogar, es un factor de riesgo. También la calidad del aire, y los niveles de contaminantes aéreos como CO, CO<sub>2</sub> o N<sub>2</sub> influyen en la etiopatogenia de estos trastornos (Boothe et al, 2024; Jacobs et al, 2024)

Las reacciones alérgicas pueden dar clínica muy diferente según el tipo de alérgeno, el tipo de reacción y el mecanismo inmunológico implicado. Como grupo, estas enfermedades desencadenan un empeoramiento de la calidad de vida, un aumento de problemas psicológicos, en especial depresión y estrés, y un aumento de morbilidad y mortalidad (Chiang et al, 2024).

Los principales cuadros incluidos en las alergias son: asma, que suele aparecer en niños existiendo un mayor riesgo de exacerbaciones (Akar-Ghibril et al, 2020); rinitis alérgica, con rinorrea, congestión nasal, prurito y estornudos. En casos importantes de rinitis, se puede afectar el sueño, el bienestar emocional y la productividad escolar o laboral (Cheng et al, 2024); dermatitis atópica, que es una inflamación crónica de la piel caracterizada por lesiones dermatológicas eritematosas, prurito, sequedad de la piel, ictiosis y dolor en la piel (Afshari et al, 2024); anafilaxia, descrita por el Consenso Internacional de Anafilaxia como una reacción de hipersensibilidad grave, generalizada o sistémica, que puede causar la muerte (Reber et al, 2024); alergia alimentaria, que puede aumentar, especialmente en niños, el riesgo de déficit nutricional (por el empleo de dietas restrictivas), y de visitas a los servicios de Urgencias por exposición accidental al alérgeno, disminuyendo la calidad de vida de quien la padece (Davis et al, 2024).

El tratamiento de las alergias se realiza en varios niveles. Por una parte, existe un tratamiento sintomático con antihistamínicos, corticoesteroides, inhaladores con agonistas beta-adrenérgicos en el asma alérgica y epinefrina en casos de anafilaxia. También se utiliza la inmunoterapia, que consiste en la administración por vía oral (OIT), sublingual (SLIT) o subcutánea (EPIT) de cantidades crecientes del alérgeno que causa los síntomas, para crear una tolerancia al mismo que perdura durante años tras la retirada de la inmunoterapia y que mejora la calidad de vida del paciente (Durham y Shamji, 2022). El tratamiento con anti-IgE, Anti-IL-4 o anti-alarminas está dirigido a ciertas dianas de la cadena de la reacción de hipersensibilidad causante de la reacción alérgica. Finalmente, en la actualidad se están desarrollando nuevos tratamientos, que utilizan vacunas, probióticos y nanopartículas (Barshow et al, 2024).

## Melatonina

La melatonina es una molécula que producen todos los organismos vivos. En los mamíferos se sintetiza en la glándula pineal y en otros lugares como la retina, los linfocitos, la médula ósea, el tracto gastrointestinal o el timo (Poza et al, 2022). Se trata de una neurohormona que se libera a la circulación y alcanza todos los tejidos del organismo. La síntesis y secreción de melatonina está regulada por los ciclos del día, siendo inhibida por la luz y estimulada por la oscuridad.

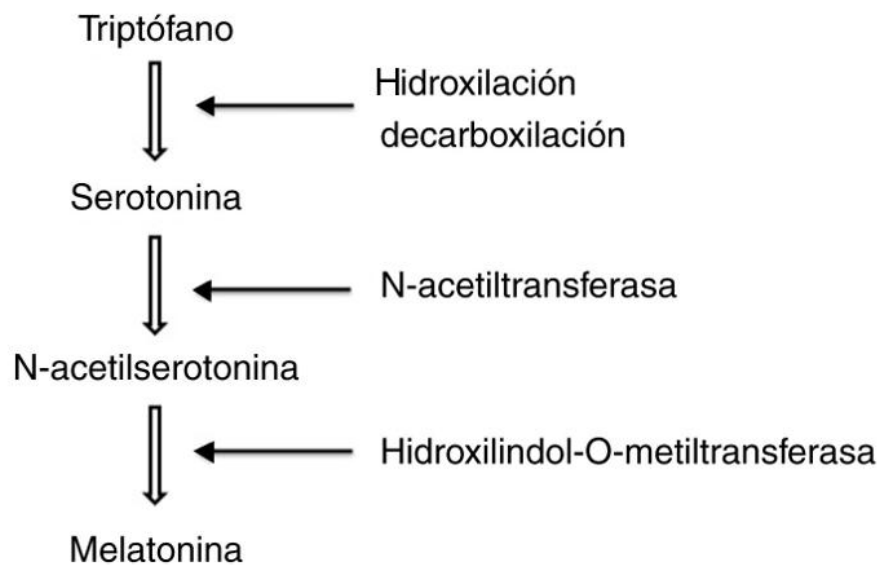
Su principal función es la regulación de los ritmos circadianos y del ciclo sueño-vigilia. Además de esto, la melatonina también tiene una importante función antioxidante y antiinflamatoria (Ahmad et al, 2023). En menor medida, esta molécula está implicada en funciones como la regulación inmune, la reproducción, el estado anímico o una función oncostática (Muñoz-Jurado et al, 2022). Farmacológicamente, la melatonina se sintetiza fácilmente y se puede administrar por cualquier vía, lo que, unido a la ausencia de toxicidad grave, la convierten en un interesante candidato a valorar para el tratamiento de numerosas patologías (Poza et al, 2022).

Hasta hace poco tiempo, se ha considerado la glándula pineal como el único lugar en el que se sintetizaba la melatonina. Sin embargo, recientemente se ha descrito su producción extrapineal en localizaciones muy diversas. En la célula, la mitocondria es la estructura en la que se produce la mayor concentración de melatonina (Florido et al, 2022). También se ha aislado la indolamina en muchos alimentos, aunque en cantidades muy inferiores a los requerimientos diarios en humanos (Ahmad et al, 2023).

La pineal es una glándula endocrina, pequeña y muy vascularizada, que regula los ritmos biológicos de muchos vertebrados. Está compuesta por dos estirpes celulares: pinealocitos (95%) y células de la neuroglia (5%) (Favero et al, 2021). Esta glándula va a tener como función principal la síntesis de melatonina de acuerdo con la información que obtiene del ambiente exterior en cuanto a la luz y oscuridad. Las células ganglionares de la retina reciben el estímulo lumínico y envían señales nerviosas a las áreas de visión, permitiendo ver imágenes. Algunas de estas células de la retina contienen melanopsina, un fotorpigmento capaz de enviar señales nerviosas a áreas del cerebro no visuales, entre las que se encuentra el núcleo supraquiasmático (NSQ) hipotalámico y la glándula pineal (Arendt et al, 2022).

El proceso de síntesis (figura 1) comienza a partir del aminoácido esencial triptófano, y se da mediante una vía metabólica compartida con otras moléculas de gran importancia funcional como la serotonina. Esta ruta anabólica se inicia con una reacción de hidroxilación que da lugar al 5-hidroxi-triptófano. Este a su vez sufre una descarboxilación y forma la serotonina, o 5-hidroxi-triptamina. Posteriormente, esta, mediante una reacción de acetilación, se cataliza por la N-acetil transferasa (NAT), que se considera la enzima controladora del proceso de síntesis de la melatonina (Ahmad et al, 2023), formando la N-acetil-serotonina, que por último sufre una metilación, dando como

resultado la melatonina, o N-acetil-5-metoxi-triptamina. La última de estas reacciones está regulada por la enzima hidroxindol-O-metiltransferasa (HIOMT).



*Figura 1: Reacciones metabólicas en la formación de la melatonina y enzimas que las controlan. (Poza et al, 2022)*

En las personas adultas, la concentración habitual de melatonina durante la noche es de 25-85 pg/mL, alcanzando su pico a las 2 a.m. – 4 a.m. (Akpınar et al, 2008). A lo largo de la vida, el patrón de secreción cambia. En los niños, la secreción cíclica comienza a los 3-4 meses de edad, y la producción aumenta a lo largo de la infancia alcanzando el máximo a los 8-10 años. En la pubertad hay un descenso brusco de la producción, y posteriormente, sigue disminuyendo de forma progresiva (Poza et al, 2022).

La figura 2 ilustra los receptores sobre los que la melatonina ejerce su función. Las principales dianas sobre las que actúa son los receptores de membranas MT1 y MT2, asociados a proteína G (Boutin et al, 2023). También se ha descrito la existencia de un receptor MT3, aunque su acción es más discutida (Ahmad et al, 2023). A través de estos receptores, la melatonina lleva a cabo la mayoría de sus funciones, aunque no la totalidad de estas. Además, se ha descrito la unión a receptores intranucleares ROR/RZR (Florido et al, 2022) o a proteínas como la calmodulina, la calreticulina o la tubulina (Ahmad et al, 2023).

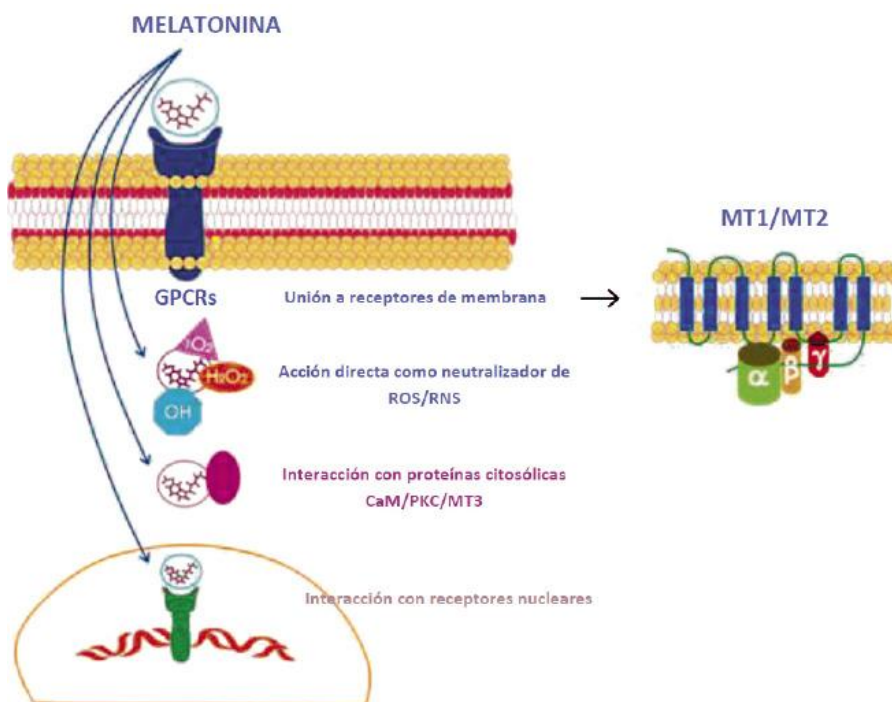


Figura 2. Diferentes mecanismos de acción de la melatonina (Pin et al, 2017).

Los receptores principales, MT1 y MT2, están ampliamente distribuidos en el organismo. MT1 (Mel1A) está codificado por el gen MTNR1A del cromosoma 4q35.1 (Muñoz-Jurado et al, 2022) y lo forman un total de 350 aminoácidos. Ejerce su función a través de la inhibición de la adenilato ciclasa formadora de AMPc, la inhibición de la señalización de la proteína quinasa A, y la inhibición de la fosforilación de CREB, así como la estimulación de la fosforilación de la proteína quinasa 1 y 2, y la conductancia de potasio a través de los canales Kir (Liu et al, 2016). Este receptor se localiza en hipocampo, retina, tálamo, núcleo vestibular, cerebelo, corteza cerebral, sustancia negra y núcleo accumbens (Muñoz-Jurado et al, 2022). Se encarga, sobre todo, de la regulación de los ritmos circadianos y de la vasoconstricción de las arterias coronarias (Ahmad et al, 2023). MT2 (Mel1B) es una proteína codificada por el gen MTNR1B, situado en el cromosoma 11q21-q22, y está compuesto por 362 aminoácidos (Muñoz-Jurado et al, 2022). Ejerce su función mediante la inhibición de la formación de AMPc y de GMPc y la inhibición de la proteína quinasa C en el sistema nervioso central, disminuyendo la liberación de dopamina (Liu et al, 2016). Su afinidad por la melatonina es menor que la de MT1 (Ahmad et al, 2023). El receptor MT2 se ubica principalmente en retina (Ahmad et al, 2023), y secundariamente en

hipocampo, cerebro, cerebelo, tálamo reticular, sustancia negra, núcleo supraóptico y núcleo rojo (Muñoz-Jurado et al, 2022). Se encarga de la regulación del ritmo circadiano, la vasodilatación de las arterias coronarias, y de las respuestas inflamatorias (Ahmad et al, 2023). Finalmente, MT3 es un receptor citosólico con baja afinidad por melatonina que ejerce fundamentalmente funciones de detoxificación (Lalanne et al, 2021).

A través de los receptores nucleares ROR y RZR, la melatonina ejerce una acción antiinflamatoria, ya que su unión en las células mononucleares estimula la síntesis de IL<sub>2</sub> e IL<sub>6</sub> (Ahmad et al, 2023). Algunas de las acciones que realiza la indolamina no están mediadas por ningún receptor. En concreto, las funciones receptor-independientes incluyen las relacionadas con su acción antioxidante, es decir, con la degradación de radicales libres de oxígeno y de nitrógeno (Lalanne et al, 2022).

Debido a su regulación de los ritmos circadianos, la melatonina puede ser una de las primeras opciones terapéuticas ante problemas de insomnio. También se puede emplear para el trastorno depresivo mayor, que es el trastorno mental más prevalente y afecta a más de 100 millones de adultos en todo el mundo (Liu et al, 2016). Otras posibles aplicaciones terapéuticas de la melatonina son los problemas de aprendizaje y memoria, los procesos oncológicos, especialmente el cáncer de mama y otros tumores estrógeno dependientes, algunas condiciones gastrointestinales, y las enfermedades neurodegenerativas. Así, se correlacionan concentraciones bajas de melatonina con la enfermedad de Alzheimer, la esclerosis lateral amiotrófica y la esclerosis múltiple (Ghareghani et al, 2018).

Para poder considerar a esta molécula como un fármaco, se debe valorar su farmacocinética. La biodisponibilidad de la melatonina exógena es relativamente baja, ya que la absorción en las formas orales que son las más usadas es baja, si bien los resultados no son concluyentes. Algunos estudios hablan de entre un 1 y un 74% (Savage et al, 2024), mientras que otros la establecen entre un 2,5 y un 33% (Lalanne et al, 2021).

El 90% de la indolamina se metaboliza en hígado, a través del citocromo CYP1A2 y, en menor medida, el CYP2C19. Aquí sufre un proceso de hidroxilación, convirtiéndose en 6-hidroximelatonina y una conjugación que forma 6-sulfatoximelatonina que será el metabolito que se excretará (Savage et al, 2024). Este metabolismo es muy intenso y rápido, lo cual favorece que la biodisponibilidad de la molécula sea baja (Lalanne et al,

2021). En cuanto a su distribución mediante la circulación, entre el 61% y el 78% de la melatonina se une a la albúmina (Savage et al, 2024). Finalmente, la melatonina tiene una vida media corta, de 1-2 horas (Lalanne et al, 2024), y se excreta por vía renal tras su metabolismo en hígado.

Además de conocer la farmacocinética, otro factor muy importante a tener en cuenta antes de plantear su uso terapéutico es su toxicidad. Una de las ventajas de esta indolamina es la muy baja frecuencia de efectos adversos. Algunos de los que se contemplan son las pesadillas, somnolencia o los despertares nocturnos con posterior dificultad para conciliar el sueño (Shenoy et al, 2022). Sin embargo, diversos estudios realizados en este sentido no han encontrado diferencias estadísticamente significativas en la aparición de efectos adversos en pacientes tratados durante tres meses con melatonina a dosis de 10 mg/día frente al grupo tratado con placebo, ni efectos adversos ante un tratamiento con 10 mg/día de melatonina durante 4 años en pacientes pediátricos (Auger et al, 2015).

## Justificación y objetivos

Las enfermedades alérgicas son un problema sanitario en auge en la población general, con una incidencia ascendente, llegando a afectar a millones de personas en todo el mundo. Esto, junto al impacto que estas patologías producen en la calidad de vida de las personas que las sufren, hace que cobre gran importancia la búsqueda de nuevas opciones terapéuticas. Por otra parte, la melatonina, una molécula endógena presente en todos los seres vivos, presenta una serie de funciones antioxidante, antiinflamatoria e inmunomoduladora, que pueden actuar sobre la patogenia de las alergias. Estas funciones junto a su buena tolerancia y escasos efectos adversos hacen que la suplementación con melatonina sea una vía interesante a explorar en la terapéutica de las enfermedades alérgicas.

Debido a esto, los objetivos que persigue la realización de este trabajo son:

**Primero:** Determinar la relación entre las concentraciones sanguíneas de melatonina y la existencia de patología alérgica, así como su severidad.

**Segundo:** Conocer los mecanismos mediante los cuales la melatonina puede interferir en la instauración, el desarrollo, y la clínica de las diferentes enfermedades alérgicas.

**Tercero:** Analizar la eficacia del uso de la melatonina como tratamiento de las enfermedades alérgicas en la bibliografía existente, y valorar sus posibilidades terapéuticas.

## Material y métodos

### Estrategia de búsqueda

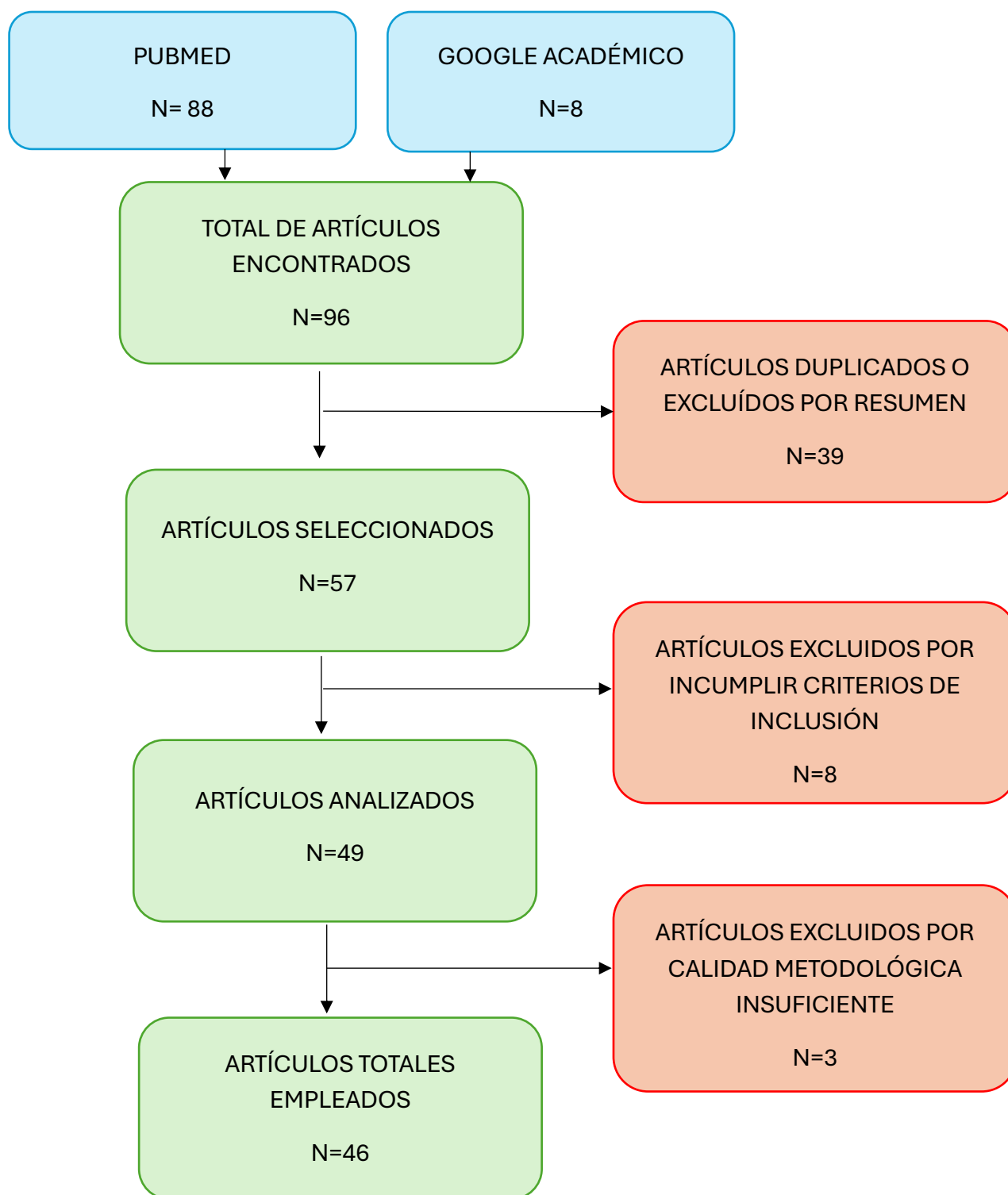
La búsqueda se ha realizado en dos fases. La primera para completar el apartado de introducción, y posteriormente, mediante una búsqueda diferente, para los resultados y discusión.

La búsqueda para la introducción se ha dividido en dos partes. En primer lugar, utilizando como base de datos principal Pubmed, se han empleado los descriptores “melatonin”, “functions”, “history”, “pharmacology”, “pharmacokinetics”, “physiological effects” o “treatment”, combinándolos en diferentes búsquedas empleando los operadores booleanos “AND” y “OR”. En el apartado de las alergias, los descriptores empleados han sido “allergies”, “allergic disease”, “physiology”, “treatment”, “hypersensitivity” o “immunology”, que también se han utilizado con los operadores booleanos “AND” y “OR”.

En cuanto a los resultados, la búsqueda se ha llevado a cabo de forma principal en Pubmed, utilizando los descriptores “melatonin” y “allergies” o “allergic disease”, combinados mediante el operador booleano “AND”. A estos descriptores se han sumado otro como “allergic asthma”, “food allergy”, “atopy”, “atopic dermatitis”, “antioxidant”, “anti-inflammatory”, “rhinitis” o “treatment”.

### Criterios de inclusión y exclusión

Se han incluido en la búsqueda artículos originales y de revisión bibliográfica, revisión sistemática, metaanálisis o ensayo clínico. Los artículos seleccionados estaban escritos en inglés o español, y tenían acceso a texto completo. Se ha priorizado los artículos publicados en los últimos diez años, habiéndose incluido en algunos casos artículos previos, por su interés o importancia. Se han excluido artículos que no estaban relacionados adecuadamente con el tema de esta revisión, artículos que no incluían información que resultara relevante para los resultados y los que no tenían calidad metodológica suficiente, además de todos aquellos que incumplían los criterios de inclusión previamente descritos. La figura 3 ilustra la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión en la búsqueda bibliográfica realizada.



*Figura 3. Diagrama de flujo de la búsqueda bibliográfica realizada para elaborar el apartado de resultados y discusión de la memoria.*

## Resultados y discusión

### Importancia de los ritmos circadianos en las alergias

Los niveles de melatonina afectan de forma directa a la salud de las personas. Su influencia sobre los ritmos circadianos y, en especial, la regulación del ciclo del sueño son vías interesantes para tratar trastornos como el insomnio, el estado anímico, el aprendizaje y la memoria o incluso algunos tipos de cáncer (Liu et al, 2016). El insomnio y los desórdenes del sueño son trastornos muy prevalentes que puede llegar a afectar al 10% de la población (Liu et al, 2016). La regulación de los ritmos circadianos ayuda a la inducción y mantenimiento del sueño, siendo el MT1 el principal encargado de su regulación (Ahmad et al, 2023).

En los casos en los que hay un estímulo lumínico, el NSQ va a sintetizar ácido gamma-aminobutírico, el cual actúa sobre las neuronas que hacen su sinapsis en el núcleo supraventricular (NSV), interrumpiendo la señal y frenando la síntesis de melatonina. Sin embargo, cuando no hay estímulo lumínico, el NSQ produce glutamato que estimula esta vía nerviosa, incrementando la producción de melatonina. Cuando no hay estímulo de forma continua, el NSQ actúa como regulador independiente de forma cíclica, estableciendo unos ritmos de distinta duración a los circadianos de 24 horas habituales (Arendt et al, 2022). Además de la luz, su producción también se ve influida por el sueño, el ejercicio físico, algunos fármacos, el alcohol, el tabaco, los anticonceptivos... (Ahmad et al, 2023).

Se ha demostrado que el ritmo circadiano de la melatonina está abolido en algunos pacientes con enfermedades alérgicas, pudiendo ser debido a la disminución de la actividad de la indolamina 2,3-dioxigenasa en pacientes con este tipo de patologías (Hu et al, 2017). Esta molécula es una enzima que limita el catabolismo del triptófano, una vía relacionada con múltiples enfermedades alérgicas como el asma alérgica, y que desempeña un papel importante en la tolerancia inmune periférica. Cuando esta enzima disminuye, la vía catabólica de la melatonina aumenta, llevando a un estado proinflamatorio y disminuyendo la vía anabólica que resulta en la formación de melatonina, alterando los ciclos de esta enzima, reduciendo sus funciones antiinflamatorias y antioxidantes, y alterando los ritmos circadianos (Engin y Engin, 2024).

La melatonina es una molécula con demostrada capacidad de favorecer el sueño y los ritmos de sueño, siendo este efecto interesante para los problemas de insomnio que algunas entidades alérgicas pueden acarrear (Beslic et al, 2023).

## Efectos beneficiosos de la melatonina en el tratamiento de las alergias

La melatonina posee algunos efectos comprobados que podrían llegar a ser beneficiosos de forma terapéutica en la patología alérgica. En primer lugar, su función antioxidante consiste en un efecto que atenúa el estrés oxidativo (Lu et al, 2008). La indolamina posee capacidad de neutralizar hasta 10 especies reactivas de oxígeno o de nitrógeno, especialmente a nivel mitocondrial, siendo una de las moléculas antioxidantes más potentes que se conoce (Bocheva et al, 2022; Minich et al, 2022). Del mismo modo, la melatonina inhibe enzimas prooxidantes, como la xantina-oxidasa, y estimula algunas enzimas antioxidantes como la superóxido-dismutasa o la glutatión-peroxidasa (Chitimus et al, 2020; Bocheva et al, 2022; Minich et al, 2022). También posee un efecto antiinflamatorio en procesos agudos y crónicos (Chitimus et al, 2020). Algunos estudios han determinado que la melatonina actúa sobre la ciclooxigenasa COX-2 favoreciendo la apoptosis en células aberrantes, bloqueando así procesos inflamatorios (Minich et al, 2022). Del mismo modo, la administración de melatonina en modelos experimentales con animales ha mostrado descensos de citoquinas proinflamatorias, interleuquina 1 $\beta$  y factor de necrosis tumoral  $\alpha$ , y el incremento de mediadores antiinflamatorios como la citoquina IL-4 (Chitimus et al, 2020).

Se ha comparado la potencia de estos efectos en la melatonina de origen sintético frente a la fitomelatonina o melatonina de origen vegetal, con resultados que demuestran que la melatonina de origen vegetal inhibe la COX-2 con una actividad 646% mayor que la de origen sintético, y también el potencial de eliminar radicales libres es un 470% mayor en favor de la primera. Dado que químicamente es la misma molécula con independencia de su origen, se cree que la diferencia puede deberse a otros componentes presentes en la de origen vegetal como la clorofila, los betacarotenos, etcétera (Kukula-Koch et al, 2021).

## Papel de la melatonina en los tipos clínicos de las alergias

### ***Alergias alimentarias***

En los países desarrollados, la prevalencia de las alergias alimentarias varía según los estudios entre un 2 y un 10% (Savage et al, 2015; Warren et al, 2020). Los alérgenos más frecuentes son la leche, el huevo, el pescado y el cacahuete. Uno de cada doce niños (6-8%) y en torno al 2-3% de los adultos, podrían tener una alergia alimentaria (Michelet et al, 2021; Davis et al, 2024). La temprana introducción de los alimentos en la infancia es un factor que podría favorecer el desarrollo de tolerancia natural a los alérgenos alimentarios. Así, el huevo, la leche o el pescado, podrían favorecer una mayor tolerancia a los mismos, previniendo el desarrollo de alergia en las edades adultas (Wang et al, 2024).

Existen tres procesos involucrados en las alergias alimentarias: tolerancia oral, sensibilización a los alérgenos y reacción anafiláctica. La tolerancia oral está regulada por células dendríticas y linfocitos T. Las células dendríticas presentan el antígeno a los nódulos linfáticos induciendo la activación de los linfocitos T reguladores, que migran a la lámina propia del intestino y se extienden permitiendo la tolerancia al antígeno. Cuando este mecanismo falla, la producción de linfopoyetina estromal tímica, IL-25 e IL-33 suprime la actividad de las células T reguladoras y promueven la respuesta Th2, que aumenta la producción de IgE desencadenando en una reacción alérgica. (Wang et al, 2023).

Los niveles de melatonina en sangre aumentan durante el periodo nocturno en pacientes que padecen alergias alimentarias respecto a controles sanos, probablemente debido a la baja actividad de la indolamina 2,3-dioxigenasa, una enzima que cataliza la degradación de melatonina. Del mismo modo, también se ha demostrado una disminución del 5-hidroxitriptófano (Wang et al, 2023).

La melatonina suprime las alergias alimentarias disminuyendo la activación de linfocitos TCD4 y neutralizando a las especies reactivas de oxígeno. La sobreexpresión de los receptores de melatonina en las células inmunes revela que la indolamina podría regular algunas alergias alimentarias. Se ha propuesto que la melatonina puede regular la tolerancia oral, a través de las células dendríticas y a través de los linfocitos T reguladores. La indolamina favorece la diferenciación de las células dendríticas hacia fenotipos de tolerancia inmunitaria y mejora la función de las células dendríticas CD103+, promoviendo la secreción de glucoproteína productora de mucina-2 y de la indolamina 2,3-dioxigenasa,

contribuyendo al mantenimiento de la tolerancia a los antígenos alimentarios (Wang et al,2023). La melatonina también suprime la respuesta Th1 y Th17, y aumenta la población de linfocitos T reguladores y su diferenciación, favoreciendo esta tolerancia (Wang et al,2023). Del mismo modo, la melatonina regula la sensibilización alimentaria, a través de las células dendríticas, las células Th2 y las células B. Este estudio sugiere que la indolamina reduce la formación de IL-33 y linfopoyetina estromal tímica, disminuyendo la expresión del ligando OX40, implicado en la respuesta Th2 generada por los antígenos, inhibiendo la formación de citoquinas en las células epiteliales (Wang et al,2023). Los resultados de los estudios en cuanto a la relación de la melatonina con la respuesta Th2 son contradictorios. También sugiere que la melatonina suprime la producción de IgE inhibiendo la vía IL-4/STAT6 y promoviendo la vía IL-21/STAT3, habiéndose demostrado este efecto negativo en la producción de IgE en estudios *in vivo* (Wang et al,2023).

En definitiva, el tratamiento con melatonina ha demostrado provocar un alivio de la clínica de pacientes con alergias alimentarias, siendo su mecanismo íntimo todavía desconocido (Wang et al, 2023).

### ***Alergias de la piel***

Una de las principales enfermedades alérgicas de la piel es la dermatitis atópica. Esta enfermedad inflamatoria crónica de la piel se caracteriza por prurito, disfunción de la barrera epidérmica y una reacción inflamatoria alterada (De Simoni et al, 2024). Se ha diagnosticado en hasta el 4% de los niños menores de un año, aunque podría existir cierto infradiagnóstico ya que hasta el 16,8% de niños a esta edad han presentado eccema, estando la mayoría sin diagnosticar. Esta cifra disminuye con la edad, aunque a los 13 años sigue existiendo una prevalencia de 12%. (Yamamoto-Hanada y Ohya, 2024) Otros estudios cifran en un 20% los niños afectados por dermatitis atópica en los países desarrollados (Davis et al, 2024).

Son varios los estudios que se han llevado a cabo buscando la relación entre esta enfermedad y la concentración de melatonina, siendo los resultados contradictorios. En madres durante el periodo de lactancia, con y sin dermatitis atópica, se concluyó que las mujeres con esta enfermedad presentaban un pico de melatonina de 10.7 pg/mL, mientras que en las mujeres sanas este pico fue mayor llegando a 15.6 pg/mL (Kimata, 2007). Por otra parte las concentraciones de melatonina en sangre eran menores en pacientes con

una clínica más severa evaluada mediante el índice SCORAD, lo cual sugiere que en pacientes con clínica más leve estos niveles más elevados ejercen un efecto antioxidante que modula la clínica (Kimata et al, 2007; Muñoz-Hoyos et al, 2007; Jaworek et al, 2021) Posteriormente, un estudio realizado en niños con dermatitis atópica respecto a controles sanos concluyó que las concentraciones séricas medias de melatonina fueron mayores en los casos, a la vez que el nivel de estrés oxidativo, valorado mediante el marcador malondialdehído, fue superior en este mismo grupo, sugiriendo una implicación del estrés oxidativo en la patología, y una posible respuesta compensatoria del cuerpo mediante aumento de la melatonina por su papel antioxidante (Devadasan et al, 2020). Anteriormente, otros estudios obtuvieron resultados concordantes a este, hablando de unos niveles de melatonina mayores en pacientes con dermatitis atópica que en los pacientes sanos (Chang et al, 2014; Uysal et al, 2016). En resumen, la melatonina parece ejercer un efecto antioxidante que disminuye la clínica en los pacientes con dermatitis atópica, de modo que niveles más bajos de melatonina se correlacionan con una mayor gravedad (Jaworek et al, 2021).

En los pacientes con dermatitis atópica y alteraciones del sueño, se ha demostrado una relación directa entre la severidad del prurito y los problemas de sueño (Chang y Chiang, 2018). La patogenia de esta situación es compleja, aunque podría relacionarse con un aumento de citoquinas proinflamatorias y un empeoramiento del prurito durante el periodo nocturno, que causarían los problemas de sueño, los cuales al mismo tiempo generan alteraciones del comportamiento y el ánimo, y cambios en el sistema inmune con un aumento de respuesta Th2 (Shi y Lio, 2019). En este sentido, cuando las concentraciones plasmáticas de melatonina son mayores durante la noche, se relacionan con un descenso en la aparición de alteraciones del sueño y una reducción de la severidad clínica (Chang et al, 2014; Shi y Lio, 2019).

Siguiendo esta idea, diversos estudios han tratado de buscar una posible indicación del tratamiento con melatonina para mejorar tanto la clínica de prurito como los problemas de sueño. El primero que se realizó consistió en un ensayo de tipo doble ciego cruzado, que comparaba dos grupos de pacientes de entre 1 y 18 años que padecían dermatitis atópica, comparando la melatonina, (3 mg al día) durante 4 semanas, con el placebo. Posteriormente permanecieron dos semanas sin tratamiento, y después recibieron el tratamiento alternativo. El grupo tratado con melatonina objetivó una mejoría clínica valorada mediante el índice SCORAD que descendió de 49.5 a 42.3 en el primer periodo de

cuatro semanas, frente a un descenso de 49.0 a 48.8 en el grupo placebo; y de 48.7 a 38.3 en el segundo periodo de tratamiento, frente a un descenso de 46.8 a 44.6 en el grupo placebo. En definitiva, tras ajustar los resultados por sexo y edad se encontró un descenso del índice SCORAD de 9.1 en el grupo de la melatonina comparada con el placebo. También se obtuvieron diferencias en los problemas de sueño a favor del grupo de la melatonina, reduciéndose el tiempo de conciliación del sueño en 21.4 minutos (52.1%). Por último, también se describió una mejoría subjetiva en este grupo de pacientes (Chang et al, 2016).

Otro estudio se realizó en niños de entre 6 y 12 años diagnosticados de dermatitis atópica, excluyendo del mismo a aquellos con enfermedades inmunodepresoras o en tratamiento con corticoides o antihistamínicos. Se les dividió en dos grupos administrando durante 6 semanas 6 mg de melatonina a uno de ellos, y placebo al otro, sin retirar el resto de los tratamientos aceptados en esta patología. Este estudio demostró que hubo diferencias significativas a favor del grupo de melatonina en el índice SCORAD, en las concentraciones séricas de IgE y en el cuestionario de hábitos de sueño, mientras que no obtuvo diferencia en el cuestionario de prurito ni en los niveles de proteína C reactiva. También apareció una reducción en el tiempo de conciliación de sueño y una mejoría del sueño total (Taghavi Ardakani et al, 2018).

La explicación propuesta para la mejoría del sueño es que la melatonina ayuda a regular los ritmos circadianos y en consecuencia reduce los despertares nocturnos, disminuyendo también así el rascado durante este período, que de otra manera es especialmente difícil de controlar (Shi y Lio, 2019). Además de esto, la mejoría clínica podría atribuirse a la función inmunomoduladora de la melatonina, que induce la síntesis de interferón- $\gamma$ , IL-2, IL-6 e IL-12, además de influenciar la actividad de linfocitos B y T, granulocitos, monocitos y mastocitos, y a su función antioxidante y antiinflamatoria (Chang et al, 2016). En cuanto a su función antiinflamatoria, a través de la inhibición del factor nuclear kappa B, la melatonina disminuye la producción de citoquinas inflamatorias e inhibe la COX-2 y la enzima óxido nítrico sintetasa inducible, y a través de la inhibición de NLRP3, frena la maduración del inflamasoma. Su función antioxidante la ejerce destruyendo radicales libres y activando el factor nuclear eritroide 2, un factor de transcripción que induce la expresión de enzimas antioxidantes y genes reparadores de ADN (Jaworek et al, 2021). Este mecanismo de acción se resume en la figura 4.

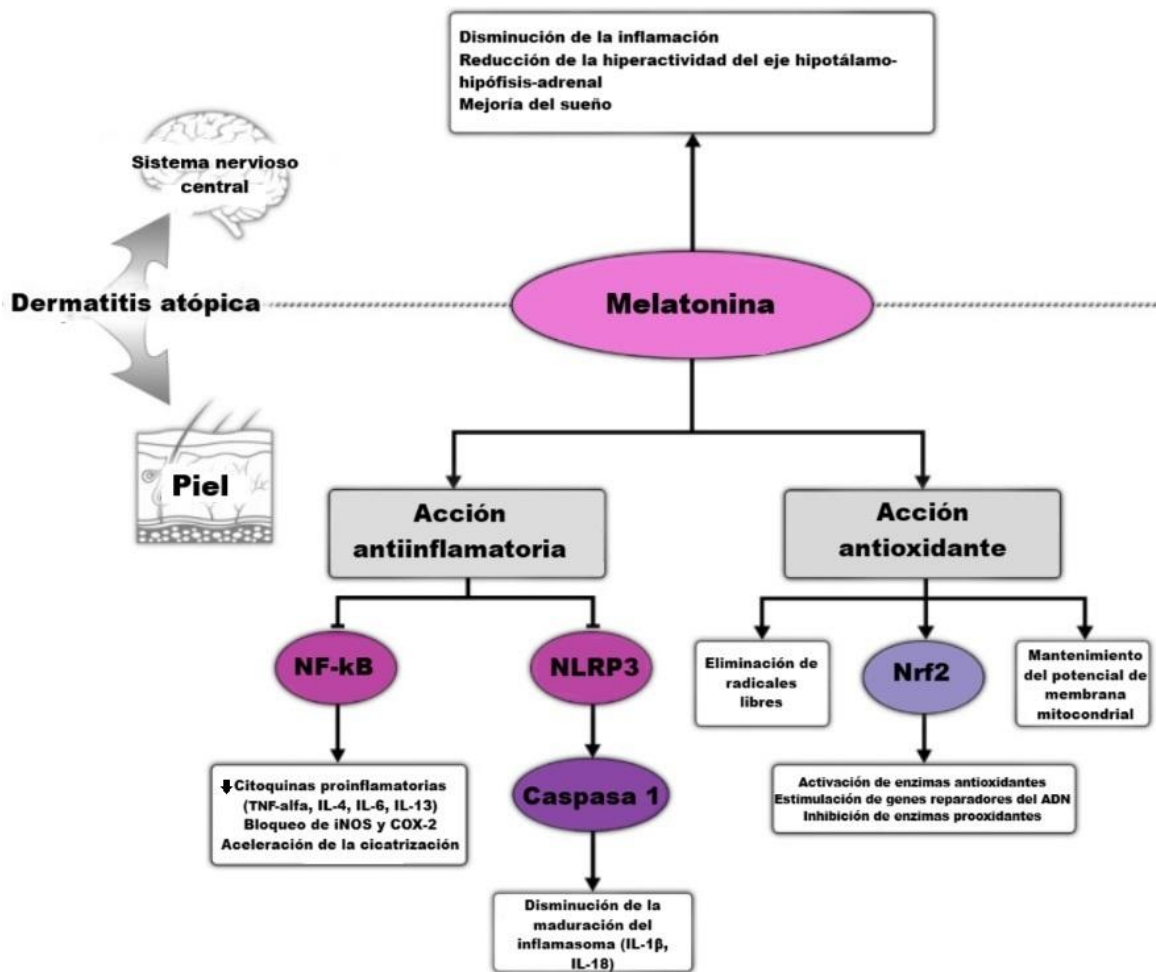


Figura 4. Efectos protectores de la melatonina en dermatitis atópica. Hipótesis de su mecanismo de acción (Jaworek et al, 2021). NF-κB: Factor nuclear kappa B; NLRP3: Dominio pirina de la familia NLR; Nrf2: Factor nuclear eritroide 2; TNF-alfa: Factor de necrosis tumoral alfa; iNOS: óxido nítrico sintetasa inducible; COX-2: Ciclooxygenasa 2.

En conclusión, la melatonina puede ser útil para mejorar los problemas de sueño y la severidad clínica, mediante la preservación de la integridad de la piel y sus propiedades antioxidantes. Esto, junto a sus mínimos efectos secundarios, que solo recogen náuseas y cefalea en casos aislados, y a la ausencia de toxicidad y de propiedades adictivas y de abstinencia por discontinuidad, la convierten en una opción terapéutica interesante, aunque aún no bien establecida (Patel et al, 2018; De Simoni et al, 2024).

### Asma alérgica

El asma alérgica es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta a más de 260 millones de personas en el mundo. Su sintomatología nocturna afecta de forma importante a la calidad de sueño. El nivel máximo de melatonina es mayor en pacientes con asma nocturna que en pacientes sanos, y la indolamina a través de los receptores MT2 potencia

la broncoconstricción, y al mismo tiempo inhibe la secreción de moco y la inflamación en vías respiratorias teniendo efectos contradictorios en la clínica de asma alérgica (Sasaki et al, 2024).

Se han realizado varios estudios para establecer una relación entre la melatonina y los síntomas respiratorios de la alergia, especialmente en el asma alérgica. Todos ellos emplean modelos experimentales de ratones de asma inducida por ovoalbúmina. La tabla 1 resume las principales conclusiones. El primero valoró la importancia de la melatonina en la migración desde la médula hasta los pulmones de las células implicadas en las reacciones alérgicas en ratones pinealectomizados y tratados o no con 0.3 mg de melatonina 24 horas después del contacto con ovoalbúmina. Este estudio concluyó que la administración de la indolamina fue fundamental para promover el reclutamiento celular a nivel medular, sugiriendo que el tratamiento con inhibidores de la melatonina pudiera ser útil para evitar esta reacción a la ovoalbúmina (Martins et al, 2001).

Posteriormente, se investigó el efecto de la melatonina en el reclutamiento de células inflamatorias, citoquinas e inmunoglobulinas. Para ello, tras la exposición a la ovoalbúmina los ratones se trataron con 10-15 mg/kg de melatonina, obteniendo como resultado que la melatonina atenuó la migración de células inflamatorias en el lavado broncoalveolar, especialmente de los eosinófilos, un resultado contrario al del estudio anterior (Shin et al, 2014). El estudio sugirió la implicación de la metaloproteinasa de matriz 9 (MMP-9), que desempeña un papel importante en la degradación y remodelación de componentes de la matriz extracelular, una acción involucrada en procesos tanto fisiológicos como patológicos, entre los que se incluye el asma. Es activada por la plasmina, e inhibida por el inhibidor tisular de la metaloproteinasa-1 (TIMP-1). Sus valores se encuentran elevados en exacerbaciones del asma, encontrándose también un aumento del cociente entre MMP-9 y el TIMP-1, su inhibidor natural, sugiriendo una implicación de esta molécula en la patogenia del asma (Zou et al, 2019; Hazra et al, 2020). La importancia de esto en relación con la melatonina radica en que la indolamina tiene un efecto inhibitorio sobre la MMP-9, habiéndose descrito distintos mecanismos para esta inhibición como la unión de melatonina al dominio catalítico de la MMP-9, por lo que puede intervenir en este factor patogénico del asma, atenuando su gravedad, siendo una diana prometedora en el tratamiento de esta patología (Hazra et al, 2020; Liu et al, 2019; Molina-Carballo et al, 2021).

Los receptores tipo Toll (TLRs) y los de tipo Nod (NLRs) se han implicado en la patogenia del asma, siendo responsables del inicio y el mantenimiento de la inflamación de la vía aérea (Wu et al, 2020). Estos receptores son proteínas que forman parte del sistema inmune innato y que se encargan de reconocer patógenos, activando una producción de citoquinas y quimioquinas y reclutando células del sistema inmune (Besnard et al, 2012), siendo de especial importancia TLR2 y NLRP3 (Wu et al, 2020; Robinson et al, 2023). Un estudio reciente ha valorado el efecto de la melatonina sobre estos receptores. Para ello, se emplearon ratones sensibilizados con ovoalbúmina para inducir una inflamación de la vía aérea, y los compararon con ratones con deficiencia de TLR2. En sus resultados confirmaron la implicación del receptor TLR2 en la enfermedad alérgica respiratoria, ya que su expresión se incrementaba de manera significativa en las células epiteliales y los leucocitos de los ratones a los que se indujo esta inflamación, mientras que en aquellos ratones que no presentaban este receptor, el reclutamiento de células inflamatorias fue menor, así como las IgE y las citoquinas asociadas a la respuesta inmune Th2, en comparación con el otro grupo de ratones (Wu et al, 2020). El estudio también demostró que el aumento de NLRP3 sucedía en ratones inducidos con ovoalbúmina, aunque este incremento era dependiente de TLR2 ya que los ratones que no expresaban este receptor, no la produjeron. Con estos datos preliminares, se investigó la función reguladora que la melatonina presentaba sobre este proceso, demostrando que su administración redujo la expresión de TLR2, y en consecuencia de NLRP3, en los ratones sensibilizados con ovoalbúmina, disminuyendo así el reclutamiento de leucocitos y la formación de moco, reduciendo la celularidad en el lavado broncoalveolar, a excepción de los monocitos, así como la producción de IL-4 e IL-13, y las concentraciones de IgE en suero y de IL-1 $\beta$  y de IL-18 (Wu et al, 2020). De forma endógena, la melatonina tiene esta acción inhibitoria sobre TLR2, pero este receptor, a su vez, inhibe la formación de melatonina, por lo que cuando la reacción alérgica es severa y este receptor se expresa en mayor cantidad, evita la formación de melatonina y por tanto no se produce esta acción inhibitoria de la inflamación que sí se obtiene cuando se administra la melatonina de forma exógena (figura 5). Estos resultados, resumidos en la tabla 1, sugieren que la melatonina desempeña un papel destacado en el control de la inflamación de la vía aérea y suponen una diana para el tratamiento del asma alérgico de gran interés terapéutico.

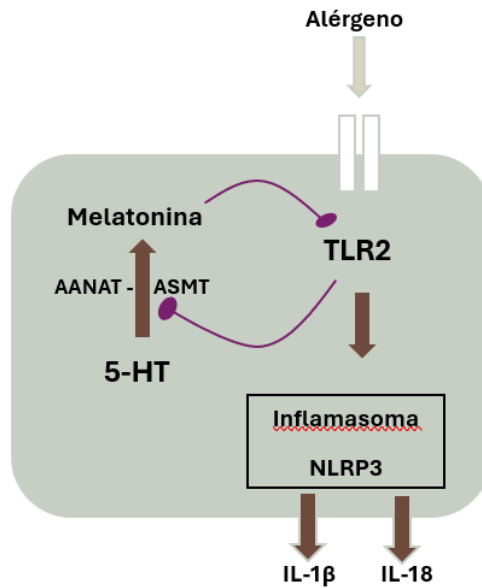


Figura 5. Mecanismo propuesto del ciclo regulador TLR2-melatonina que controla la activación de NLRP3 en la inflamación alérgica de la vía aérea (Wu et al, 2020). 5-HT: 5-hidroxi-tritófano; AANAT: Serotonina N-acetiltransferasa; ASMT: Acetilserotonina O-metiltransferasa.

Tabla 1: Efectos del tratamiento con melatonina en modelos animales experimentales de asma alérgica inducido por ovoalbúmina (Wang et al, 2023)

Modelos	Dosis y vía de administración	Momento del tratamiento	Funciones	Referencia
Rata	Intraperitoneal 0,3 mg	24 horas tras exposición	Promueve el reclutamiento celular desde la médula ósea al líquido broncoalveolar	Martins et al, 2001
Ratón	Intraperitoneal 10-15 mg/kg	1 hora antes de exposición	Inhibe el asma alérgica	Shin et al, 2014
Ratón	Intraperitoneal 10 mg/kg	1 hora antes de exposición	Inhibe la inflamación de la vía aérea	Wu et al, 2020
Ratón	Intratecal 5 mg/kg/día	Tras exposición	Inhibe la inflamación de la vía aérea	Liu et al, 2021

Finalmente, se ha estudiado el efecto de la melatonina sobre la linfopoyetina estromal tímica (TSLP), una citoquina derivada de las células epiteliales que participa en la proliferación y el desarrollo de células B inmaduras o su receptor (Luo et al, 2023). En este caso los ratones fueron sometidos a inducción para el desarrollo de dermatitis atópica y posteriormente sensibilizados con ovoalbúmina para obtener un fenotipo asmático siguiendo la vía clásica de la atopia, obteniendo un grupo control, un grupo de ratones sensibilizados con ovoalbúmina, y un tercer grupo de ratones sensibilizados primero para dermatitis atópica y posteriormente con ovoalbúmina para el desarrollo de asma. Los niveles de TSLP fueron superiores en el grupo sensibilizado con ovoalbúmina con respecto al control, y en el grupo doblemente sensibilizado con respecto al anterior. Sin embargo, esta expresión se reducía cuando se añadía el tratamiento con melatonina en el grupo doblemente sensibilizado, lo que demuestra otra posible diana terapéutica para la melatonina (Liu et al, 2021).

### ***Rinitis alérgica***

Otra patología alérgica de gran prevalencia epidemiológica es la rinitis alérgica. Un estudio reciente que incluyó pacientes de más de 300 países dató una prevalencia de rinitis alérgica de 5% a los 3 años, 8,5% a los 6-7 años y 14,6% a los 13/14 años (Cheng et al, 2024).

La relación entre los ritmos circadianos de cortisol y melatonina y la rinitis alérgica se ha investigado en 3 pacientes con diagnóstico reciente de rinitis alérgica comparados con 23 controles sanos ajustando por edad y sexo. Los resultados demostraron unos niveles basales de melatonina, una amplitud y un nivel máximo medidos en saliva significativamente más bajos en el grupo de pacientes con rinitis. Esta disminución podría relacionarse con los síntomas de la rinitis y plantea la opción del uso de melatonina como terapia (Fidan et al, 2013).

El tratamiento con melatonina en modelos experimentales de rinitis alérgica ha sido estudiado mediante la elaboración de cuatro grupos, el control, y tres grupos con rinitis alérgica inducida por ovoalbúmina: uno de ellos recibió suero fisiológico, otro recibió etanol disuelto en suero salino, y el último recibió 10 mg/kg de melatonina disuelta en etanol y suero fisiológico. Posteriormente, se controló la aparición de síntomas nasales y las concentraciones séricas de IgE específica frente a la ovoalbúmina al día 1, 15, 20, 25 y

30 de inicio a la exposición. A los 15 días, los síntomas y las concentraciones de IgE fueron superiores en los modelos sensibilizados con ovoalbúmina, sin diferencias entre los tres grupos. A los 30 días tanto los síntomas como los valores de IgE en el grupo de la melatonina fueron similares a los del grupo control, mientras que los otros dos grupos seguían presentando ambas variables elevadas. Histológicamente, los grupos que recibieron suero salino y etanol presentaron una alteración significativamente mayor que el grupo control y que el grupo tratado con melatonina, no existiendo diferencias significativas entre estos dos. En conclusión, la melatonina disminuyó los síntomas nasales y las concentraciones de IgE específica y mejoró la inflamación valorada histológicamente, sugiriendo la utilidad de esta en el tratamiento de la rinitis alérgica (Cakir Cetin et al, 2021).

## Conclusiones

**Primera:** Las concentraciones de melatonina en sangre están alteradas en pacientes con alergias alimentarias, asma alérgica, dermatitis atópica y rinitis alérgica, siendo en la mayoría de estas patologías superiores frente a personas sanas.

**Segunda:** La melatonina tiene efecto antioxidante, antiinflamatorio e inmunomodulador, los cuales ejercen un papel favorable para reducir la sintomatología alérgica, de modo que concentraciones de melatonina en sangre más bajas se relacionan con una mayor severidad clínica.

**Tercera:** La melatonina ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de las alergias alimentarias, la dermatitis atópica, el asma y la rinitis alérgica en ensayos clínicos realizados en personas y modelos animales. Debido a esto y sus propiedades farmacológicas, la melatonina es un tratamiento prometedor de cara al futuro en pacientes con enfermedades alérgicas.

## Bibliografía

1. Afshari, M., Kolackova, M., Rosecka, M., Čelakovská, J. y Krejsek, J. (2024). Unraveling the skin; a comprehensive review of atopic dermatitis, current understanding, and approaches. *Frontiers in immunology*, *15*, 1361005. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1361005>
2. Ahmad, S. B., Ali, A., Bilal, M., Rashid, S. M., Wani, A. B., Bhat, R. R. y Rehman, M. U. (2023). Melatonin and Health: Insights of Melatonin Action, Biological Functions, and Associated Disorders. *Cellular and molecular neurobiology*, *43*(6), 2437–2458. <https://doi.org/10.1007/s10571-023-01324-w>
3. Akar-Ghibril, N., Casale, T., Custovic, A. y Phipatanakul, W. (2020). Allergic Endotypes and Phenotypes of Asthma. *The journal of allergy and clinical immunology. In practice*, *8*(2), 429–440. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.11.008>
4. Akpınar, Z., Tokgöz, S., Gökbel, H., Okudan, N., Uğuz, F. y Yılmaz, G. (2008). The association of nocturnal serum melatonin levels with major depression in patients with acute multiple sclerosis. *Psychiatry research*, *161*(2), 253–257. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2007.11.022>
5. Arendt, J. y Aulinas, A. (2022). Physiology of the Pineal Gland and Melatonin. En K. R. Feingold et. al. (Eds.), *Endotext*. MDText.com, Inc.
6. Auger, R. R., Burgess, H. J., Emens, J. S., Deriy, L. V., Thomas, S. M. y Sharkey, K. M. (2015). Clinical Practice Guideline for the Treatment of Intrinsic Circadian Rhythm Sleep-Wake Disorders: Advanced Sleep-Wake Phase Disorder (ASWPD), Delayed Sleep-Wake Phase Disorder (DSWPD), Non-24-Hour Sleep-Wake Rhythm Disorder (N24SWD), and Irregular Sleep-Wake Rhythm Disorder (ISWRD). An Update for 2015: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine*, *11*(10), 1199–1236. <https://doi.org/10.5664/jcsm.5100>
7. Barshow, S., Tirumalasetty, J., Sampath, V., Zhou, X., Seastedt, H., Schuetz, J. y Nadeau, K. (2024). The Immunobiology and Treatment of Food Allergy. *Annual review of immunology*, *42*(1), 401–425. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-090122-043501>
8. Bešlić, I., Lugović-Mihić, L., Vrtarić, A., Bešlić, A., Škrinjar, I., Hanžek, M., Crnković, D., y Artuković, M. (2023). Melatonin in Dermatologic Allergic Diseases and Other

- Skin Conditions: Current Trends and Reports. *International journal of molecular sciences*, 24(4), 4039. <https://doi.org/10.3390/ijms24044039>
9. Besnard, A. G., Togbe, D., Couillin, I., Tan, Z., Zheng, S. G., Erard, F., Le Bert, M., Quesniaux, V. y Ryffel, B. (2012). Inflammasome-IL-1-Th17 response in allergic lung inflammation. *Journal of molecular cell biology*, 4(1), 3–10. <https://doi.org/10.1093/jmcb/mjr042>
  10. Bocheva, G., Slominski, R. M., Janjetovic, Z., Kim, T. K., Böhm, M., Steinbrink, K., Reiter, R. J., Kleszczyński, K. y Slominski, A. T. (2022). Protective Role of Melatonin and Its Metabolites in Skin Aging. *International journal of molecular sciences*, 23(3), 1238. <https://doi.org/10.3390/ijms23031238>
  11. Boothe, W. D., Tarbox, J. A. y Tarbox, M. B. (2024). Atopic Dermatitis: Pathophysiology. *Advances in experimental medicine and biology*, 1447, 21–35. [https://doi.org/10.1007/978-3-031-54513-9\\_3](https://doi.org/10.1007/978-3-031-54513-9_3)
  12. Boutin, J. A., Kennaway, D. J. y Jockers, R. (2023). Melatonin: Facts, Extrapolations and Clinical Trials. *Biomolecules*, 13(6), 943. <https://doi.org/10.3390/biom13060943>
  13. Cakir Cetin, A., Ecevit, M. C., Gumustekin, M., Pekcetin, C., Ozbal, S., Efe, H., Koca, P., Akcay, O. y Tuncok, Y. (2021). Therapeutic effects of melatonin on an ovalbumin-induced allergic rhinitis model in rats. *Auris, nasus, larynx*, 48(6), 1109–1119. <https://doi.org/10.1016/j.anl.2021.04.010>
  14. Chang, Y. S. y Chiang, B. L. (2018). Sleep disorders and atopic dermatitis: A 2-way street?. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 142(4), 1033–1040. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.08.005>
  15. Chang, Y. S., Chou, Y. T., Lee, J. H., Lee, P. L., Dai, Y. S., Sun, C., Lin, Y. T., Wang, L. C., Yu, H. H., Yang, Y. H., Chen, C. A., Wan, K. S. y Chiang, B. L. (2014). Atopic dermatitis, melatonin, and sleep disturbance. *Pediatrics*, 134(2), e397–e405. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-0376>
  16. Chang, Y. S., Lin, M. H., Lee, J. H., Lee, P. L., Dai, Y. S., Chu, K. H., Sun, C., Lin, Y. T., Wang, L. C., Yu, H. H., Yang, Y. H., Chen, C. A., Wan, K. S. y Chiang, B. L. (2016). Melatonin Supplementation for Children With Atopic Dermatitis and Sleep Disturbance: A Randomized Clinical Trial. *JAMA pediatrics*, 170(1), 35–42. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2015.3092>

17. Cheng, M., Dai, Q., Liu, Z., Wang, Y. y Zhou, C. (2024). New progress in pediatric allergic rhinitis. *Frontiers in immunology*, 15, 1452410. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1452410>
18. Chiang, T. Y., Lee, H. Y., Chien, W. C., Su, H. C., Su, Y. C. y Lin, C. W. (2024). The Relationship between Allergic Disease and Sexual Dysfunction: A Scoping Review. *International archives of allergy and immunology*, 185(1), 20–32. <https://doi.org/10.1159/000533403>
19. Chitimus, D. M., Popescu, M. R., Voiculescu, S. E., Panaitescu, A. M., Pavel, B., Zagrean, L. y Zagrean, A. M. (2020). Melatonin's Impact on Antioxidative and Anti-Inflammatory Reprogramming in Homeostasis and Disease. *Biomolecules*, 10(9), 1211. <https://doi.org/10.3390/biom10091211>
20. Colas, L., Magnan, A. y Brouard, S. (2022). Immunoglobulin E response in health and disease beyond allergic disorders. *Allergy*, 77(6), 1700–1718. <https://doi.org/10.1111/all.15230>
21. Davis, K. L., Claudio-Etienne, E. y Frischmeyer-Guerrero, P. A. (2024). Atopic dermatitis and food allergy: More than sensitization. *Mucosal immunology*, 17(5), 1128–1140. <https://doi.org/10.1016/j.mucimm.2024.06.005>
22. De Simoni, E., Candelora, M., Belleggia, S., Rizzetto, G., Molinelli, E., Capodaglio, I., Ferretti, G., Bacchetti, T., Offidani, A., y Simonetti, O. (2024). Role of antioxidants supplementation in the treatment of atopic dermatitis: a critical narrative review. *Frontiers in nutrition*, 11, 1393673. <https://doi.org/10.3389/fnut.2024.1393673>
23. Devadasan, S., Sarkar, R., Barman, K. D. y Kaushik, S. (2020). Role of Serum Melatonin and Oxidative Stress in Childhood Atopic Dermatitis: A Prospective Study. *Indian dermatology online journal*, 11(6), 925–929. [https://doi.org/10.4103/idoj.IDOJ\\_77\\_20](https://doi.org/10.4103/idoj.IDOJ_77_20)
24. Durham, S. R. y Shamji, M. H. (2023). Allergen immunotherapy: past, present and future. *Nature reviews. Immunology*, 23(5), 317–328. <https://doi.org/10.1038/s41577-022-00786-1>
25. Engin, A. B. y Engin, A. (2024). Tryptophan Metabolism in Obesity: The Indoleamine 2,3-Dioxygenase-1 Activity and Therapeutic Options. *Advances in experimental*

*medicine and biology*, 1460, 629–655. [https://doi.org/10.1007/978-3-031-63657-8\\_21](https://doi.org/10.1007/978-3-031-63657-8_21)

26. Favero, G., Bonomini, F. y Rezzani, R. (2021). Pineal Gland Tumors: A Review. *Cancers*, 13(7), 1547. <https://doi.org/10.3390/cancers13071547>
27. Fidan, V., Alp, H. H., Gozeler, M., Karaaslan, O., Binay, O. y Cingi, C. (2013). Variance of melatonin and cortisol rhythm in patients with allergic rhinitis. *American journal of otolaryngology*, 34(5), 416–419. <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2013.03.004>
28. Florido, J., Rodriguez-Santana, C., Martinez-Ruiz, L., López-Rodríguez, A., Acuña-Castroviejo, D., Rusanova, I. y Escames, G. (2022). Understanding the Mechanism of Action of Melatonin, Which Induces ROS Production in Cancer Cells. *Antioxidants*, 11(8), 1621. <https://doi.org/10.3390/antiox11081621>
29. Ghareghani, M., Reiter, R. J., Zibara, K. y Farhadi, N. (2018). Latitude, Vitamin D, Melatonin, and Gut Microbiota Act in Concert to Initiate Multiple Sclerosis: A New Mechanistic Pathway. *Frontiers in immunology*, 9, 2484. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02484>
30. Hazra, S., Chaudhuri, A. G., Tiwary, B. K. y Chakrabarti, N. (2020). Matrix metalloproteinase 9 as a host protein target of chloroquine and melatonin for immunoregulation in COVID-19: A network-based meta-analysis. *Life sciences*, 257, 118096. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118096>
31. Hu, Y., Chen, Z., Jin, L., Wang, M. y Liao, W. (2017). Decreased expression of indolamine 2,3-dioxygenase in childhood allergic asthma and its inverse correlation with fractional concentration of exhaled nitric oxide. *Annals of allergy, asthma & immunology*, 119(5), 429–434. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2017.07.023>
32. Jacobs, S. R., Ramsey, N., Bagnato, M., Pitt, T. y Davis, C. M. (2024). Health disparities in allergic diseases. *Current opinion in allergy and clinical immunology*, 24(2), 94–101. <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000972>
33. Jaworek, A. K., Szepietowski, J. C., Hałubiec, P., Wojas-Pelc, A. y Jaworek, J. (2021). Melatonin as an Antioxidant and Immunomodulator in Atopic Dermatitis-A New Look on an Old Story: A Review. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 10(8), 1179. <https://doi.org/10.3390/antiox10081179>

34. Kay A. B. (2001). Allergy and allergic diseases. First of two parts. *The New England journal of medicine*, 344(1), 30–37. <https://doi.org/10.1056/NEJM200101043440106>
35. Kimata H. (2007). Laughter elevates the levels of breast-milk melatonin. *Journal of psychosomatic research*, 62(6), 699–702. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2006.12.007>
36. Kukuła-Koch, W., Sz wajgier, D., Gawet-Bęben, K., Strz ępek-Gomółka, M., Głowniak, K. y Meissner, H. O. (2021). Is Phytomelatonin Complex Better Than Synthetic Melatonin? The Assessment of the Antiradical and Anti-Inflammatory Properties. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 26(19), 6087. <https://doi.org/10.3390/molecules26196087>
37. 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). Melatonin: From Pharmacokinetics to Clinical Use in Autism Spectrum Disorder. *International journal of molecular sciences*, 22(3), 1490. <https://doi.org/10.3390/ijms22031490>
38. Lelak, K., Vohra, V., Neuman, M. I., Toce, M. S. y Sethuraman, U. (2022). Pediatric Melatonin Ingestions - United States, 2012-2021. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 71(22), 725–729. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7122a1>
39. Liu, J., Clough, S. J., Hutchinson, A. J., Adamah-Biassi, E. B., Popovska-Gorevski, M. y Dubocovich, M. L. (2016). MT1 and MT2 Melatonin Receptors: A Therapeutic Perspective. *Annual review of pharmacology and toxicology*, 56, 361–383. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010814-124742>
40. Liu, L., Labani, N., Cecon, E. y Jockers, R. (2019). Melatonin Target Proteins: Too Many or Not Enough? *Frontiers in endocrinology*, 10, 791. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00791>
41. Liu, X., Zhang, Y., Ren, Y. y Li, J. (2021). Melatonin prevents allergic airway inflammation in epicutaneously sensitized mice. *Biosci Rep*, 41(9). <https://doi.org/10.1042/BSR20210398>
42. Lu, T., Galijasevic, S., Abdulhamid, I. y Abu-Soud, H. M. (2008). Analysis of the mechanism by which melatonin inhibits human eosinophil peroxidase. *British journal of pharmacology*, 154(6), 1308–1317. <https://doi.org/10.1038/bjp.2008.173>

43. Luo, J., Zhu, Z., Zhai, Y., Zeng, J., Li, L., Wang, D., Deng, F., Chang, B., Zhou, J. y Sun, L. (2023). The Role of TSLP in Atopic Dermatitis: From Pathogenetic Molecule to Therapeutical Target. *Mediators of inflammation*, 2023, 7697699. <https://doi.org/10.1155/2023/7697699>
44. Martins, E., Jr, Ligeiro de Oliveira, A. P., Fialho de Araujo, A. M., Tavares de Lima, W., Cipolla-Neto, J. y Costa Rosa, L. F. (2001). Melatonin modulates allergic lung inflammation. *Journal of pineal research*, 31(4), 363–369. <https://doi.org/10.1034/j.1600-079x.2001.310412.x>
45. Michelet, M., Balbino, B., Guilleminault, L. y Reber, L. L. (2021). IgE in the pathophysiology and therapy of food allergy. *European journal of immunology*, 51(3), 531–543. <https://doi.org/10.1002/eji.202048833>
46. Minich, D. M., Henning, M., Darley, C., Fahoum, M., Schuler, C. B. y Frame, J. (2022). Is Melatonin the "Next Vitamin D"?: A Review of Emerging Science, Clinical Uses, Safety, and Dietary Supplements. *Nutrients*, 14(19), 3934. <https://doi.org/10.3390/nu14193934>
47. Molina-Carballo, A., Palacios-López, R., Jerez-Calero, A., Augustín-Morales, M. C., Agil, A., Muñoz-Hoyos, A., y Muñoz-Gallego, A. (2021). Protective Effect of Melatonin Administration against SARS-CoV-2 Infection: A Systematic Review. *Current issues in molecular biology*, 44(1), 31–45. <https://doi.org/10.3390/cimb44010003>
48. Muñoz-Hoyos, A., Espín-Quirantes, C., Molina-Carballo, A., Uberos, J., Contreras-Chova, F., Narbona-López, E. y Gutiérrez-Salmerón, M. J. (2007). Neuroendocrine and circadian aspects (melatonin and beta-endorphin) of atopic dermatitis in the child. *Pediatric allergy and immunology*: 18(8), 679–686. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2007.00574.x>
49. Muñoz-Jurado, A., Escribano, B. M., Caballero-Villarraso, J., Galván, A., Agüera, E., Santamaría, A. y Túnez, I. (2022). Melatonin and multiple sclerosis: antioxidant, anti-inflammatory and immunomodulator mechanism of action. *Inflammopharmacology*, 30(5), 1569–1596. <https://doi.org/10.1007/s10787-022-01011-0>
50. Patel, D., Levoska, M. y Shwayder, T. (2018). Managing sleep disturbances in children with atopic dermatitis. *Pediatric dermatology*, 35(4), 428–433. <https://doi.org/10.1111/pde.13444>

51. Pavlos, R., Mallal, S., Ostrov, D., Buus, S., Metushi, I., Peters, B. y Phillips, E. (2015). T cell-mediated hypersensitivity reactions to drugs. *Annual review of medicine*, 66, 439–454. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-050913-022745>
52. Pin, G., Cardo E., Rey S., Smeyers P., Merino M., Sans, O. y Kireev R. (2017). Puesta al día en las aplicaciones de la melatonina+triptófano+vitamina B6 en pediatría. *Pediatría integral*, 21 (4), 290.e1 – 290.e7. [https://www.pediatriaintegral.es/wp-content/uploads/2017/xxi04/13/n4-290e1-7\\_InteresEsp.pdf](https://www.pediatriaintegral.es/wp-content/uploads/2017/xxi04/13/n4-290e1-7_InteresEsp.pdf)
53. Poza, J. J., Pujol, M., Ortega-Albás, J. J., Romero, O. e Insomnia Study Group of the Spanish Sleep Society (SES) (2022). Melatonin in sleep disorders. *Neurologia*, 37(7), 575–585. <https://doi.org/10.1016/j.nrleng.2018.08.004>
54. Reber, L. L., Hernandez, J. D. y Galli, S. J. (2017). The pathophysiology of anaphylaxis. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 140(2), 335–348. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.06.003>
55. Robinson, A., Huff, R. D., Ryu, M. H., y Carlsten, C. (2023). Variants in transient receptor potential channels and toll-like receptors modify airway responses to allergen and air pollution: a randomized controlled response human exposure study. *Respiratory research*, 24(1), 218. <https://doi.org/10.1186/s12931-023-02518-y>
56. Salinas J. (2012) Mecanismos de daño inmunológico. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 23(4), 458–463. [https://doi.org/10.1016/S0716-8640\(12\)70336-X](https://doi.org/10.1016/S0716-8640(12)70336-X)
57. Sasaki, H. y Mizuta, K. (2024). Diurnal variation in asthma symptoms: Exploring the role of melatonin. *Journal of oral biosciences*, 66(3), 519–524. <https://doi.org/10.1016/j.job.2024.06.008>
58. Savage, J. y Johns, C. B. (2015). Food allergy: epidemiology and natural history. *Immunology and allergy clinics of North America*, 35(1), 45–59. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2014.09.004>
59. Savage, R. A., Zafar, N., Yohannan, S. y Miller, J. M. M. (2024). Melatonin. StatPearls Publishing. Treasure island (FL)
60. Shenoy, P., Etcheverry, A., Ia, J., Witmans, M. y Tablizo, M. A. (2024). Melatonin Use in Pediatrics: A Clinical Review on Indications, Multisystem Effects, and Toxicity. *Children (Basel, Switzerland)*, 11(3), 323. <https://doi.org/10.3390/children11030323>

61. Shi, K. y Lio, P. A. (2019). Alternative Treatments for Atopic Dermatitis: An Update. *American journal of clinical dermatology*, 20(2), 251–266. <https://doi.org/10.1007/s40257-018-0412-3>
62. Shin, I. S., Park, J. W., Shin, N. R., Jeon, C. M., Kwon, O. K., Kim, J. S., Kim, J. C., Oh, S. R. y Ahn, K. S. (2014). Melatonin reduces airway inflammation in ovalbumin-induced asthma. *Immunobiology*, 219(12), 901–908. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2014.08.004>
63. Taghavi Ardakani, A., Farrehi, M., Sharif, M. R., Ostadmohammadi, V., Mirhosseini, N., Kheirkhah, D., Moosavi, S. G. A., Behnejad, M., Reiter, R. J. y Asemi, Z. (2018). The effects of melatonin administration on disease severity and sleep quality in children with atopic dermatitis: A randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Pediatric allergy and immunology*, 29(8), 834–840. <https://doi.org/10.1111/pai.12978>
64. Uysal, P., Avcil, S., Abas, B. İ. y Yenisey, Ç. (2016). Evaluation of Oxidant-Antioxidant Balance in Children with Atopic Dermatitis: A Case-Control Study. *American journal of clinical dermatology*, 17(5), 527–537. <https://doi.org/10.1007/s40257-016-0210-8>
65. Vitte, J., Vibhushan, S., Bratti, M., Montero-Hernandez, J. E. y Blank, U. (2022). Allergy, Anaphylaxis, and Nonallergic Hypersensitivity: IgE, Mast Cells, and Beyond. *Medical principles and practice : international journal of the Kuwait University, Health Science Centre*, 31(6), 501–515. <https://doi.org/10.1159/000527481>
66. Wang, H., Yan, Y., Hung, I., Liu, C., Yin, J., Ge, L., y Ren, W. (2023). Melatonin in food allergy: Mechanism and potential therapy. *Journal of pineal research*, 75(2), e12899. <https://doi.org/10.1111/jpi.12899>
67. Wang, S., Yin, P., Yu, L., Tian, F., Chen, W. y Zhai, Q. (2024). Effects of Early Diet on the Prevalence of Allergic Disease in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Advances in nutrition*, 15(1), 100128. <https://doi.org/10.1016/j.advnut.2023.10.001>
68. Warren, C. M., Jiang, J. y Gupta, R. S. (2020). Epidemiology and Burden of Food Allergy. *Current allergy and asthma reports*, 20(2), 6. <https://doi.org/10.1007/s11882-020-0898-7>

69. Wu, H. M., Zhao, C. C., Xie, Q. M., Xu, J. y Fei, G. H. (2020). TLR2-Melatonin Feedback Loop Regulates the Activation of NLRP3 Inflammasome in Murine Allergic Airway Inflammation. *Frontiers in immunology*, 11, 172. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00172>
70. Yamamoto-Hanada, K. y Ohya, Y. (2024). Overviewing allergy epidemiology in Japan - Findings from birth cohorts (JECS and T-Child study). *Allergology international*, 73(1), 20–30. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2023.11.005>
71. Zou, F., Zhang, J., Xiang, G., Jiao, H. y Gao, H. (2019). Association of Matrix Metalloproteinase 9 (MMP-9) Polymorphisms with Asthma Risk: A Meta-Analysis. *Canadian respiratory journal*, 2019, 9260495. <https://doi.org/10.1155/2019/9260495>