



**Universidad**  
Zaragoza

# **TRABAJO FIN DE GRADO**

**“UTILIDAD DE LA MELATONINA EN LA  
RECUPERACIÓN INTENSIFICADA DE LA CIRUGÍA”**

**“USE OF MELATONIN IN ENHANCED RECOVERY  
AFTER SURGERY”**

Realizado por:

**ALONSO RAPÚN ROYO**

Tutor:

**JOSÉ JOAQUÍN GARCÍA GARCÍA**

**GRADO DE MEDICINA**

Departamento de Farmacología, Fisiología y Medicina Legal y Forense  
Facultad de Medicina, Universidad de Zaragoza  
Curso académico 2024-2025



## ABREVIATURAS UTILIZADAS

- *ERAS: Enhanced Recovery After Surgery* (Recuperación intensificada después de la cirugía).
- MT1: Receptor de melatonina 1A
- MT2: Receptor de melatonina 1B
- SOD: Superóxido dismutasa
- Fase REM: Fase de movimiento ocular rápido
- AMPc: Adenosín monofosfato cíclico
- NF- $\kappa$ B: Factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas
- IL: Interleucina
- TNF- $\alpha$ : Factor de necrosis tumoral alfa
- JNK: Cinasas c-Jun N-terminal
- NO: Óxido nítrico
- PTEN: Homólogo de fosfatasa y tensina
- AKT: Proteína quinasa B
- CH: Cicatrización hipertrófica

# ÍNDICE

1	RESUMEN .....	1
1.1	PALABRAS CLAVE .....	1
1.2	ABSTRACT .....	2
1.3	KEYWORDS.....	2
2	INTRODUCCIÓN .....	3
2.1	RECUPERACIÓN INTENSIFICADA EN CIRUGÍA.....	3
2.2	MELATONINA .....	6
2.3	PLANTEAMIENTO DEL TRABAJO Y OBJETIVOS.....	9
3	MATERIAL Y MÉTODOS.....	11
3.1	BÚSQUEDA REALIZADA.....	11
3.2	TÉRMINOS MeSH Y OPERADORES BOLEANOS .....	11
3.3	CRITERIOS DE INCLUSIÓN .....	11
3.4	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN .....	12
4	RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....	13
4.1	ALTERACIONES DEL SUEÑO Y DELIRIUM POSTQUIRÚRGICO.....	13
4.2	ANSIEDAD .....	17
4.3	ANTIOXIDANTE .....	19
4.4	ANTIINFLAMACIÓN.....	22
4.5	ANALGESIA.....	26
4.6	CICATRIZACIÓN Y OSTEOGÉNESIS.....	28
5	CONCLUSIONES .....	32
6	BIBLIOGRAFÍA .....	33

# 1 RESUMEN

La recuperación intensificada tras cirugía (ERAS) es una estrategia multidisciplinar que busca optimizar el proceso postoperatorio mediante la reducción de complicaciones, el acortamiento de la estancia hospitalaria y la mejora del bienestar del paciente. La melatonina es una posible herramienta terapéutica aplicable en la ERAS por su seguridad, bajo coste y múltiples propiedades funcionales que pueden ser beneficiosas: además de su función reguladora del ritmo circadiano, también posee efectos ansiolíticos, antioxidantes, antiinflamatorios, analgésicos e inmunomoduladores.

El presente trabajo consiste en una revisión bibliográfica en la que se ha planteado el papel de la melatonina en aspectos clave del periodo perioperatorio: la calidad del sueño, la incidencia de delirium, la ansiedad, el control del dolor, el estrés oxidativo, la respuesta inflamatoria, la cicatrización y la osteogénesis. Los estudios de investigación original incluidos en este trabajo presentan una notable heterogeneidad en cuanto al diseño metodológico, las dosis empleadas, la vía de administración y el tipo de cirugía, lo que dificulta la formulación de recomendaciones clínicas precisas. Los resultados de este trabajo sugieren que la melatonina puede mejorar la recuperación postquirúrgica, especialmente en pacientes frágiles o con comorbilidades, lo que conlleva una reducción del uso de opioides y benzodiazepinas. Sin embargo, son necesarios más ensayos clínicos que respalden su incorporación sistemática a los protocolos ERAS.

En conclusión, la melatonina constituye una novedosa opción terapéutica complementaria prometedora en el ámbito perioperatorio. Su perfil multifuncional, alta seguridad y bajo coste la posicionan como especialmente útil en pacientes susceptibles a sufrir delirium postoperatorio o a lesiones por isquemia-reperusión.

## 1.1 PALABRAS CLAVE

Melatonina, recuperación intensificada en cirugía, antioxidante, anti-inflamación y analgesia.

## 1.2 ABSTRACT

Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) is a multidisciplinary strategy aimed at optimizing the postoperative process by reducing complications, shortening hospital stays, and improving patient well-being. Melatonin is a potential therapeutic tool applicable within ERAS protocols due to its safety, low cost, and multiple functional properties that may offer clinical benefits. In addition to its role in regulating the circadian rhythm, melatonin also exhibits anxiolytic, antioxidant, anti-inflammatory, analgesic, and immunomodulatory effects.

This thesis consists of a literature review exploring the role of melatonin in key aspects of the perioperative period: sleep quality, incidence of delirium, anxiety, pain control, oxidative stress, inflammatory response, wound healing, and osteogenesis. The original research studies included in this review show notable heterogeneity in terms of methodological design, dosage, route of administration, and type of surgery, which complicates the formulation of precise clinical recommendations. However, the findings suggest that melatonin may enhance postoperative recovery, particularly in frail patients or those with comorbidities, leading to a reduction in the use of opioids and benzodiazepines. Nonetheless, further clinical trials are needed to support its systematic incorporation into ERAS protocols.

In conclusion, melatonin represents a promising complementary therapeutic option in the perioperative setting. Its multifunctional profile, high safety, and low cost make it especially useful in patients at risk of postoperative delirium or ischemia-reperfusion injury.

## 1.3 KEYWORDS

Melatonin, enhanced recovery after surgery, antioxidant, anti-inflammation and analgesia.

## 2 INTRODUCCIÓN

### 2.1 RECUPERACIÓN INTENSIFICADA EN CIRUGÍA

Las intervenciones quirúrgicas son técnicas cruentas e invasivas que generan un gran estrés para los pacientes. Éste depende de factores como el tipo y la duración de la intervención, la técnica anestésica empleada, las posibles sobreinfecciones y otras complicaciones derivadas de la cirugía, los antecedentes clínicos y las características propias del paciente. A nivel fisiológico, como consecuencia a la cirugía hay un complejo proceso inmune e inflamatorio que produce una cascada catabólica con la liberación de mediadores inflamatorios, la supresión de hormonas anabólicas, la retención de sodio y el incremento del tono simpático (Cusack y Buggy, 2020).

La recuperación intensificada después de la cirugía (*ERAS*), por sus siglas en inglés, se inició principalmente a finales del siglo XX, con sus raíces en el trabajo de los profesores Kehlet y Wilmore, quienes propusieron abordar la prevención de las complicaciones asociadas con la función intestinal tras cirugías importantes. Su investigación destacó la necesidad de un enfoque coordinado para optimizar la recuperación postoperatoria, lo que llevó al diseño y establecimiento de los primeros protocolos *ERAS* (Kehlet y Wilmore, 2002; Wang et al, 2022).

Agrupar todas las medidas terapéuticas para intensificar la cirugía en un solo protocolo es una tarea compleja, que requiere una buena organización multidisciplinar de los profesionales que las atienden, pero en los últimos años está ganando una creciente relevancia el concepto de recuperación intensificada tras la cirugía. Actualmente las actuaciones consisten en un conjunto de recomendaciones de práctica clínica que tiene como objetivo reducir las complicaciones postquirúrgicas, mejorar la recuperación y disminuir la estancia hospitalaria de los pacientes (Zhang et al, 2020).

La principal medida contra todos estos procesos es el correcto uso de técnicas anestésicas, que además reducen la sensación subjetiva de dolor y ayudan a la movilización precoz del paciente. Como estrategia anestésica se recomienda evitar los tratamientos con opioides, ya que estos producen náuseas, depresión respiratoria y dependencia. Es fundamental personalizar el uso de anestésicos a las necesidades del paciente. Para esto se aconseja el uso de técnicas de anestesia regional adecuadas, en función del órgano intervenido (Cusack y Buggy, 2020).

En cuanto al empleo de glucocorticoides, algunos estudios proponen su utilización para reducir el tiempo hospitalario, ya que poseen un potente efecto antiinflamatorio (Steinthorsdottir et al, 2017), pero su efecto hiperglucémico también puede ser peligroso. La falta de estudios al respecto hace que su uso sea controvertido, especialmente en pacientes diabéticos y frágiles (Duggan et al, 2017; Cusack y Buggy, 2020).

A pesar de los evidentes beneficios de la aplicación de los protocolos *ERAS*, existen varias barreras que pueden acotar su instauración. Algunos ejemplos son la escasez de recursos médicos, la falta de apoyo de los protocolos establecidos y la difícil comunicación entre los miembros del equipo que atiende al paciente. Para abordar estos desafíos se necesita una educación continuada de los profesionales de la salud, así como el apoyo institucional de la administración para fomentar una cultura que priorice estos principios (Özçelik, 2024).

Además de los criterios de la *ERAS Society*, en España contamos con la guía para la Recuperación Intensificada para la Cirugía del Adulto, que establece las recomendaciones generales para cada fase perioperatoria. Muchas especialidades quirúrgicas también cuentan con protocolos de actuación ampliados y más específicos para esa disciplina quirúrgica que permiten una mejor cobertura a su ámbito de aplicación (Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, 2015).

A continuación, resumiré los pilares fundamentales de esta recuperación intensificada: en el preoperatorio se recomienda una correcta evaluación previa a la intervención con especial atención a los factores de riesgo para tratar que los pacientes lleguen al quirófano en las mejores condiciones posibles, y se facilitará una adecuada información al paciente de los procesos que se van a realizar. El control de la nutrición prequirúrgica también será esencial, evitando ayunos prolongados. Se aconseja evitar las hiperglucemias y tratar de no rasurar la zona de incisión. Durante la intervención quirúrgica se recomienda el uso de anestesia multimodal, el adecuado control de los fluidos corporales, mantener controlada la temperatura corporal con una medición central y el uso de técnicas mínimamente invasivas, siempre que esto sea posible. En cuanto al postoperatorio se recomienda la movilización temprana de los pacientes, el reinicio temprano de la alimentación por vía oral, el control multimodal del dolor con fármacos no opioides, siempre que sea posible, y el tratamiento profiláctico con ondansetrón a dosis bajas para la prevención de las náuseas y los vómitos (Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, 2015).

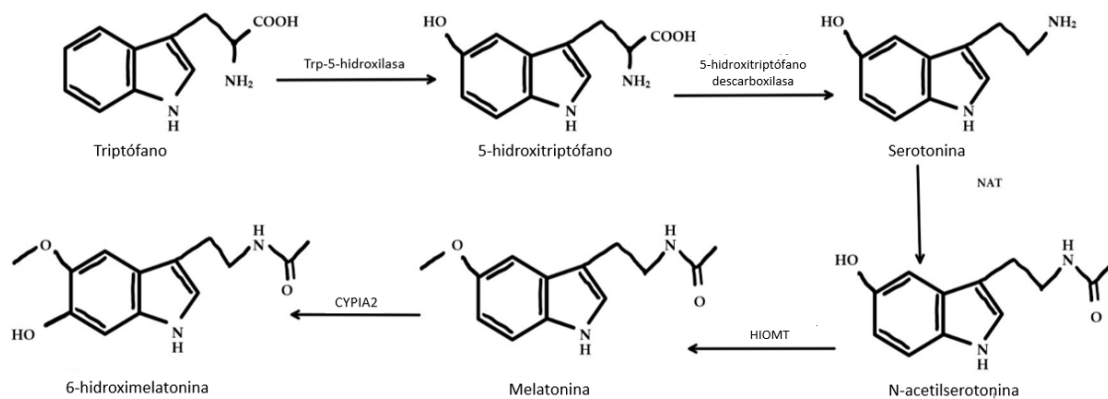
A la hora de dar el alta al paciente, éste debe tolerar la dieta oral, tener un adecuado control del dolor y presentar una movilización adecuada. Tras el alta hospitalaria se realizará un seguimiento en consulta para detectar la aparición de complicaciones tardías y reforzar la recuperación (Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, 2015). Con estos protocolos se ha conseguido reducir la estancia hospitalaria en una media de 2,35 días y el gasto medio hospitalario en 639 dólares por paciente en Estados Unidos (Zhang et al, 2020).

## 2.2 MELATONINA

La melatonina, N-acetil-5-metoxitriptamina, es una neurohormona producida por la glándula pineal y secretada a la sangre fundamentalmente cuando disminuye la luz exterior. Se la conoce por su función de regular el ritmo circadiano gracias a que su mecanismo de secreción es controlado por la intensidad luminosa detectada en la retina, pero en realidad es una molécula multifuncional considerada por muchos investigadores como “la guardiana de la homeostasis”. La producida en territorios extrapineales se utiliza para el autoconsumo (Chitimus et al, 2020; Vasey et al, 2021).

El ciclo de producción en la glándula pineal está regulado por la intensidad de la luz: cuando esta desciende, la retina lo detecta, y envía una señal por un largo circuito nervioso a través de la médula espinal, hasta el ganglio cervical superior, para terminar con la liberación de norepinefrina en la terminal nerviosa que se une a receptores de membrana en el pinealocito. La norepinefrina se une a los adrenoreceptores  $\beta 1$  y  $\alpha 1b$  que estimulan la actividad de la adenilato-ciclasa. Tanto la serotonina como la melatonina son derivados del triptófano, un aminoácido esencial que no podemos sintetizar y que debemos ingerir en la dieta. La producción de adenosín monofosfato cíclico incrementa la actividad de N-acetiltransferasa (NAT), enzima limitante de la ruta anabólica de la melatonina. Esta favorece la conversión de serotonina en N-acetilserotonina y posteriormente, mediante la 5-hidroxiindol-O-metiltransferasa (HIOMT), ésta acaba convirtiéndose en melatonina (Vasey et al, 2021; Kanova et al, 2021). La

**Figura 1** ilustra la ruta anabólica de la melatonina.



**Figura 1.** Síntesis de la melatonina. **NAT:** Arilalquilamina N-acetiltransferasa. **HIOMT:** Hidroxiindol-O-metiltransferasa. **CYP1A2:** Citocromo P450.

Un adulto produce de promedio en su pineal entre 0,1 y 0,9 mg de melatonina al día, aunque está generalmente aceptado que su pico de producción máxima disminuye gradualmente con la edad. Con el paso del tiempo en la glándula pineal aparecen sitios de aparente calcificación, denominados acérvulos pineales. Sin embargo, el descenso de la producción de melatonina no se debe a la calcificación, sino a un descenso en la actividad enzimática de la ruta de las indolamidas (Vasey et al, 2021; Minich et al, 2022; Polakovičová et al, 2024).

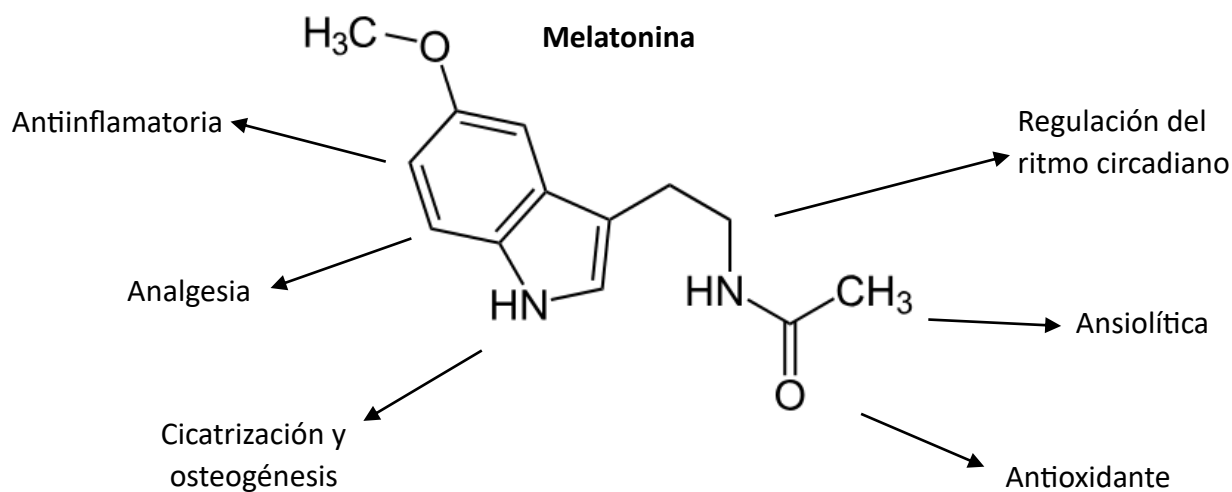
La melatonina tiene una naturaleza química lipofílica, lo que le permite atravesar fácilmente las membranas y alcanzar todos los compartimentos celulares y líquidos biológicos con rapidez: sangre, líquido cefalorraquídeo, saliva y leche materna. Los receptores de melatonina en mamíferos están acoplados a proteínas G y son de dos tipos, receptor de melatonina 1A (MT1) y receptor de melatonina 1B (MT2), aunque también se han detectado receptores nucleares de melatonina. Se encuentran ampliamente distribuidos por todo el cuerpo, aunque su mayor densidad se localiza en el núcleo supraquiasmático, la pituitaria anterior (pars tuberalis) y la retina (Foster, 2021).

La indolamina también se produce en menor cantidad por otros órganos como el timo, la retina, el corazón, el hígado, el intestino, la piel, la placenta o el riñón. La producida en localizaciones extrapineales es de uso local, no se secreta a la sangre, y no está regulada por la luz. Por lo tanto, tiene otras funciones entre las que destacan la antioxidante y la antiinflamatoria (Jiki et al, 2018).

Todos los seres vivos tienen biorritmos, y la melatonina pineal es una hormona esencial en su regulación, para sincronizarlos con el ambiente exterior a través de la luz, uno de los principales estímulos que permite a los animales conocer las estaciones, y modificar su comportamiento de forma acorde (Foster, 2021). La melatonina exógena se ha utilizado clásicamente para tratar trastornos del sueño, como el insomnio y otras patologías asociadas a los biorritmos como el *jetlag*. Con este objetivo en mente, se administra una dosis de 0,5-5mg por vía oral (Minich et al, 2022; Menczel Schrire et al, 2022).

En cuanto a sus efectos antioxidantes, cada molécula de melatonina es capaz de proteger al organismo al menos frente a 10 radicales libres derivados del oxígeno y del nitrógeno. Funciona como neutralizadora de radicales libres al interactuar directamente con ellos, y también, de forma indirecta, estimulando las enzimas endógenas antioxidantes, como la superóxido dismutasa (SOD) y mejorando la eficiencia de otros antioxidantes. Junto con sus metabolitos, la melatonina crea una cascada antioxidante que limita el daño producido por los agentes oxidantes, con un efecto contra el radical hidroxilo ( $\cdot\text{OH}$ ) incluso superior al glutatión. Además, la indolamina también puede interactuar con oxidantes no radicales como el peróxido de hidrógeno ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) o el peroxinitrito ( $\text{ONOO}^-$ ), así como frente a radicales libres obtenidos en la reacción de Fenton en la presencia de los metales de transición cobre y hierro. Si se pretende usar sus efectos antioxidantes o antiinflamatorios en enfermedades como el cáncer las dosis terapéuticas deben ser más altas, variando entre los 30-100mg (Galano et al, 2018; Minich et al, 2022; Menczel Schrire et al, 2022).

La melatonina también es capaz de bloquear procesos pro-inflamatorios, actuando sobre la ciclooxygenasa (COX-2), y estimulando la apoptosis en las células tumorales. Estas características la convierten en una molécula antiinflamatoria, que además se está empezando a usar contra el cáncer o contra patologías asociadas al envejecimiento y la neurodegeneración (Minich et al, 2022). La **figura 2** resume los principales efectos de la melatonina.



**Figura 2.** Fórmula estructural de la melatonina (N-acetil-5-metoxitriptamina) y sus principales efectos en el cuerpo humano.

### 2.3 PLANTEAMIENTO DEL TRABAJO Y OBJETIVOS

El interés por la recuperación intensificada en cirugía está adquiriendo una importancia creciente, ya que permite reducir la estancia hospitalaria, lo que supone un beneficio para el paciente a la vez que reduce el coste de hospitalización. Por ello, durante las dos últimas décadas se han ido produciendo numerosos avances en los protocolos de actuación clínica previamente planteados. Se está buscando una implementación completa, precisa y sistematizada en distintas especialidades quirúrgicas, así como una aproximación más multidisciplinar apoyada por la incorporación de las nuevas tecnologías. Además de la elaboración de protocolos de recomendaciones generales, en la actualidad tiene gran interés la utilización de sustancias capaces de reducir el estrés postoperatorio, entre las que se puede incluir a la melatonina. Esta indolamina tiene muchas propiedades que pueden ser beneficiosas durante el perioperatorio, como la reducción de la ansiedad, lo que facilita la sedación preoperatoria, la regulación del ritmo circadiano, sus efectos antioxidantes y antiinflamatorios, o la potenciación del sistema inmune, que ayuda a prevenir la aparición de complicaciones como las infecciones. Además, con la incorporación de la melatonina en los protocolos ERAS se pretende reducir el uso de fármacos como los opioides y los glucocorticoides en el periodo postoperatorio, así como el tiempo de ingreso de los pacientes (Madsen et al, 2020; Jain et al, 2023; Ahmad et al, 2023).

Muchos de los estudios que la proponen en la literatura científica son inconclusos u ofrecen una visión parcial del perioperatorio (Ahmad et al, 2023). El objetivo de este trabajo es organizar en qué campos de la recuperación del paciente sometido a cirugía y en qué tipo de paciente puede ser útil la administración de melatonina.

A continuación, voy a enumerar los cinco objetivos que se plantean en esta revisión bibliográfica:

-**Analizar** el efecto de la melatonina en la mejora de la recuperación postquirúrgica, evaluando sus efectos sobre parámetros clínicos como la calidad del sueño, la ansiedad, el dolor, la inflamación y la cicatrización.

-**Explorar** los mecanismos fisiopatológicos a través de los cuales la melatonina ejerce sus funciones antioxidantes, antiinflamatorias, analgésicas e inmunomoduladoras.

-**Evaluar** la evidencia científica actual sobre la eficacia de la melatonina en protocolos ERAS, identificando sus beneficios potenciales y sus limitaciones.

-**Determinar** en qué perfiles de pacientes y tipos de cirugía la melatonina podría tener mayor utilidad clínica, especialmente en las poblaciones más vulnerables como los ancianos.

-**Valorar** la viabilidad de incorporar la melatonina como tratamiento complementario en la práctica clínica perioperatoria, con base en su seguridad, coste y efectos observados.

## 3 MATERIAL Y MÉTODOS

### 3.1 BÚSQUEDA REALIZADA

El estudio efectuado es una revisión bibliográfica. Las búsquedas han sido realizadas en la base de datos de *PubMed* mediante el uso de los términos MeSH, los operadores booleanos y los criterios de inclusión y de exclusión presentados en los siguientes apartados.

### 3.2 TÉRMINOS MeSH Y OPERADORES BOLEANOS

Se han utilizado los siguientes términos MeSH: "Melatonin", "Surgery", "Enhanced Recovery After Surgery", "Sleep", "Anxiety", "Antioxidant", "Inflammation", "Analgesia" y "Wound". Como estrategias de búsqueda para la introducción sobre la melatonina se ha utilizado el término "Melatonin". Para recabar información sobre la recuperación intensificada "Enhanced Recovery After Surgery".

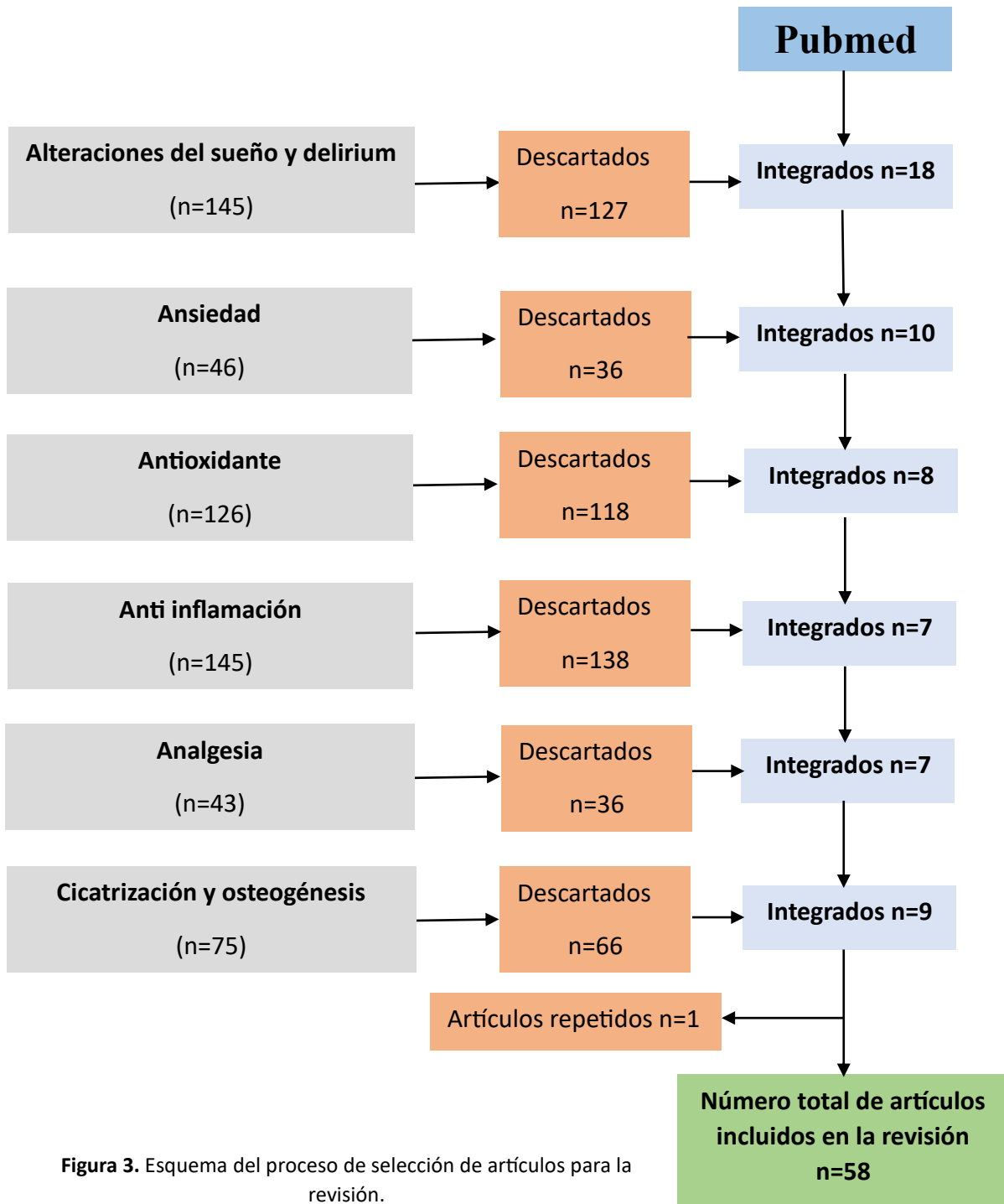
Para el apartado de las **alteraciones del sueño y delirium** se ha usado "Melatonin" y "Surgery" y "Sleep" (145), en el de **ansiedad** "Melatonin" y "Surgery" y "Anxiety" (46), en el de **antioxidante** "Melatonin" y "Surgery" y "Antioxidant [All Fields]" (126), el de **anti inflamación** "Melatonin" y "Surgery" y "Inflammation" (145), el de **analgesia** "Melatonin" y "Analgesia" (43), y el de **cicatrización y osteogénesis** "Melatonin" y "Surgery" y "Wound" (75). En todas las búsquedas se ha empleado el filtro de "cinco últimos años".

### 3.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Se han incluido trabajos originales, metaanálisis, ensayos clínicos, revisiones sistemáticas y bibliográficas escritos tanto en inglés como en español. Se han priorizado los estudios publicados en los cinco últimos años (2020-2025) y los artículos con acceso completo al texto.

### 3.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Se han excluido los artículos que incumplen los criterios de inclusión y los artículos que no aportaban una visión relevante para la revisión o que, aunque encajaban con las palabras clave y los criterios de inclusión, trataban de un tema distinto al propuesto en los objetivos de este trabajo. La **figura 3** ilustra el proceso de selección de la bibliografía según los apartados de este trabajo.



**Figura 3.** Esquema del proceso de selección de artículos para la revisión.

## 4 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 4.1 ALTERACIONES DEL SUEÑO Y DELIRIUM POSTQUIRÚRGICO

Diversos estudios han evidenciado que la calidad del sueño en el postoperatorio inmediato suele ser deficiente, caracterizada por una escasa profundidad y frecuentes despertares nocturnos. Las causas de esta alteración son multifactoriales, incluyendo el estrés quirúrgico, la ansiedad, el dolor en la zona de la incisión, los efectos de los fármacos utilizados, especialmente los aplicados para la anestesia general frente a la regional, y factores ambientales propios del hábitat hospitalario y sobre todo de las unidades de cuidados intensivos. Estas condiciones ambientales conducen a la supresión de la fase de movimiento ocular rápido (REM) durante las primeras noches postoperatorias, acompañada de una disminución del sueño de ondas lentas y un incremento de la fase 2 del sueño no-REM (Navarro-García et al, 2017; Tegegne y Alemnew, 2022; Florea et al, 2022; Karahan et al, 2024). Como resultado, se reduce la profundidad del sueño, seguido, de un efecto rebote caracterizado por un aumento en la densidad del sueño REM que aparece hacia la cuarta noche postoperatoria. Este fenómeno se asocia con pesadillas muy vívidas, que afectan aproximadamente al 20 % de los pacientes sometidos a cirugía mayor (Sepúlveda et al, 2022).

Algunos estudios destacan la neuroinflamación como un factor relevante en las alteraciones del sueño postoperatorio. Este proceso ocurre debido a la liberación de citoquinas proinflamatorias y la activación de macrófagos, que pueden cruzar la barrera hematoencefálica y generar inflamación, especialmente en la región del hipocampo, produciendo un deterioro en las funciones de la memoria (Safavynia y Goldstein, 2019; Sepúlveda et al, 2022). Inicialmente, esta neuroinflamación se asoció con un efecto quirúrgico adverso conocido como disfunción cognitiva postoperatoria, una complicación más frecuente en pacientes de edad avanzada o con trastornos cognitivos preexistentes. Sin embargo, investigaciones recientes sugieren que dicha disfunción no está directamente relacionada con la neuroinflamación ni con la fragmentación del sueño, por lo que serán necesarias otras medidas terapéuticas para abordarlo (Safavynia y Goldstein, 2019; Sepúlveda et al, 2022).

La falta de sueño se agrava por las condiciones del período postquirúrgico, ya que tiene múltiples efectos adversos sobre la salud de los pacientes. Entre estos se incluyen un incremento de la presión arterial por la activación del sistema nervioso simpático, un mayor riesgo de delirium, un aumento en la percepción del dolor, una mayor probabilidad de caídas, niveles elevados de ansiedad, un incremento de la resistencia a la insulina, un aumento del catabolismo asociado a un balance de nitrógeno negativo y la disfunción del sistema inmunológico con un estado proinflamatorio generalizado (Hillman D, 2021; Florea et al, 2022). Es evidente que si abordamos el problema raíz, es decir, la falta de sueño, podemos reducir significativamente el riesgo de complicaciones que aparecen en los pacientes y mejorar su calidad de vida durante el postoperatorio. Actualmente se están estudiando varios métodos como el tratamiento con zolpidem o la electroacupuntura (Luo et al, 2020), pero en esta revisión valoraremos el uso de melatonina.

Tras una laparotomía experimental realizada en ratones anestesiados con sevoflurano, fueron frecuentes los trastornos del sueño y las alteraciones en su comportamiento. La administración de melatonina en el periodo preoperatorio redujo estos síntomas (Jia et al, 2024). Este efecto podría explicarse por el aumento de la expresión de genes relacionados con la regulación del ritmo circadiano, como *Bmal1*, *Clock* y el regulador circadiano del criptocromo 1 codificado en el ácido ribonucleico mensajero (*Cry1 mRNA*), así como por el incremento de la expresión del receptor de melatonina MT1 en el sistema nervioso central tras la cirugía. Además, se encontró una disminución en los niveles de la vía proteína quinasa relacionada con la señal extracelular/proteína de unión al elemento de respuesta a adenosín monofosfato cíclico (ERK/CREB) en el hipocampo y la corteza prefrontal durante el primer día postoperatorio, un efecto que también mejoró con el tratamiento con melatonina (Jia et al, 2024).

En 80 pacientes sometidos a cirugía artroscópica del manguito rotador, la administración de melatonina mejoró significativamente la calidad del sueño durante el periodo postoperatorio inmediato, además de asociarse con otras mejoras funcionales y una reducción en el uso de fármacos narcóticos (Perez et al, 2024). Con resultados similares, otros estudios realizados en pacientes sometidos a artroplastias totales demostraron que el tratamiento con melatonina mejoró la calidad del sueño durante los primeros días tras la cirugía, sin embargo, no se observaron diferencias después del tercer día del postoperatorio, por lo que se concluyó que se necesita obtener más evidencias para respaldar la utilización de la indolamina como recomendación de rutina. Estos estudios se analizan con más profundidad en la **Tabla 1**.

**Tabla 1.** Comparación de cuatro estudios sobre el efecto de la melatonina en el sueño postquirúrgico.. Se muestran resultados heterogéneos, variando principalmente en función del grado de agresividad de la intervención. *PSQI*: Cuestionario de Pittsburg de calidad del sueño.

Estudio	Tipo de estudio	Dosis de melatonina	Resultados del estudio
Perez et al, 2024	Ensayo controlado aleatorizado prospectivo (n=80) en cirugías artroscópicas del manguito rotador	5mg durante 6 semanas tras la cirugía	Sí, hasta 6 meses tras la cirugía ( <i>PSQI</i> ). Además presenta mejora funcional a los 4 y 6 meses tras la operación y un uso reducido de narcóticos hasta los 4 meses
Haider et al, 2024	Ensayo controlado aleatorizado con doble ciego (n=128) en artroplastias totales de rodilla	5mg durante 2 semanas tras la cirugía	Sí, en cantidad de horas y hasta el tercer día tras la cirugía
LeBrun et al, 2024	Ensayo controlado aleatorizado con doble ciego (n=172) en artroplastias totales de rodilla	5mg durante 6 semanas tras la cirugía	Sin diferencia a las 6 semanas ni a los 90 días ( <i>PSQI</i> ). Además no se encontraron diferencias en cuanto a la funcionalidad o el uso de narcóticos
Pilc et al, 2025	Revisión sistemática (14 estudios, 2469 pacientes) tras artroplastias totales de cadera o artroplastias totales de rodilla por osteoartritis	Variable en los 14 estudios	Sí, hasta la primera semana tras la cirugía ( <i>PSQI</i> )

La administración de melatonina desde la noche previa a la cirugía también fue efectiva para reducir la incidencia de delirium postoperatorio, detectado a las 72 horas, pasando del 16 % en el grupo control al 2,5 % en el que recibió melatonina. Además, los pacientes tratados con la indolamina redujeron sus niveles de ansiedad y mejoraron la calidad del sueño (Thakur et al, 2024). Un meta-análisis que incluyó un total de 2.086 pacientes distribuidos en 13 ensayos controlados aleatorios concluyó que el uso de melatonina es eficaz para prevenir el delirium en pacientes ancianos (Liu et al, 2024). Además, señaló que la melatonina resultó más efectiva cuando se administró tras una intervención quirúrgica en comparación con su uso en otros contextos médicos. Asimismo, el meta-análisis confirmó que la melatonina no prolongó la estancia hospitalaria ni incrementó la mortalidad, lo que respalda su perfil de seguridad (Liu et al, 2024). Finalmente, destacó que la eficacia de la melatonina en la reducción del delirium no es inferior a la de fármacos como el zolpidem o el temazepam, ambos pertenecientes al grupo de las benzodiazepinas y comúnmente utilizados para tratar el insomnio. Además, a diferencia de ellas, la melatonina presenta un perfil de seguridad significativamente superior (Nissen et al, 2024; Lee et al, 2024). Por estos motivos, la melatonina debe tener un nivel de recomendación como mínimo similar al de estas benzodiazepinas.

A pesar de estos resultados tan prometedores, se siguen realizando más estudios para fortalecer las evidencias sobre el uso de melatonina en los entornos hospitalarios. Una reciente revisión sistemática concluyó que la evidencia disponible es insuficiente para recomendar el uso de melatonina en estos contextos, particularmente en los pacientes menores de 55 años, sugiriendo priorizar enfoques no farmacológicos tanto para el tratamiento del insomnio como para la prevención del delirium (Adattini et al., 2025). Un ejemplo de estos enfoques es modificar la hora a la que se realiza la intervención quirúrgica. Así, en pacientes ancianos intervenidos por la tarde mejora la calidad de sueño a corto plazo comparados con los operados por la mañana, por lo que mejorar las condiciones ambientales, como reducir el ruido ambiente y aumentar la comodidad de las estancias, puede favorecer un sueño más reparador (Yang et al, 2022).

## 4.2 ANSIEDAD

La ansiedad en el periodo perioperatorio constituye una fuente significativa de malestar para los pacientes quirúrgicos. Su valoración y control representan un desafío importante, ya que se trata de una experiencia subjetiva que varía ampliamente entre individuos y está influenciada por otros muchos factores, como la gravedad de la intervención quirúrgica, la falta de sueño, el dolor, el entorno hospitalario o la sensación de seguridad percibida. Además, la ansiedad preoperatoria puede actuar como un factor predictor de la aparición de delirium en pacientes ancianos. Por lo tanto, implementar estrategias para reducir la ansiedad podría ser eficaz para prevenir en estos pacientes la aparición de delirium (Ren et al, 2021).

Se ha demostrado que la melatonina se comporta como un eficaz ansiolítico en el periodo preoperatorio y que también tiene beneficios durante el postoperatorio. Además de reducir la ansiedad la indolamina tiene otras ventajas adicionales, ya que contribuye a disminuir el dolor y el consumo de analgésicos, lo que favorece una recuperación intensificada y acorta la estancia hospitalaria tras la cirugía. En este sentido, varios estudios concluyeron que una dosis de 6 mg de melatonina fue más efectiva que una de 3 mg, y la primera posología demostró superioridad en comparación con fármacos como el midazolam y el alprazolam (Khare et al, 2018; Lotfy y Ayaad, 2021).

Un estudio sobre el grado de ansiedad y dolor postoperatorio en pacientes sometidos a cirugía de columna lumbar dividió a los participantes en tres grupos según recibieron como tratamiento un placebo, gabapentina o melatonina. Tanto la gabapentina como la melatonina demostraron reducir la ansiedad postoperatoria de forma similar, y ambas lograron disminuir el dolor postoperatorio. Sin embargo, la gabapentina fue más eficaz en la reducción del dolor a las 12 y 24 horas tras la cirugía. Los efectos analgésicos y ansiolíticos de la melatonina se atribuyeron a su capacidad para unirse a los receptores opioides y reducir la formación de adenosín monofosfato cíclico (AMPC) en las neuronas. Además, la melatonina abre canales de potasio a través de estos receptores, lo que activa el sistema analgésico en la médula espinal por hiperpolarización inhibiendo la transmisión del dolor (Javaherforooshzadeh et al, 2018).

Otro estudio posterior evaluó la ansiedad y el dolor en 120 pacientes sometidos a cirugía de cataratas. Los resultados indicaron que la administración sublingual de 3 mg de melatonina 60 minutos antes de la cirugía redujo significativamente el dolor postoperatorio, así como la ansiedad durante el periodo intraoperatorio y postoperatorio, a la vez que se observó una disminución de la presión intraocular tras la cirugía (Sane et al, 2023).

También se han evaluado sus efectos ansiolíticos y analgésicos en cesáreas realizadas bajo anestesia raquídea. La administración de 10 mg de melatonina durante el preoperatorio redujo significativamente los niveles de ansiedad tanto preoperatoria como postoperatoria, además de ejercer efectos sedativos (Alkhfaji et al, 2024).

En un estudio con 14 pacientes intervenidos por fracturas complejas del zigomático la administración de melatonina demostró una disminución significativa de la ansiedad preoperatoria, los niveles de cortisol y los requerimientos de analgesia en el postoperatorio (de Carvalho Nogueira et al, 2022). Finalmente, en 202 pacientes pediátricos en los que se analizó los niveles de estrés al realizar venopunciones con objeto de obtener muestras sanguíneas para analíticas o de practicar cateterizaciones intravenosas, la administración de melatonina 30 minutos antes de la intervención redujo tanto el dolor de la venopunción, presente en el 19% del grupo tratado con melatonina frente al 78% en el control, como la ansiedad (44% y 94% respectivamente). Estos hallazgos sugieren que la melatonina podría ser una herramienta eficaz para disminuir el estrés en procedimientos médicos aplicados en pacientes con edad pediátrica (Rahafard et al, 2024). Sin embargo, no todos los estudios apuntan hacia los mismos resultados. Por ejemplo, investigaciones recientes e inconclusas sugieren que, en pacientes pediátricos, la eficacia de la melatonina para reducir el estrés preoperatorio es inferior a la del midazolam (Bolt et al, 2024; Kettle et al, 2024). En todo caso, a la hora de elegir un tratamiento para reducir la ansiedad deben considerarse los efectos adversos de los fármacos utilizados, por lo que la amplia seguridad de la melatonina respecto a las benzodiacepinas hace que la indolamina deba ser considerada como una herramienta terapéutica útil para reducir la ansiedad causada por la cirugía.

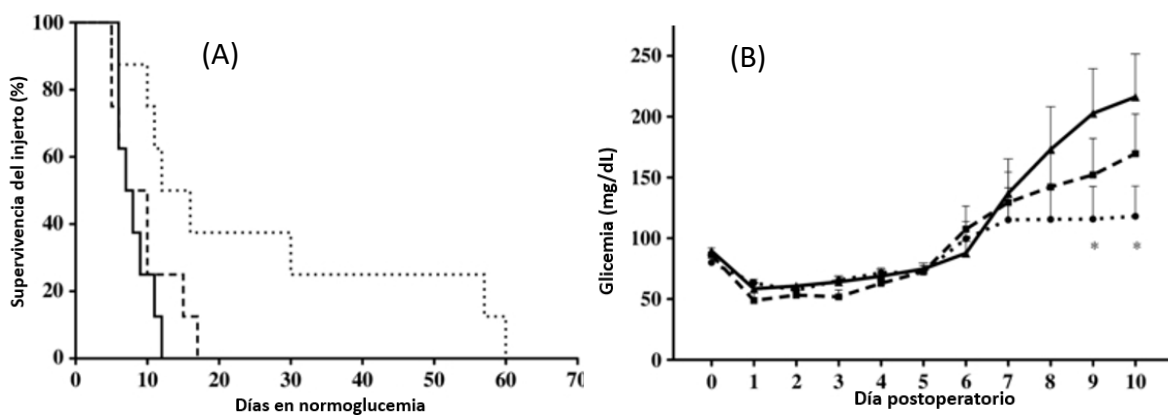
### 4.3 ANTIOXIDANTE

La melatonina es uno de los antioxidantes no enzimáticos más potentes conocidos, acción que se ve realizada por su capacidad de actuar en todas las células y compartimentos celulares, debido a que su naturaleza química y reducido tamaño favorecen su biodisponibilidad. Ejerce su efecto antioxidante tanto de forma directa como indirecta. Directamente, dona electrones a radicales libres incluso muy reactivos, como hidroxilo y peroxilo. Además, inhibe la actividad de enzimas prooxidantes, y modula vías de señalización celular que estimulan la actividad de las enzimas antioxidantes clave, como la SOD, la catalasa, la glutatión peroxidasa y la glutatión reductasa, ya que su unión a receptores de membrana influye en la regulación génica de estas enzimas (Mladenov et al, 2023).

Una parte importante del daño orgánico provocado por la cirugía está relacionada con el fenómeno de la isquemia-reperfusión. En este tipo de lesión, el daño celular mediado por estrés oxidativo no solo se debe a la falta de flujo sanguíneo, sino que principalmente se genera durante la reperfusión vascular. Cuando este se restablece en la zona isquémica, se produce una hiperemia con disfunción mitocondrial que aumenta bruscamente la producción de radicales libres, tanto especies reactivas de oxígeno como especies reactivas de nitrógeno, y desencadena estrés oxidativo, peroxidación lipídica y daño celular. Estudios recientes han demostrado que la melatonina mitiga esta sobreproducción de radicales libres y aumenta el estado antioxidante del organismo (García-Gil et al, 2011; Dun et al, 2022; Casper et al, 2025; Demirdaş et al, 2025). Estos hallazgos indican que la melatonina ejerce un papel protector eficaz en los tejidos frente al estrés oxidativo postquirúrgico (Demirdaş et al, 2025).

Uno de los órganos más vulnerables al estrés oxidativo inducido por la isquemia quirúrgica es el páncreas endocrino, debido a su alto flujo sanguíneo y a la pobre defensa antioxidante de las células beta de los islotes pancreáticos. En un modelo quirúrgico de trasplante pancreático experimental sin inmunosupresión realizado en 48 cerdos, se comparó el efecto antioxidante de la melatonina o del ácido ascórbico con un grupo control sin antioxidantes. Los resultados demostraron que, a igualdad de concentración, la melatonina posee una mayor capacidad antioxidante que el ácido ascórbico, ya que la

indolamina redujo significativamente más que el ácido ascórbico la peroxidación lipídica, exacerbada por la isquemia-reperfusión y valorada por las concentraciones de malondialdehído y 4-hidroxi-alquenos. Esta mejora se reflejó por una mayor supervivencia del injerto en los trasplantes tratados con melatonina en comparación con los grupos control y ácido ascórbico. Además, los animales tratados con melatonina mantuvieron un mejor control glucémico durante más tiempo, lo que sugirió un menor daño pancreático. Estos datos están reflejados en la **Figura 4**. También presentaron niveles más bajos de las proteínas de fase aguda proteína principal de fase aguda/inhibidor de la cadena pesada inter-alfa-tripsina (pMAP/H4ITI4) (García-Gil et al, 2011).



**Figura 4.** En un estudio realizado en 24 cerdos se les ha realizado un aloinjerto pancreatoduodenal sin inmunosupresión y se les ha dividido en tres grupos: control sin tratamiento (n=8, línea continua), tratados con ácido ascórbico (n=8, línea discontinua lineal) y tratados con melatonina (n=8, línea discontinua de puntos). En la primera imagen (A) se muestra el porcentaje de supervivencia de los aloinjertos. Todos los animales sin tratamiento rechazaron el injerto al día 12, el ácido ascórbico no lo mejora significativamente, y la melatonina prolonga la supervivencia del injerto. La segunda imagen (B) muestra la glucemia monitorizada desde inmediatamente antes del trasplante y el tratamiento (día 0) y se continuó durante 10 días. Los datos son valores medios.

En una revisión sistemática sobre el daño por isquemia/reperfusión renal se concluyó que la melatonina mejoró la función renal alterada por la isquemia-reperfusión a través de su acción antioxidante, reduciendo la apoptosis, la inflamación, la autofagia, e interrumpiendo la fibrosis renal que pueden perpetuar el daño agudo en una lesión renal crónica. Estas conclusiones deben ser consideradas con cautela por el reducido tamaño muestral y porque fueron obtenidas en un modelo de experimentación animal (Dun et al, 2022).

En 42 pacientes sometidos a cirugía de injerto de derivación de la arteria coronaria, se comparó un grupo control con otro tratado con una dosis elevada de melatonina 60 mg empezando 5 días antes de la cirugía. El grupo tratado con melatonina experimentó una reducción significativa en los niveles de factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas (NF- $\kappa$ B), un regulador clave del proceso inflamatorio, y de marcadores inflamatorios como interleucina 6 (IL-6), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) y troponina I. Además, los pacientes que recibieron melatonina redujeron la presión arterial diastólica durante 24 horas después de la cirugía, así como el tiempo de intubación, lo que determinó una mejor calidad de recuperación hasta el cuarto día postoperatorio en comparación con el grupo control (Casper et al, 2025).

También hay estudios que sugieren que, gracias a su capacidad para reducir el estrés en el retículo endoplasmático, la melatonina podría desempeñar un papel neuroprotector, lo que puede ser muy relevante en la neurocirugía. Se ha observado que su administración en combinación con células madre derivadas del tejido adiposo enlentece tanto la progresión de la neuropatía como de la retinopatía diabéticas (Chen et al, 2023). Además, investigaciones en modelos animales han señalado su potencial como tratamiento para el glaucoma. En un estudio reciente, la melatonina administrada fue encapsulada en liposomas sensibles a la temperatura, permitiendo su liberación controlada según la demanda. Gracias a su efecto neuroprotector y a su capacidad para reducir la presión intraocular, se mejoró la supervivencia de las células ganglionares de la retina (Matuwana et al, 2024). Por otro lado, un metaanálisis que abarcó investigaciones en animales durante los últimos 20 años respaldó el efecto neuroprotector de la melatonina en modelos experimentales de encefalopatía isquémica-hipóxica, demostrando una reducción de la muerte neuronal y una mejora en los resultados neurológicos y neuroconductuales (Pluta et al, 2023). A pesar de los prometedores resultados, se necesitan más estudios para aplicar este efecto antiapoptótico y neuroprotector al proceso quirúrgico.

#### 4.4 ANTIINFLAMACIÓN

Los procesos inflamatorios surgen debido a un desequilibrio entre las citocinas proinflamatorias y los agentes antiinflamatorios, lo que conduce a la activación de la señalización del NF- $\kappa$ B. Una vez activado, este se transloca al núcleo celular, donde se une a secuencias específicas del ácido desoxirribonucleico (ADN) para regular la transcripción de genes proinflamatorios. La melatonina ejerce su efecto antiinflamatorio a través de múltiples mecanismos. Su acción principal radica en la inhibición de factores de transcripción clave, como la proteína activadora 1, el factor inducible por hipoxia 1 y estimulando el factor nuclear eritroide 2 relacionado con el factor 2 (Nrf2). Además, bloquea la translocación de NF- $\kappa$ B al núcleo, lo que impide la expresión de citocinas proinflamatorias como el TNF- $\alpha$  y las IL-6 y 1 beta. También disminuye la síntesis de prostaglandinas, la infiltración de los neutrófilos en los tejidos y la producción de moléculas de adhesión celular como las moléculas de adhesión intercelular (ICAM-1), las moléculas de adhesión celular vascular (VCAM-1) y la selectina de células endoteliales. Esto dificulta la adhesión y migración de leucocitos, contribuyendo a una menor respuesta inflamatoria. Finalmente, su potente capacidad antioxidante también refuerza su acción antiinflamatoria al reducir el estrés oxidativo, que desempeña un papel crucial en la activación de vías proinflamatorias (Kruk et al, 2021).

La sepsis es una enfermedad potencialmente mortal que se manifiesta por una disfunción orgánica causada por una respuesta desregulada del huésped a la infección, y es una causa grave de complicaciones postquirúrgicas. Entre los mecanismos fisiopatológicos de la sepsis destaca la sobreproducción de estrés oxidativo que afecta al retículo endoplasmático y ocasiona disfunción mitocondrial. Activa una cascada de señalización celular en la que participan el terminal cinasa fosforilado de c-Jun (JNK) y la proteína homóloga de C/EBP (CHOP), y puede culminar en la activación de la apoptosis mediada por la mitocondria. La melatonina ejerce un papel protector al inhibir tanto JNK como la proteína homóloga de C/EBP (CHOP), reduciendo así la respuesta apoptótica y preservando la viabilidad celular en situaciones de estrés oxidativo como la sepsis (Dun et al, 2022).

Si bien la sepsis puede afectar a múltiples órganos, la cardiomiopatía inducida por sepsis ocurre en hasta el 40% de los pacientes sépticos y representa una de las principales causas de mortalidad, con una tasa de hasta el 70%. La disrupción del equilibrio en la respuesta inflamatoria es un factor clave en la patogénesis de la cardiomiopatía séptica. Los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) y los patrones moleculares asociados a daño (DAMPs) activan los receptores tipo Toll, desencadenando la producción de citocinas proinflamatorias a través de la vía del NF- $\kappa$ B, como el TNF- $\alpha$ , la IL-1 y la IL-6. En el miocardio, la inflamación descontrolada induce un aumento en la producción de óxido nítrico (NO). Aunque el NO desempeña un papel en la regulación del tono vascular, su sobreproducción puede generar disfunción mitocondrial. En este contexto, el NO inhibe la cadena de transporte de electrones, lo que incrementa la producción de especies reactivas de oxígeno y desencadena apoptosis celular. Dado que las mitocondrias representan entre el 40% y el 60% del volumen de los cardiomiocitos, el daño mitocondrial inducido por estrés oxidativo es un factor determinante en la disfunción miocárdica asociada a la sepsis. Macroscópicamente, todo esto produce una reducción aguda y reversible en la función sistólica y diastólica, acompañada por la dilatación del ventrículo izquierdo, lo que compromete el rendimiento hemodinámico del paciente séptico (Taha et al, 2023).

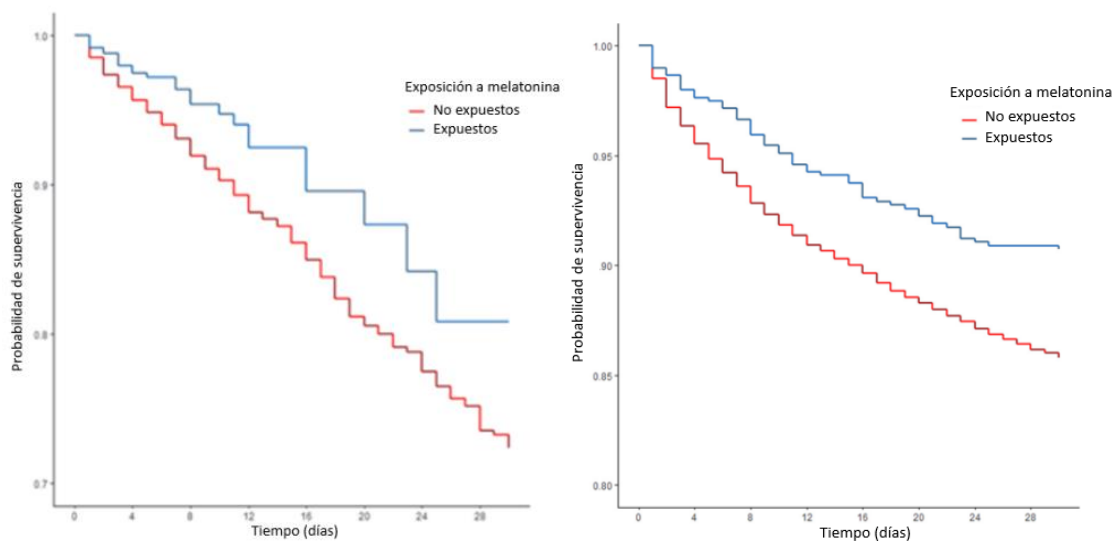
La melatonina es útil en las complicaciones pancreáticas de la sepsis, ya que ejerce un potente efecto antiinflamatorio al inhibir la vía de señalización del NF- $\kappa$ B, un mediador clave en la inflamación de las enfermedades pancreáticas, y bloquear la activación de citocinas proinflamatorias como TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-1 $\beta$ . Al modular la respuesta inflamatoria, la melatonina contribuye a minimizar el daño tisular asociado a la pancreatitis y otros trastornos inflamatorios (Sheibani et al, 2024).

Una reciente revisión sistemática sobre los efectos de la melatonina en pacientes sépticos ha identificado múltiples mecanismos de acción que podrían justificar su utilidad clínica para combatir esta patología. En primer lugar, la indolamina protege la función mitocondrial mediante la reducción de la proporción de macrófagos M1 y la inhibición de la JNK, a la vez que contribuye a la restauración de la actividad de la citocromo-c oxidasa. En el ámbito de la regulación celular, la melatonina reduce la expresión de Beclin-1, una de las principales proteínas efectoras de la autofagia.

Asimismo, ejerce sus ya conocidos efectos antioxidantes y antiinflamatorios, como la neutralización de radicales libres mediante donación de electrones, la acción sinérgica con otros antioxidantes como la SOD y la reducción en la expresión de moléculas de adhesión celular. A nivel inmunomodulador, la melatonina aumenta la síntesis de IL-10, una citoquina con efecto antiinflamatorio, mientras que reduce la expresión del ARN mensajero de IL-1, IL-6 y TNF- $\alpha$ , los cuales se encuentran elevados en la inflamación miocárdica. Adicionalmente, inhibe la actividad de la 5-lipooxigenasa, una enzima que contribuye a la activación inflamatoria. En términos de regulación de la transcripción génica, la melatonina suprime la expresión de factores proinflamatorios como el NF- $\kappa$ B, la fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3K) y el factor inducible por hipoxia, los cuales promueven la transcripción de citocinas inflamatorias. Paralelamente, estimula la expresión del factor nuclear eritroide 2 relacionado con el factor 2 (Nrf2), cuya activación contribuye a la reducción del daño oxidativo y la inflamación. En conclusión, debido a sus múltiples mecanismos de acción, su perfil de seguridad y sus efectos antioxidantes, antiinflamatorios y cardioprotectores, la melatonina es una estrategia terapéutica prometedora en el tratamiento de la sepsis. En este estudio se recomienda su uso en combinación con resveratrol, con el que presenta un efecto sinérgico en la protección cardiovascular, la reducción del estrés oxidativo y la modulación de la inflamación (Taha et al, 2023).

Se han realizado varios estudios sobre los efectos de la melatonina en pacientes con sepsis. En el primero, 15 pacientes recibieron 60mg de melatonina intravenosa diaria, desde el diagnóstico hasta 5 días después del inicio del tratamiento y se compararon con 14 pacientes con placebo. El grupo que recibió melatonina redujo el estrés oxidativo y se observó una mejor evolución clínica de la enfermedad, con una reducción del 19.6% de la estancia hospitalaria y sobre todo un descenso en la mortalidad, 20% en los tratados con melatonina frente al 35.7% en el grupo con placebo (Mansilla-Roselló et al, 2023). Otro estudio en 48 pacientes con lesión renal aguda inducida por sepsis concluyó que las concentraciones plasmáticas de melatonina fueron inversamente proporcionales a la gravedad de la lesión renal, y directamente proporcionales a la recuperación clínica de los pacientes. Estos resultados se explicaron porque la melatonina es un potente agonista de la sirtuina 3, molécula que protege a la

mitocondria y tiene un papel importante en inhibir la lesión renal aguda inducida por sepsis (Deng et al, 2024). Finalmente, en un estudio de cohortes, retrospectivo, con 9386 pacientes afectados de sepsis recopilados entre los años 2000-21, de los cuales 593 se habían tratado con melatonina en el primer día de su hospitalización. Se concluyó que los pacientes expuestos a melatonina experimentaron una reducción en la mortalidad hospitalaria del 37.9%, y una reducción global del 33.5% en los primeros 30 días. Los pacientes tratados con melatonina en la unidad de cuidados intensivos presentan una menor mortalidad, aunque esta diferencia no alcanza significación estadística, posiblemente debido a la mayor gravedad clínica de los pacientes tratados. Por la naturaleza retrospectiva y la elección de la cohorte este estudio tiene sus limitaciones, pero el tamaño muestral y la consistencia de los resultados aumentan la confianza en los resultados (Sutton et al, 2022). La **Figura 5** expresa gráficamente estos resultados.



**Figura 5.** Curvas de supervivencia Kaplan-Meier de pacientes expuestos y no expuestos a melatonina en un marco temporal de 30 días. La primera corresponde a la mortalidad intrahospitalaria y la segunda a la mortalidad global.

## 4.5 ANALGESIA

La melatonina realiza sus efectos analgésicos y ansiolíticos a través de sus receptores MT1 y MT2, presentes en muchas áreas del sistema nervioso central. La activación de estos receptores provoca un descenso de los niveles de AMPc e inhibe los canales de calcio, por lo que sus niveles intracelulares descienden. Un incremento del calcio intracelular está asociado con la sensibilización asociada con el dolor inflamatorio y neuropático, por lo que lo está antagonizando. Los receptores de la melatonina también activan los canales de potasio, inhibiendo la formación de potenciales de acción neuronales. Además, la melatonina regula otras moléculas mensajeras secundarias como el guanosín monofosfato cíclico (GMPc), el diacilglicerol, el trifosfato de inositol y el ácido araquidónico. La melatonina interactúa indirectamente con otros sistemas de receptores: benzodiazepinérgica, opioidérgica, serotoninérgica, dopaminérgica, adrenérgica, glutamatérgica y NO-GMP-proteín quinasa G cíclico (PKGc). La reducción de la inflamación y del daño tisular gracias a sus efectos anti-inflamatorios y antioxidantes también tiene un efecto contra el dolor (Oh et al, 2020). Además, en el efecto analgésico de la melatonina juega un papel importante la percepción del dolor, que es afectada entre otras cosas por la ansiedad y la falta de sueño. Con todos estos mecanismos, unidos a sus efectos ansiolíticos y sobre el ritmo circadiano, la melatonina ejerce su efecto analgésico de forma multimodal (Ren et al, 2021).

Un estudio clínico reciente para evaluar la melatonina fue realizado en 204 pacientes a los que se les va a realizar una cesárea electiva y que fueron incluidos como tipos 1 y 2 según la clasificación de la Sociedad Americana de Anestesiología (ASA), es decir, saludables sin enfermedades aparte del proceso quirúrgico o con infección sistémica leve o moderada bien controlada, respectivamente. Un grupo recibió 5mg de melatonina oral, otro grupo 10mg, y un tercero recibió placebo una hora antes de la intervención. La melatonina demostró tener un efecto analgésico dosis-dependiente, ya que el grupo que recibió 10mg de melatonina tuvo una mayor reducción del dolor postoperatorio, seguido del que recibió 5mg y por último el placebo. Además, el grupo con 10mg de melatonina utilizó menos rescates analgésicos tras la cirugía, y una dosis media de opioides menor. De la misma forma, este grupo pudo recuperar la actividad física significativamente antes, y no hubo ninguna complicación como la cefalea o los

vómitos, a diferencia de los otros dos grupos donde el 10% de los pacientes las sufrieron (Kiabi et al, 2021).

En el mismo sentido, se evaluó el dolor de 80 pacientes con múltiples costillas fracturadas bilaterales a los que se les administró 5mg de melatonina una hora antes de la infusión epidural de anestesia local con bupivacaina, y posteriormente cada 12 horas hasta el final del tratamiento. El grupo con melatonina necesitó una menor infusión de bupivacaina, menos rescates analgésicos con morfina (31mg frente a 13mg), y mejoró la calidad del sueño. El estudio concluyó que, gracias a la eficacia de la melatonina, su seguridad, multifuncionalidad y biodisponibilidad, la indolamina constituye una buena opción para su uso perioperatorio en la práctica clínica (Abdelrahman et al, 2020).

Aunque la eficacia de la melatonina está demostrada, la comparativa con otros analgésicos no está clara. En 96 personas a las que se les va a realizar una artroplastia total de cadera divididas en tres grupos: placebo, tratados con melatonina 6mg, o con pregabalina 150mg, tanto la melatonina como la pregabalina redujeron de forma similar los rescates analgésicos frente el grupo placebo. También se produjo una disminución del tiempo de anestesia espinal y una reducción de la ansiedad preoperatoria respecto al grupo placebo, pero en estos efectos la pregabalina se mostró más eficaz que la indolamina (Mishra et al, 2023). En pacientes intervenidos por hernia discal en los que se utilizó anestesia general, la administración de 6mg de melatonina vía sublingual 90 minutos antes de la cirugía fueron tan efectivos como los 10mg de zolpidem vía oral, por lo que se concluyó que los dos tratamientos eran adecuados en estas intervenciones (Modir et al, 2022). En otro estudio se compararon la melatonina con la clonidina y la dexmedetomidina administradas 45 minutos antes de realizar cirugías subumbilicales en pacientes pediátricos entre 3 y 8 años. Los tres fármacos mostraron eficacias similares en producir analgesia postoperatoria, sedación, reducir la ansiedad prequirúrgica y reducir la incidencia de delirium. La dexmedetomidina mostró el mayor efecto analgésico de los tres, aunque la dosis estudiada de melatonina (0.2mg/Kg) posiblemente fue subóptima (Ali et al, 2020). Sin embargo, hay que tener en cuenta el mayor perfil de seguridad de la melatonina respecto a los otros fármacos, lo que, ante igualdad de efectos, la hace más adecuada especialmente en pacientes frágiles o polimedicados.

## 4.6 CICATRIZACIÓN Y OSTEOGÉNESIS

La cicatrización de las heridas quirúrgicas es un proceso dinámico que se divide en cuatro fases interdependientes: hemostasia, inflamación, proliferación y remodelación. Un control adecuado de la inflamación es vital para la regeneración tisular, ya que una respuesta inflamatoria excesiva puede comprometer la reparación final del tejido. En los pacientes diabéticos, la recuperación postquirúrgica puede verse afectada debido a una inflamación prolongada y a lesiones vasculares producidas por la hiperglucemia, lo que retrasa la cicatrización. Un estudio realizado en 54 ratas evaluó el efecto de la melatonina, incorporada a exosomas derivados de células madre mesenquimales, sobre la cicatrización tisular (Liu et al, 2020). La melatonina incorporada a los exosomas moduló la respuesta inflamatoria al favorecer la polarización de macrófagos hacia el fenotipo M2, caracterizado por su papel en la reparación tisular y la angiogénesis, mientras que reduce la proporción de macrófagos M1, asociados a un estado proinflamatorio. Este efecto se debe a la activación de la vía de señalización del homólogo de fosfatasa y tensina (PTEN) y la proteína quinasa B (AKT). La proteína AKT favorece la polarización hacia macrófagos M1, mientras que la proteína PTEN actúa como un regulador negativo al inhibir la fosforilación de AKT, promoviendo la diferenciación hacia el fenotipo M2. En el grupo tratado con melatonina, se observó un aumento en la expresión de PTEN, lo que llevó a una reducción de la inflamación. Además, este aumento de macrófagos M2 puede aumentar la angiogénesis y la síntesis de colágeno, factores clave la cicatrización tisular (Liu et al, 2020). Otro estudio similar que valoró la cicatrización en ratas diabéticas tratadas con un hidrogel de celulosa bacteriana y con melatonina intramuscular. Obtuvo conclusiones que concuerdan con el anterior estudio, demostrando que se reguló la expresión de citoquinas inflamatorias, el factor de crecimiento endotelial vascular y el colágeno, lo que apoya el uso potencial de la melatonina en el tratamiento de pacientes con estas patologías (da Silva et al, 2024).

Una reciente revisión sistemática del año 2024 ha sugerido que la melatonina promueve la cicatrización gracias a múltiples efectos (Sohn et al, 2024). En primer lugar, porque estimula la síntesis de colágeno en los fibroblastos y el aumento de la angiogénesis, lo que mejora el aporte de oxígeno y nutrientes al tejido afectado. En segundo lugar, el exceso de agentes oxidantes produce daño celular e inflamación, por

lo que el efecto antioxidante de la melatonina también es útil para la cicatrización, a la vez que minimiza la extensión de la cicatriz al promover el depósito de colágeno de una forma más organizada. También puede reducir el prurito mediante la inhibición de la linfopoyetina estromal tímica, que participa en el proceso atópico. Por último, también puede actuar a través de otros mecanismos algo más indirectos, como la reducción del estrés, el riesgo de complicaciones como las infecciones, o la mejora del sueño. En este sentido, recientemente se ha demostrado que la disrupción del ritmo normal por trabajos nocturnos, el *jet-lag* y los trastornos del sueño deterioran el proceso de cicatrización de la piel (Shujie et al, 2025). De esta forma, la melatonina tópica tendría un potente doble efecto para mejorar el proceso de cicatrización (Sohn et al, 2024; Shujie et al, 2025).

Se ha medido la cicatrización a los 7 y 14 días tras colocar un implante palatino en 26 pacientes que fueron tratados con una esponja de gelatina con o sin melatonina. Los pacientes tratados con melatonina mejoraron la cicatrización a los 7 días, pero no hubo diferencias significativas a los 14 días. Por lo tanto, la melatonina ha demostrado eficacia acelerando el proceso de curación y mejorando la calidad del tejido formado gracias a sus propiedades antiinflamatorias (Hussein et al, 2024). Se requieren más estudios con mayor tamaño muestral para confirmar estas evidencias.

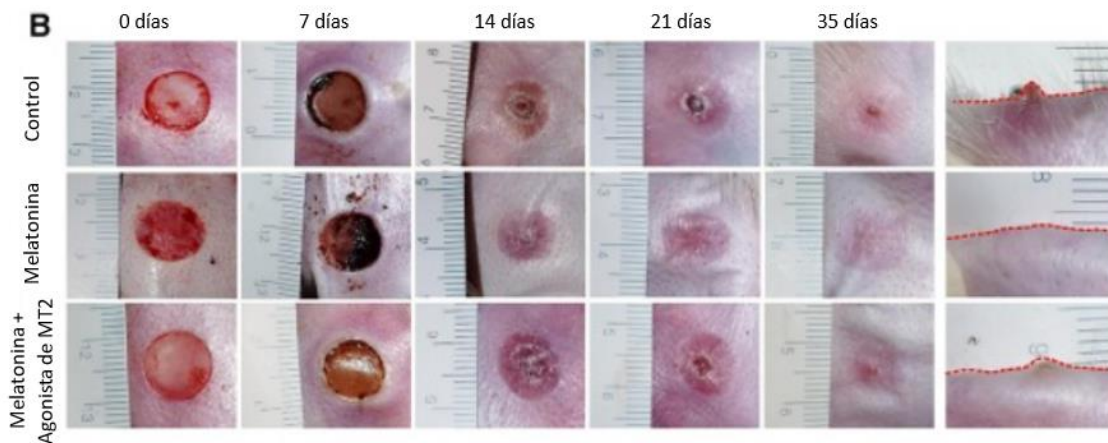
La remodelación ósea consta de tres fases: inflamatoria, proliferativa y remodelación. Gracias a sus efectos reguladores sobre la inflamación, propiedades antioxidantes, regulación de las células óseas y estimulación de la síntesis y deposición de colágeno, la melatonina puede desempeñar un papel importante en todas estas fases. Es capaz de acelerar la síntesis de nuevo hueso incrementando la expresión del factor de transcripción Runx2, lo que aumenta la expresión de genes osteogénicos, proteínas morfogenéticas y osteocalcina. Además, es un regulador de la diferenciación de células madre mesenquimales a osteoblastos, y es capaz de disminuir su apoptosis gracias a sus efectos antioxidantes (Škrlec, 2023). Es capaz de regular la osteoclastogénesis y la autofagia gracias a sus efectos antiinflamatorios inhibiendo la NF- $\kappa$ B y reduciendo los niveles de citoquinas pro-inflamatorias TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , and IL-6. De esta forma promueve la formación de hueso, aumenta la síntesis de colágeno tipo I e incrementa la expresión de sialoproteína ósea (Škrlec, 2023). También puede afectar la

liberación de calcitonina, corticosterona, factores de crecimiento y factores inmunes, es un modulador del metabolismo del calcio y del fósforo y promueve la angiogénesis. Esto último resulta esencial para el suministro de minerales y la migración de células angiogénicas y osteogénicas. En este sentido, se han observado efectos beneficiosos de la melatonina en la regeneración ósea cerca de implantes dentales de titanio. Así, en el hueso periimplantario tratado con melatonina se ha visto más hueso trabecular pero menos cortical, y un mejor contacto óseo con el implante. Estos efectos de la melatonina son más efectivos cuando esta se administra localmente. Además, puede prevenir la peri-implantitis mediante la inhibición de NF- $\kappa$ B y la promoción de la formación de la matriz ósea (Škrlec, 2023).

Un estudio sobre el efecto osteogénico de la melatonina en ratas, con el objetivo de desarrollar nuevas terapias para la periodontitis, ha empleado exosomas derivados de macrófagos M2 cargados con melatonina. Estos exosomas poseen la capacidad de dirigirse específicamente a las áreas inflamadas y modular la respuesta inmunitaria, promoviendo la repolarización de los macrófagos, y han demostrado reducir el estrés del retículo endoplasmático asociado a la respuesta a proteínas desplegadas. La melatonina favoreció la inhibición de la apoptosis y, por tanto, la restauración de las propiedades osteogénicas y cementogénicas de las células inflamatorias del ligamento periodontal (Cui et al, 2023).

También se ha buscado aplicación de la melatonina en la cicatrización hipertrófica (CH), una enfermedad fibrótica de la piel caracterizada por la proliferación de miofibroblastos y por la alteración del metabolismo de la matriz extracelular, lo que resulta en una acumulación excesiva de fibras de colágeno y una sobreexpresión de alfa actina 2. En un estudio experimental con células de nueve pacientes con CH y nueve pacientes sin CH cultivadas en laboratorio, se ha demostrado que la melatonina reduce las funciones de los fibroblastos CH, inhibe su formación y mejora el flujo autofágico sin aumentar el estrés oxidativo. La reducción de las funciones de los fibroblastos CH se reflejan en que la melatonina reduce la expresión de colágeno I, colágeno III y alfa actina 2, atenúa su capacidad migratoria, y disminuye la contractilidad de los fibroblastos CH *in vitro* de forma dosis-dependiente. Parte de esta inhibición sucede porque reduce la transcripción genética del colágeno I con el gen COL1A1, del colágeno III con el gen

COL3A1 y de la alfa actina 2 con el gen ACTA2. Aumenta la autofagia a través del receptor MT2, inhibiendo la señalización fosfatidilinositol 3-cinasa/AKT/diana de rapamicina en células de mamífero (PI3K/AKT/mTOR), e incrementando la relación de LC3-II/LC3-I (LC3: proteína asociada a microtúbulos 1A/1B-cadena ligera 3) a niveles similares de pacientes sin esta condición. LC3-II representa la activación de los autofagosomas y LC3-I su inactivación. También reduce la expresión de p62, un marcador de la degradación lisosomal, en los fibroblastos CH. Además, en el mismo estudio se realizaron heridas superficiales en las orejas de nueve conejos en los que se estudió el proceso de cicatrización. El resultado final fue que las heridas realizadas en las orejas de los conejos tratados con melatonina fueron más pequeñas, delgadas y suaves tras 35 días, como se ilustra en la **Figura 6** (Dong et al, 2024). Finalmente, en otro estudio realizado en 18 pacientes con CH se les ofreció melatonina antes de una operación quirúrgica. Gracias a los mecanismos anteriormente descritos, y a la inhibición de las vías AMPc/Proteína quinasa A/Proteína quinasa relacionada con la señal extracelular (AMPc/PKA/ERK) y Smad a través del receptor MT2 de los fibroblastos de los queloides se ha observado una cicatrización más adecuada en los pacientes con melatonina. Los mejores resultados se obtuvieron con melatonina asociada a 5-fluorouracilo, por lo que se ha recomendado su administración conjunta (Huang et al, 2023).



**Figura 6.** Seguimiento longitudinal de 35 días de heridas en la oreja de conejos con cicatrización hipertrófica. A los 14 días post-lesión (día 0), los animales se dividieron en tres grupos (n=3 por grupo): un grupo control tratado con suero salino por vía intraperitoneal, un grupo tratado con melatonina (5 mg/kg/día, intraperitoneal) y un grupo combinado tratado con melatonina junto con un agonista selectivo del receptor MT2, 4-fenil-2-propionamidotetralina (0,5 mg/kg/día, administrado por vía intradérmica en la cicatriz). Las imágenes finales muestran el análisis cuantitativo del índice de elevación cicatricial al día 35 (Dong et al, 2024).

## 5 CONCLUSIONES

**1.** La melatonina es una herramienta útil y segura en el entorno perioperatorio, con efectos beneficiosos sobre la calidad del sueño, la ansiedad, el dolor, el estrés oxidativo, la inflamación, la cicatrización y la osteogénesis, lo que puede acelerar la recuperación y reducir la aparición de complicaciones.

**2.** La evidencia disponible en la literatura científica, aunque limitada por la heterogeneidad de los estudios, apoya su utilidad en determinados perfiles de pacientes, especialmente aquellos con mayor riesgo de delirium, estrés oxidativo o sometidos a procesos de isquemia-reperfusión.

**3.** Por sus múltiples efectos beneficiosos, su bajo coste y su excelente perfil de bio-seguridad, la melatonina se postula como una interesante opción terapéutica para ser incorporada en los protocolos de recuperación intensificada en cirugía, por lo que deben iniciarse más estudios de carácter clínico en pacientes que respalden la utilización de la indolamina en cada una de las especialidades quirúrgicas.

## 6 BIBLIOGRAFÍA

1. Abdelrahman A.M.F., Omara A.F.A.S., Elzohry A.A.M. (2020). Safety and Efficacy of Oral Melatonin When Combined with Thoracic Epidural Analgesia in Patients with Bilateral Multiple Fracture Ribs. *Local Reg Anesth.* 14;13:21-8. <https://doi.org/10.2147/LRA.S244510>
2. Adattini J.A., Wills C., Martin J.H. (2025). Melatonin: A Review of the Evidence for Use in Hospital Settings. *Pharmacol Res Perspect.* 13(1):e70059. <https://doi.org/10.1002/prp2.70059>
3. Ahmad S.B., Ali A., Bilal M., Rashid S.M., Wani A.B., Bhat R.R., Rehman M.U. (2023). Melatonin and Health: Insights of Melatonin Action, Biological Functions, and Associated Disorders. *Cell Mol Neurobiol* 43, 2437–58. <https://doi.org/10.1007/s10571-023-01324-w>
4. Ali S.T., Asthana V., Gupta D., Singh S.K. (2020). A Comparative Evaluation of Oral Clonidine, Dexmedetomidine, and Melatonin As Premedicants in Pediatric Patients Undergoing Subumbilical Surgeries. *Rom J Anaesth Intensive Care.* 27(1):35-42. <https://doi.org/10.2478/rjaic-2020-0006>
5. Alkhfaji H.J., Hussein H.A., Mutar M.F., Kahloul M. (2024). Assessing the Premedication Properties of Sublingual Melatonin in Young Women Undergoing Cesarean Section With Spinal Anesthesia: A Double-Blind Randomized Study. *Cureus.* 16(5):e59710. <https://doi.org/10.7759/cureus.59710>
6. Bolt R., Hyslop M.C., Herbert E., Papaioannou D.E., Totton N., Wilson M.J., Clarkson J., Evans C., Ireland N., Kettle J., Marshman Z., Norrington A.C., Paton R.H., Vernazza C., Deery C. (2024). The MAGIC trial: a pragmatic, multicentre, parallel, noninferiority, randomised trial of melatonin *versus* midazolam in the premedication of anxious children attending for elective surgery under general anaesthesia. *Br J Anaesth.* 132 (1): 76 – 85. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2023.10.011>
7. Casper E.A., Wakeel L.E., Sabri N.A., Khorshid R., Gamal M.A., Fahmy S.F. (2025). Melatonin ameliorates inflammation and improves outcomes of ischemia/reperfusion injury in patients undergoing coronary artery bypass grafting surgery: a randomized placebo-controlled study. *Apoptosis.* 30(1-2):267-81. <https://doi.org/10.1007/s10495-024-02040-6>
8. Chen X., Shi C., He M., Xiong S., Xia X. (2023) Endoplasmic reticulum stress: molecular mechanism and therapeutic targets. *Signal Transduct Target Ther.* 15;8(1):352. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01570-w>
9. Chitimus D. M., Popescu M. R., Voiculescu S. E., Panaitescu A. M., Pavel B., Zagrean L., 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>
10. Cui Y., Hong S., Xia Y., Li X., He X., Hu X., Li Y., Wang X., Lin K., Mao L. (2023). Melatonin Engineering M2 Macrophage-Derived Exosomes Mediate Endoplasmic Reticulum Stress and Immune Reprogramming for Periodontitis

- Therapy. Adv Sci (Weinh). 10(27):e2302029.  
<https://doi.org/10.1002/advs.202302029>
11. Cusack B., Buggy D. J. (2020). Anaesthesia, analgesia, and the surgical stress response. *BJA Education*, 20(9), 321–8.  
<https://doi.org/10.1016/j.bjae.2020.05.005>
  12. da Silva J.G.M., de Melo I.M.F., Alves É.R., de Oliveira G.M., da Silva A.A., Cavalcanti I.M.F., Araujo D.N., Pinto F.C.M., de Andrade Aguiar J.L., Wanderley Teixeira V., Coelho Teixeira Á.A. (2024). Melatonin and Bacterial Cellulose Regulate the Expression of Inflammatory Cytokines, VEGF, PCNA, and Collagen in Cutaneous Wound Healing in Diabetic Rats. *Polymers (Basel)*. 16(18):2611.  
<https://doi.org/10.3390/polym16182611>
  13. de Carvalho Nogueira E.F., de Carvalho Melo V., Catunda I.S., Ferreira J.C.A., de Aguiar Soares Carneiro S.C., do Egito Vasconcelos B.C. (2022). Evaluation of the Effects of Exogenous Melatonin in Zygomatic Complex Fractures. *J Maxillofac Oral Surg*. 21(3):923-928. <https://doi.org/10.1007/s12663-021-01568-3>
  14. Demirdaş E., Arslan G., Kartal H., Erol G., Özdem T., Yavuz B.B., Günay C., Öz B.S. (2025). Melatonin as a shield against skeletal muscle damage: A study on ischemia-reperfusion injury. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 31(2):103-11.  
<https://doi.org/10.14744/tjtes.2025.44890>
  15. Deng Z., He M., Hu H., Zhang W., Zhang Y., Ge Y., Ma T., Wu J., Li L., Sun M., An S., Li J., Huang Q., Gong S., Zhang J., Chen Z., Zeng Z. (2024). Melatonin attenuates sepsis-induced acute kidney injury by promoting mitophagy through SIRT3-mediated TFAM deacetylation. *Autophagy*. 20(1):151-65.  
<https://doi.org/10.1080/15548627.2023.2252265>
  16. Dong Y., Cao X., Huang J., Hu Z., Chen C., Chen M., Long Q., Xu Z., Lv D., Rong Y., Luo S., Wang H., Deng W., Tang B. (2024). Melatonin inhibits fibroblast cell functions and hypertrophic scar formation by enhancing autophagy through the MT2 receptor-inhibited PI3K/Akt /mTOR signaling. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 1870(1):166887. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2023.166887>
  17. Duggan E.W., Carlson K., Umpierrez G.E. (2017). Perioperative Hyperglycemia Management: An Update. *Anesthesiology*. 126(3):547-60.  
<https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000001515>
  18. Dun R.L., Lan T.Y., Tsai J., Mao J.M., Shao Y.Q., Hu X.H., Zhu W.J., Qi G.C., Peng Y. (2022). Protective Effect of Melatonin for Renal Ischemia-Reperfusion Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Physiol*. 13;12:791036.  
<https://doi.org/10.3389/fphys.2021.791036>
  19. Florea D., Allen M.C., Herrera K., Florea A. (2022). Sleep disorders and anesthesia: An actual perspective. *Rev Chil Anest*. 51(1):40–6.  
<https://doi.org/10.25237/revchilanestv5127121803>
  20. Foster, R.G. (2021). Melatonin. *Current Biology*; 31: R1456–8.  
<https://doi.org/10.1016/j.cub.2021.10.029>
  21. Galano A., Tan D.X., Reiter R. J. (2018). Melatonin: A Versatile Protector against Oxidative DNA Damage. *Molecules*, 23(3), 530.  
<https://doi.org/10.3390/molecules23030530>

22. García-Gil FA, Albendea CD, Escartín J, Lampreave F, Fuentes-Broto L, Roselló-Catafau J, et al. Melatonin prolongs graft survival of pancreas allotransplants in pigs. *J Pineal Res.* 2011;51(4):445–53. <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2011.00908.x>
23. Haider M.A., Lawrence K.W., Christensen T., Schwarzkopf R., Macaulay W., Rozell J.C. (2024). Does Melatonin Improve Sleep Following Primary Total Knee Arthroplasty? A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Arthroplasty.* 39(8S1):S154-S160. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2024.02.031>
24. Hillman D. (2021). Sleep Loss in the Hospitalized Patient and Its Influence on Recovery From Illness and Operation. *Anesthesia & Analgesia* 132(5):p 1314 <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000005323>
25. Huang S., Deng W., Dong Y., Hu Z., Zhang Y., Wang P., Cao X., Chen M., Cheng P., Xu H., Zhu W., Tang B., Zhu J. (2023). Melatonin influences the biological characteristics of keloid fibroblasts through the Erk and Smad signalling pathways. *Burns Trauma.* 211: tkad005. <https://doi.org/10.1093/burnst/tkad005>
26. Hussein S.N., Kotry G.S., Eissa A.S., Heikal L.A., Gaweesh Y.Y. (2024). Efficacy of a Novel Melatonin-Loaded Gelatin Sponge in Palatal Wound Healing. *Int Dent J.* 74(6):1350-61. <https://doi.org/10.1016/j.identj.2024.04.011>
27. Jain S.N., Lamture Y., Krishna M. (2023) Enhanced Recovery After Surgery: Exploring the Advances and Strategies. *Cureus* 15(10): e47237. <https://doi.org/10.7759/cureus.47237>
28. Javaherforooshzadeh F., Amirpour I., Janatmakan F., Soltanzadeh M. (2018). Comparison of Effects of Melatonin and Gabapentin on Post Operative Anxiety and Pain in Lumbar Spine Surgery: A Randomized Clinical Trial. *Anesth Pain Med.* 24;8(3):e68763. <https://doi.org/10.5812/aapm.68763>
29. Jia X., Song Y., Li Z., Yang N., Liu T., Han D., Sun Z., Shi C., Zhou Y., Shi J., Liu Y., Guo X. (2024). Melatonin regulates the circadian rhythm to ameliorate postoperative sleep disorder and neurobehavioral abnormalities in aged mice. *CNS Neurosci Ther.* 30(3):e14436. <https://doi.org/10.1111/cns.14436>
30. Jiki Z., Lecour S., Nduhirabandi F. (2018). Cardiovascular Benefits of Dietary Melatonin: A Myth or a Reality? *Front Physiol.* 17;9:528. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00528>
31. Kanova M., Kohout P. (2021). Tryptophan: A Unique Role in the Critically Ill. *Int J Mol Sci,* 22(21), 11714. <https://doi.org/10.3390/ijms222111714>
32. Karahan E., Demirtaş H., Çelik S., Dolu İ. (2024). Relaciones entre sueño, calidad de vida y ansiedad en pacientes sometidos a cirugías cardíacas. *Rev Lat Am Enfermagem.* 32. <https://doi.org/10.1590/1518-8345.6964.4121>
33. Kehlet H., Wilmore D.W. (2002). Multimodal strategies to improve surgical outcome. *Am J Surg.* 183(6):630-41. [https://doi.org/10.1016/s0002-9610\(02\)00866-8](https://doi.org/10.1016/s0002-9610(02)00866-8)
34. Kettle J., Bolt R., Deery C., Papaioannou D., Rodd H., Hyslop M.C., Totton N., Marshman Z. (2024). Acceptability of midazolam and melatonin as premedications for anxious children undergoing general anaesthesia: a qualitative interview study with children, caregivers and health professionals participating in the MAGIC trial. *Trials.* 5;25(1):813. <https://doi.org/10.1186/s13063-024-08611-x>

35. Khare A., Thada B., Jain N., Singh D., Singh M., Sethi S.K. (2018). Comparison of Effects of Oral Melatonin with Oral Alprazolam used as a Premedicant in Adult Patients Undergoing Various Surgical Procedures under General Anesthesia: A Prospective Randomized Placebo-Controlled Study. *Anesth Essays Res.* 12(3): 657-62. [https://doi.org/10.4103/aer.AER\\_90\\_18](https://doi.org/10.4103/aer.AER_90_18)
36. Kiabi F.H., Emadi S.A., Jamkhaneh A.E., Aezzi G., Ahmadi N.S. (2021). Effects of preoperative melatonin on postoperative pain following cesarean section: A randomized clinical trial. *Ann Med Surg (Lond).* 12;66:102345. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2021.102345>
37. Kruk J., Aboul-Enein B.H., Duchnik E. (2021). Exercise-induced oxidative stress and melatonin supplementation: current evidence. *J Physiol Sci.* 71(1):27. <https://doi.org/10.1186/s12576-021-00812-2>
38. LeBrun D.G., Grubel J., Ong J., Chiu Y.F., Blevins J.L., Haas S.B., Rodriguez J.A., Gausden E.B., Cushner F.D., Lee G.C., Gonzalez Della Valle A., Chalmers B.P. (2024). The John N. Insall Award: Does Melatonin Improve Subjective Sleep Quality After Total Knee Arthroplasty? A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *J Arthroplasty.* 39(8S1):S15-S21. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2024.01.018>
39. Lee S.B., Park C.M., Levin R., Kim D.H. (2024). Postoperative use of sleep aids and delirium in older adults after major surgery: A retrospective cohort study. *J Am Geriatr Soc.* 72(11):3484-91. <https://doi.org/10.1111/jgs.19067>
40. Liu L., Ma X., Song Z., Li J., Zhao Y., Meng C., Wang S., Miao G., Liu P. (2024). Effects of melatonin on the prevention of delirium in hospitalized older patients: systematic review and meta-analysis. *BMC Pharmacol Toxicol.* 25(1):90. <https://doi.org/10.1186/s40360-024-00816-9>
41. Liu W., Yu M., Xie D., Wang L., Ye C., Zhu Q., Liu F., Yang L. (2020). Melatonin-stimulated MSC-derived exosomes improve diabetic wound healing through regulating macrophage M1 and M2 polarization by targeting the PTEN/AKT pathway. *Stem Cell Res Ther.* 11(1):259. <https://doi.org/10.1186/s13287-020-01756-x>
42. Lotfy M., Ayaad M. (2021). Preoperative oral melatonin can reduce preoperative anxiety and postoperative analgesia in a dose-dependent manner. *Ain-Shams J Anesthesiol* 13, 32. <https://doi.org/10.1186/s42077-021-00146-6>
43. Luo M., Song B., Zhu J. (2020). Sleep Disturbances After General Anesthesia: Current Perspectives. *Front Neurol* 11. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00629>
44. Madsen B.K., Zetner D., Møller A.M., Rosenberg J. (2020). Melatonin for preoperative and postoperative anxiety in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 12. Art. No.: CD009861. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009861.pub3>
45. Mansilla-Roselló A., Hernández-Magdalena J., Domínguez-Bastante M., Olmedo-Martín C., Comino-Pardo A., Escames G., Acuña-Castroviejo D. (2023). 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. *J Pineal Res.* 74(2):e12845. <https://doi.org/10.1111/jpi.12845>

46. Matuwana D., Hong E., Huang S., Xu X., Jang G., Xiao R., Rao S., Wang Q. (2024). Near-infrared activated liposomes for neuroprotection in glaucoma. *J Mater Chem B*. 30;12(42):10902-14. <https://doi.org/10.1039/d4tb00745j>
47. Menczel Schrire Z., Phillips C.L., Chapman J.L., Duffy S.L., Wong G., D'Rozario A.L., Comas M., Raisin I., Saini B., Gordon C.J., McKinnon A.C., Naismith S.L., Marshall N.S., Grunstein R.R., Hoyos C.M. (2022). Safety of higher doses of melatonin in adults: A systematic review and meta-analysis. *J Pineal Res*. 72(2): e12782. <https://doi.org/10.1111/jpi.12782>
48. Minich, D. M., Henning, M., Darley, C., Fahoum, M., Schuler, C. B., 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>
49. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. (2015). *Vía clínica de recuperación intensificada en cirugía del adulto (RICA)*. GuíaSalud. <http://seguridaddelpaciente.sanidad.gob.es/informacion/publicaciones/2021/rica.htm>
50. Mishra A., Srivastava V.K., Prakash R., Mishra N.K., Agarwal J., Kabi S. (2023). Perioperative Anxiolysis and Analgesic Effect after Premedication with Melatonin and Pregabalin in Total Hip Arthroplasty under Spinal Anaesthesia: A Prospective Comparative Trial. *Adv Biomed Res*. 12:185. [https://doi.org/10.4103/abr.abr\\_323\\_22](https://doi.org/10.4103/abr.abr_323_22)
51. Mladenov M., Lubomirov L., Grisk O., Avtanski D., Mitrokhin V., Sazdova I., Keremidarska-Markova M., Danailova Y., Nikolaev G., Konakchieva R., Gagov H. (2023). Oxidative Stress, Reductive Stress and Antioxidants in Vascular Pathogenesis and Aging. *Antioxidants*, 12(5), 1126. <https://doi.org/10.3390/antiox12051126>
52. Modir H., Moshiri E., Mohammadi A., Aghdasi S.V. (2022). The Pain Control Efficacy of Zolpidem versus Melatonin after Intervertebral Disc Herniation Surgery under General Anaesthesia: A Randomised Clinical Trial. *J West Afr Coll Surg*. 12(2):58-62. [https://doi.org/10.4103/jwas.jwas\\_105\\_22](https://doi.org/10.4103/jwas.jwas_105_22)
53. Navarro-García M.A., de Carlos Alegre V., Martínez-Oroz A., Irigoyen-Aristorena M.I., Elizondo-Sotro A., Indurain-Fernández S., Martorell-Gurucharri A., Sorbet-Amóstegui M.R., Prieto-Guembe P., Ordoñez-Ortigosa E., García-Aizpún Y., García-Ganuzza R. (2017). Calidad del sueño en pacientes sometidos a cirugía cardíaca durante el postoperatorio en cuidados intensivos. *Enferm Intensiva*. 28(3):114–24. <https://doi.org/10.1016/j.enfi.2016.10.005>
54. Nissen E.R., Neumann H., Knutzen S.M., Henriksen E.N., Amidi A., Johansen C., von Heymann A., Christiansen P., Zachariae R. (2024). Interventions for insomnia in cancer patients and survivors-a comprehensive systematic review and meta-analysis. *JNCI Cancer Spectr*. 30;8(3):pkae041. <https://doi.org/10.1093/jncics/pkae041>
55. Oh S.N., Myung S.K., Jho H.J. (2020). Analgesic Efficacy of Melatonin: A Meta-Analysis of Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trials. *J Clin Med*. 21;9(5):1553. <https://doi.org/10.3390/jcm9051553>

56. Özçelik, M. (2024). Implementation of ERAS Protocols: In Theory and Practice. *Turk J Anaesthesiol Reanim.* 52(5):163-8. <https://doi.org/10.4274/TJAR.2024.241723>
57. Perez A.R., Destiné H., Patel N.K., Campbell R.E., Muchintala R., Hall A.T., Pepe M.D., Tucker B.S., Tjoumakaris F.P. (2024). Effects of Melatonin on Sleep Quality and Patient-Reported Outcomes After Arthroscopic Rotator Cuff Surgery: A Prospective Randomized Controlled Trial. *Am J of Sports Med.* 52(12):3075-83. <https://doi.org/10.1177/03635465241272076>
58. Pilc E., Bankuru S.V., Brauer S.F., Cyrus J.W., Patel, N.K. (2025). Which Interventions Are Effective in Treating Sleep Disturbances After THA or TKA? A Systematic Review. *Clin Orthop Relat Res.* 483(1):p 105-17. <https://doi.org/10.1097/CORR.0000000000003196>
59. Pluta R., Furmaga-Jabłońska W., Januszewski S., Tarkowska A. (2023). Melatonin: A Potential Candidate for the Treatment of Experimental and Clinical Perinatal Asphyxia. *Molecules.* 28(3):1105. <https://doi.org/10.3390/molecules28031105>
60. Polakovičová, S., Líška, J., Varga, I. y Gálfiová, P. (2024). Morphology of the Human Pineal Gland Studied by Freeze-Fracturing in Scanning Electron Microscopy. *Life*, 14(12), 1617. <https://doi.org/10.3390/life14121617>
61. Rahafard S., Akbari Jokar Z., Zohre M.D., Hosseini S.A., Alaei E. (2024). The impact of oral melatonin on pain and anxiety reduction during venipuncture in pediatric patients: a double-blind randomized clinical trial. *Annals of Medicine & Surgery* 86(10): 5811-6. <https://doi.org/10.1097/MS9.0000000000002163>
62. Ren A., Zhang N., Zhu H., Zhou K., Cao Y., Liu J. (2021). Effects of Preoperative Anxiety on Postoperative Delirium in Elderly Patients Undergoing Elective Orthopedic Surgery: A Prospective Observational Cohort Study. *Clin Interv Aging.* 26;16:549-57. <https://doi.org/10.2147/CIA.S300639>
63. Safavynia Seyed A., Goldstein Peter A. (2019). The Role of Neuroinflammation in Postoperative Cognitive Dysfunction: Moving From Hypothesis to Treatment. *Front Psychiatry.* 17;9: 752. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00752>
64. Sane S., Motarjemizadeh Q., Komilzhonovich I.N., Abdelbasset W.K., Zaman G.S., Suksatan W., Morwati S., Haki B.K., Rahmani N., Golabi P., Mahmodi H. (2023). The Effect of Melatonin on Analgesia, Anxiety, and Intraocular Pressure (IOP) in Cataract Surgery Under Topical Anesthesia. *J Perianesth Nurs.* 38(2):253-7. <https://doi.org/10.1016/j.jopan.2022.05.081>
65. Sepúlveda P.O.V., Tapia L.F., Faúndez G. (2022). An integrative phenomenological approach, general anesthesia, and physiological sleep. *Rev Chil Anest.*;51(5):552–9. <https://doi.org/10.25237/revchilanestv5101071114>
66. Sheibani M., Hosseinzadeh A., Fatemi I., Naeini A.J., Mehrzadi S. (2024). Practical application of melatonin for pancreas disorders: protective roles against inflammation, malignancy, and dysfunctions. *Pharmacol Rep.* 77(2):315-32. <https://doi.org/10.1007/s43440-024-00683-5>
67. Shujie W., Shiwen Y., Linlin O., Hongjian Z., Lu W., Bingyu F., Zeyu B., Weichang L., Bin C., Wei Seong T., Juan X. (2025). Melatonin-Loaded Hydrogel Modulates Circadian Rhythms and Alleviates Oxidative Stress and Inflammation to Promote Wound Healing. *ACS Appl Bio Mater.* 17;8(2):1607-20. <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acsabm.4c01752>

68. Škrlec I. (2023). The Influence of Dental Implants on the Circadian Clock and the Role of Melatonin in the Oral Cavity. *Explor Res Hypothesis Med.* 8(2):143-149. <https://doi.org/10.14218/ERHM.2022.00052>.
69. Sohn EH, Kim SN, Lee SR. (2024). Melatonin's Impact on Wound Healing. *Antioxidants (Basel).* 13(10):1197. <https://doi.org/10.3390/antiox13101197>
70. Steinhorsdottir K.J., Kehlet H., Aasvang E.K. (2017). Surgical stress response and the potential role of preoperative glucocorticoids on post-anesthesia care unit recovery. *Minerva Anestesiologica.*; 83(12):1324-31. <https://doi.org/10.23736/S0375-9393.17.11878-X>
71. Sutton S.S., Magagnoli J., Cummings T.H., Hardin J.W. (2022). Melatonin use and the risk of 30-day mortality among US veterans with sepsis: A retrospective study. *J Pineal Res.* 73(2):e12811. <https://doi.org/10.1111/jpi.12811>
72. Taha A.M., Mahmoud A.M., Ghonaim M.M., Kamran A., AlSamhori J.F., AlBarakat M.M., Shrestha A.B., Jaiswal V., Reiter R.J. (2023). Melatonin as a potential treatment for septic cardiomyopathy. *Biomed Pharmacother.* 166:115305. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.115305>
73. Tegegne S.S., Alemnew E.F. (2022). Postoperative poor sleep quality and its associated factors among adult patients: A multicenter cross-sectional study. *Ann Med Surg (Lond).* 31;74. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2022.103273>
74. Thakur T., Saini V., Grover S., Samra T. (2024). Role of oral melatonin in prevention of postoperative delirium in patients undergoing elective surgery under general anesthesia: A Randomized controlled trial. *Indian J Psychiatry.* 66(5):457-462. [https://doi.org/10.4103/indianjpsychiatry.indianjpsychiatry\\_965\\_23](https://doi.org/10.4103/indianjpsychiatry.indianjpsychiatry_965_23)
75. Vasey C., McBride J., Penta, K. (2021). Circadian Rhythm Dysregulation and Restoration: The Role of Melatonin. *Nutrients*, 13(10), 3480. <https://doi.org/10.3390/nu13103480>
76. Wang D., Liu Z., Zhou J., Yang J., Chen X., Chang C., Liu C., Li K., Hu J. (2022). Barriers to implementation of enhanced recovery after surgery (ERAS) by a multidisciplinary team in China: a multicentre qualitative study. *BMJ Open.* 12(3):e053687. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-053687>
77. Yang R., Xu X.X., Liu H., Dai W., Zhang Z.Q., Wang T.T., Chen S.S., Gu E.W., Liu X.S., Mei B. (2022). The Impact of Morning Surgery or Afternoon Surgery on Postoperative Sleep Quality and Melatonin Levels of Elderly Patients: A Prospective, Randomized Study. *Nat Sci Sleep.* 14:1677-86. <https://doi.org/10.2147/NSS.S377209>
78. Zhang X., Dou C., Zeng Y., Liu W., Ni C. (2020). Enhanced recovery after surgery on multiple clinical outcomes: Umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Medicine*, 99(29), e20983. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000020983>