

Trabajo Fin de Grado

**Evaluación del interés terapéutico de la
melatonina en la sepsis**

**Therapeutic interest evaluation of
melatonin in sepsis**

Autor:

Guillermo Adiego Monforte

Director:

José Joaquín García García

Departamento de Farmacología, Fisiología y Medicina Legal y Forense
Facultad de Medicina, Universidad de Zaragoza
Curso académico 2023-2024

Índice

Resumen / Abstract	3
Palabras clave / Key Words	3
Abreviaturas y siglas utilizadas	4
1. Introducción.....	5
1.1. Sepsis.....	5
1.2 Melatonina.....	7
1.3 Justificación del trabajo	9
2. Objetivos.....	9
3. Material y Métodos	10
3.1 Búsqueda realizada	10
3.1.1. Criterios de inclusión	10
3.1.2. Criterios de exclusión.....	10
4. Resultados y Discusión.....	12
4.1. Vías de actuación de la melatonina en sepsis inducida experimentalmente	12
4.2. Estudios clínicos disponibles (2018-2023)	17
4.3. La melatonina como fármaco	21
5. Conclusiones.....	25
Bibliografía.....	26

Resumen

La sepsis es una disfunción orgánica provocada por una respuesta desmesurada del huésped a la infección que supone una amenaza para la supervivencia. Debido a su gran morbilidad y mortalidad, se ha convertido en un desafío para la salud pública. En los últimos años se han propuesto tratamientos novedosos para intentar mitigar la inflamación generada y mejorar el pronóstico global del proceso. Entre ellos, uno de los más prometedores es la melatonina. La melatonina es una indolamina reguladora de múltiples procesos fisiológicos, que se libera según un patrón circadiano y que se ha propuesto como un posible tratamiento coadyuvante en las infecciones graves por sus efectos antiinflamatorios, antioxidantes e inmunomoduladores. La administración exógena de esta indolamina en pacientes con sepsis redujo algunos parámetros inflamatorios utilizados en la valoración del proceso, con un acortamiento del tiempo de hospitalización y, en general, una mejoría del pronóstico global, en comparación con placebo. En esta revisión se resumen los efectos beneficiosos protectores de la melatonina y su aplicabilidad terapéutica en las infecciones graves.

Palabras clave

Melatonina, Sepsis, Shock séptico, COVID-19, Infecciones, Antioxidantes

Abstract

Sepsis is an organ dysfunction caused by an excessive host response to infection that poses a threat to survival. Due its great morbidity and mortality, it has become a public health challenge. In recent years, novel treatments have been proposed in order to mitigate the inflammation generated along the process and to improve overall prognosis. Among them, one of the most promising is melatonin. Melatonin is an indolamine that regulates multiple physiological processes, which is released according to a circadian pattern, and which has been proposed as a potential adjunctive treatment in severe infections due its anti-inflammatory, antioxidant and immunomodulatory effects. Compared to placebo, exogenous administration of this indolamine in patients suffering from sepsis reduced some inflammatory parameters used in the assessment of the condition, shortened hospitalization time and, in general, improved overall prognosis. This review summarizes the protective beneficial effects of melatonin and its therapeutic applicability in severe infections.

Key Words

Melatonin, Sepsis, Septic shock, COVID-19, Infections, Antioxidants

Abreviaturas y siglas utilizadas

- AMPK Proteína cinasa activada por monofosfato de adenosina
- ATP Adenosín trifosfato
- IL Interleuquina
- NF-kB Factor nuclear potenciador de cadenas ligeras K de células B activadas
- NICD Dominio intracelular de notch
- PINK Quinasa inducida por PTEN
- POMC Proopiomelanocortina
- RIPK Protein-quinasa que interactúa con el receptor
- ROS Especie reactiva dependiente de oxígeno
- RNS Especie reactiva dependiente de nitrógeno
- SIRT Sirtuina
- SOD Superóxido dismutasa
- SOFA Sequential organ failure assesment score
- SRIS Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica
- STAT Proteínas transductoras de señales y activadoras de la transcripción
- TNF- α Factor de necrosis tumoral α
- UCI Unidad de cuidados intensivos

1. Introducción

1.1. Sepsis

Las enfermedades infecciosas son trastornos causados por microorganismos, bacterias, virus, hongos o protozoos. Históricamente han sido la principal causa de muerte en la población mundial. Actualmente, en las sociedades occidentales se han desplazado por otras causas, pero siguen siendo una importante carga de morbilidad, sobre todo cuando progresan a estadios como la sepsis o el shock séptico.

Según la *European Society of Intensive Care Medicine* y la *Society of Critical Care Medicine*, la sepsis es la disfunción orgánica provocada por una respuesta anómala del huésped a la infección que supone una amenaza para la supervivencia. En cuanto a las definiciones clínicas propuestas por estas sociedades, se utilizan herramientas como la escala *Sequential Organ Failure Assessment score* (SOFA) para su diagnóstico (Aisa-Álvarez et al, 2023) y alguna otra simplificada, como la escala quickSOFA para el despistaje en los servicios de urgencias.

Clásicamente, la sepsis se ha definido como parte de un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), conllevando una respuesta inflamatoria generalizada, que podía estar asociada a una infección o no (Galley et al, 2022).

La sepsis afecta más a las edades extremas de la vida, neonatos y ancianos, y a los pacientes inmunocomprometidos. Se estima que alrededor de un tercio de los pacientes que se encuentran en las unidades de cuidados intensivos (UCI) a nivel mundial, ingresan en ellas por procesos sépticos (Liu et al, 2022). El shock séptico es la forma más grave de sepsis. Produce cambios celulares, metabólicos y circulatorios significativos, estando asociado a un gran aumento en la mortalidad. Se define como una hipotensión refractaria o una hiperlactacidemia ($\geq 2\text{mmol/L}$) tras una correcta reposición de volumen y, por tanto, la necesidad de drogas vasoactivas para mantener una presión arterial sistólica $\geq 90\text{ mmHg}$ o una presión arterial media $\geq 65\text{ mmHg}$ (Taher et al, 2022).

La clínica habitual dependerá del origen y del foco de la infección, pero, en general, los síntomas suelen ser relativamente inespecíficos. Los pacientes pueden presentar fiebre con escalofríos, aumentos de las frecuencias cardíaca y respiratoria, alteraciones en el nivel de conciencia, hipotensión... Algunos de estos parámetros se incluirán tanto en la escala quickSOFA como en la SOFA y serán útiles, tanto para diagnosticar la sepsis, como para monitorizar la presencia de disfunción orgánica y el pronóstico vital de los pacientes (Pérez-Torres, 2023).

A pesar de que es complicado conocer y valorar la carga de enfermedad que produce la sepsis a nivel mundial debido a las limitaciones en su diagnóstico y en su notificación, conocemos que tiene un impacto significativo a nivel morbimortalidad global y que es un desafío de salud pública a combatir en el presente y en el futuro próximo.

Gran parte de las complicaciones de la sepsis y del shock séptico se pueden entender mejor si conocemos su mecanismo patogénico. Cuando los microorganismos infectan a un ser humano, nuestro sistema inmune responde, entre otros mecanismos, con cierto estrés oxidativo para intentar eliminar la infección (Liu et al, 2023). El problema radica cuando esta respuesta inmune se desregula o se activa demasiado, generando así una inflamación exacerbada que puede generar disfunción endotelial y alteraciones de la permeabilidad capilar y de la coagulación. Todo este proceso estará mediado por ciertas citoquinas y por las especies reactivas de oxígeno (*ROS*), entre los que se incluyen los radicales libres (Pérez-Torres et al, 2023).

Es por esto último que, además del tratamiento estandarizado de la sepsis, y con la irrupción en estos últimos años de la pandemia causada por el SARS-CoV-2, se está estudiando la melatonina como un posible tratamiento adyuvante para todo tipo de infecciones, pero en especial para aquellas en las que la inflamación juega un importante papel y revisten una mayor gravedad (Nair, 2022).

1.2 Melatonina

La melatonina (N-acetil-5-metoxitriptamina) es una hormona reguladora de múltiples procesos fisiológicos secretada por la glándula pineal. Se considera “la guardiana de la homeostasis” por sus múltiples propiedades entre las que destacan su capacidad para controlar los ritmos circadianos, sus actividades antiinflamatorias, antioxidantes e inmunomoduladoras (Muñoz-Jurado et al, 2022).

Es una indolamina compuesta por un grupo indólico, un hidrocarburo que presenta un anillo hexagonal y otro pentagonal con un grupo amino, uno metilo y una función amina (Daryani et al, 2018) (Figura 1). Pertenecce a la familia de los metoxiindoles y se sintetiza a partir del triptófano (He et al, 2021). Éste es un aminoácido esencial a partir del cual, en un primer tiempo, se sintetiza la serotonina y, posteriormente cuando ésta se acetila y metila, obtenemos la melatonina (Kanova y Kohout, 2021).

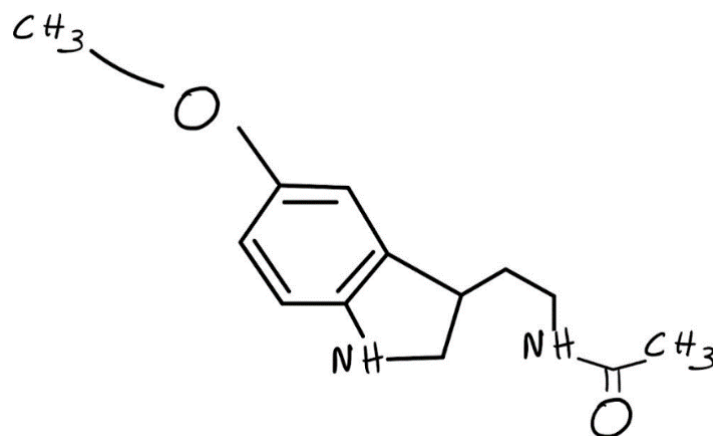


Figura 1. Estructura química de la melatonina

En la glándula pineal, la melatonina sintetizada se libera según un patrón circadiano, con concentraciones plasmáticas inversamente proporcionales a la luz percibida por la retina. A lo largo de la vida, alcanza la mayor producción en la adolescencia y va disminuyendo poco a poco con la edad. Se estima que, de media, la glándula pineal produce entre 0,1 y 0,9 mg de melatonina cada día, si bien estos niveles pueden variar por la presencia de enfermedades, la dieta y la exposición a la luz artificial (Minich et al, 2022).

En cuanto a sus funciones, además de los ya mencionados efectos cronobiológicos, se le considera como un protector endógeno contra los radicales libres, tanto los ROS como las especies reactivas de nitrógeno (RNS). Esto permite alargar la vida de las mitocondrias y proteger así la síntesis de adenosín trifosfato (ATP). Para evitar la apoptosis de estos orgánulos celulares, la melatonina consigue aumentar la actividad del factor antiapoptótico Bcl2 y un descenso del factor proapoptótico Bax y de la caspasa 3. También se ha visto que la melatonina presenta funciones antiinflamatorias y que consigue, tanto *in vitro* como *in vivo*, disminuir la respuesta inflamatoria y los niveles de citoquinas proinflamatorias (Taher et al, 2023). Se cree que estos efectos se distribuyen a lo largo de diferentes órganos y sistemas consiguiendo así protección cardiovascular, cerebral y contra el síndrome metabólico (Chitimus et al, 2020).

La administración exógena de melatonina, en dosis pequeñas, entre 0.5 y 5 mg, se ha usado clásicamente para el tratamiento de los trastornos del sueño. Dado su potencial antioxidante y su capacidad para cruzar la barrera hematoencefálica, se ha propuesto su utilidad terapéutica para muchas condiciones clínicas (Menczel Schrire et al, 2021). La función protectora de la melatonina sobre las mitocondrias parece tener cierto efecto beneficioso para luchar contra las infecciones (Tan y Hardeland, 2020). Así, la administración de melatonina disminuye las concentraciones de radicales libres en neonatos con sepsis (Supinski et al, 2020). En los últimos años, y a raíz de la pandemia Covid-19, se ha descrito su eficacia como tratamiento coadyuvante ante las infecciones potencialmente graves causados por coronavirus (Wichniak et al, 2021). Parece que la administración exógena de este fármaco podría aplacar la tormenta de citoquinas generada por la reacción exagerada del sistema inmune y así disminuir los síntomas y la gravedad de la infección, mejorando así el pronóstico vital de los pacientes (Zhang et al, 2020; Pawlikowski y Winczyk, 2021).

1.3 Justificación del trabajo

La indicación clásica de la melatonina ha sido durante muchos años el tratamiento a corto plazo del insomnio primario, siendo habitualmente pautaada como primer escalón terapéutico en pacientes mayores de 55 años. También se ha utilizado para el desfase horario o *Jet lag*. Partiendo de esto y atendiendo a las funciones que desempeña esta indolamina, parece razonable analizar las nuevas indicaciones propuestas de un tiempo a esta parte.

Debido al creciente interés suscitado por este fármaco y a la creciente incidencia en estos últimos años de infecciones graves debido al SARS-CoV-2, es interesante realizar una revisión bibliográfica acerca de lo publicado sobre la melatonina y su posible efecto beneficioso en relación con las infecciones graves en general, ya sean de causa viral, bacteriana o parasitaria.

La sepsis y el shock séptico son estadios particularmente graves de una infección que asocian una mortalidad nada desdeñable. Es por esto por lo que, a través del estudio del mecanismo patogénico de estas condiciones clínicas, es útil evaluar los posibles efectos positivos de la administración de un tratamiento novedoso como es la melatonina y considerarla como una nueva perspectiva terapéutica para el futuro próximo.

2. Objetivos

PRIMERO. Analizar el mecanismo de acción de la melatonina, cómo puede ser de ayuda en el tratamiento de las infecciones graves y su eficacia en estudios *in vitro* e *in vivo* con animales de experimentación.

SEGUNDO. Definir la posología idónea de la melatonina como tratamiento adyuvante en sepsis, comparar su efectividad con otros fármacos de características similares y establecer su aplicabilidad clínica en base a los hallazgos actuales.

TERCERO. Estudiar la seguridad farmacológica de la melatonina en humanos y su efectividad con respecto a placebo en ensayos clínicos de pacientes con sepsis.

3. Material y Métodos

3.1 Búsqueda realizada

Se realizan dos búsquedas bibliográficas, realizadas íntegramente en la base de datos de *PubMed* mediante la utilización de operadores booleanos y una serie de criterios de inclusión y exclusión descritos en los siguientes apartados (Figura 2).

3.1.1. Criterios de inclusión

En la búsqueda nº1 se incluyen metaanálisis, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos y revisiones de la literatura de la siguiente búsqueda: “((sepsis[MeSH Terms]) OR (septic shock[MeSH Terms])) OR (infection[MeSH Terms])) AND (melatonin[MeSH Terms])”.

En la búsqueda nº2 se incluyen todos los artículos recogidos en la búsqueda: “((sepsis[MeSH Major Topic]) OR (septic shock[MeSH Major Topic])) AND (melatonin[MeSH Major Topic])”. Se seleccionan aquellos artículos con acceso a texto completo publicados entre los años 2018 y 2024.

3.1.2. Criterios de exclusión

Se excluyeron los artículos anteriores a 2018, artículos que no tuvieran disponibilidad de acceso a texto completo, artículos duplicados en la búsqueda nº2 con respecto a la búsqueda nº1 y artículos que no aportaban información relevante a la revisión o que versaban sobre un tema distinto al propuesto en este Trabajo Fin de Grado.

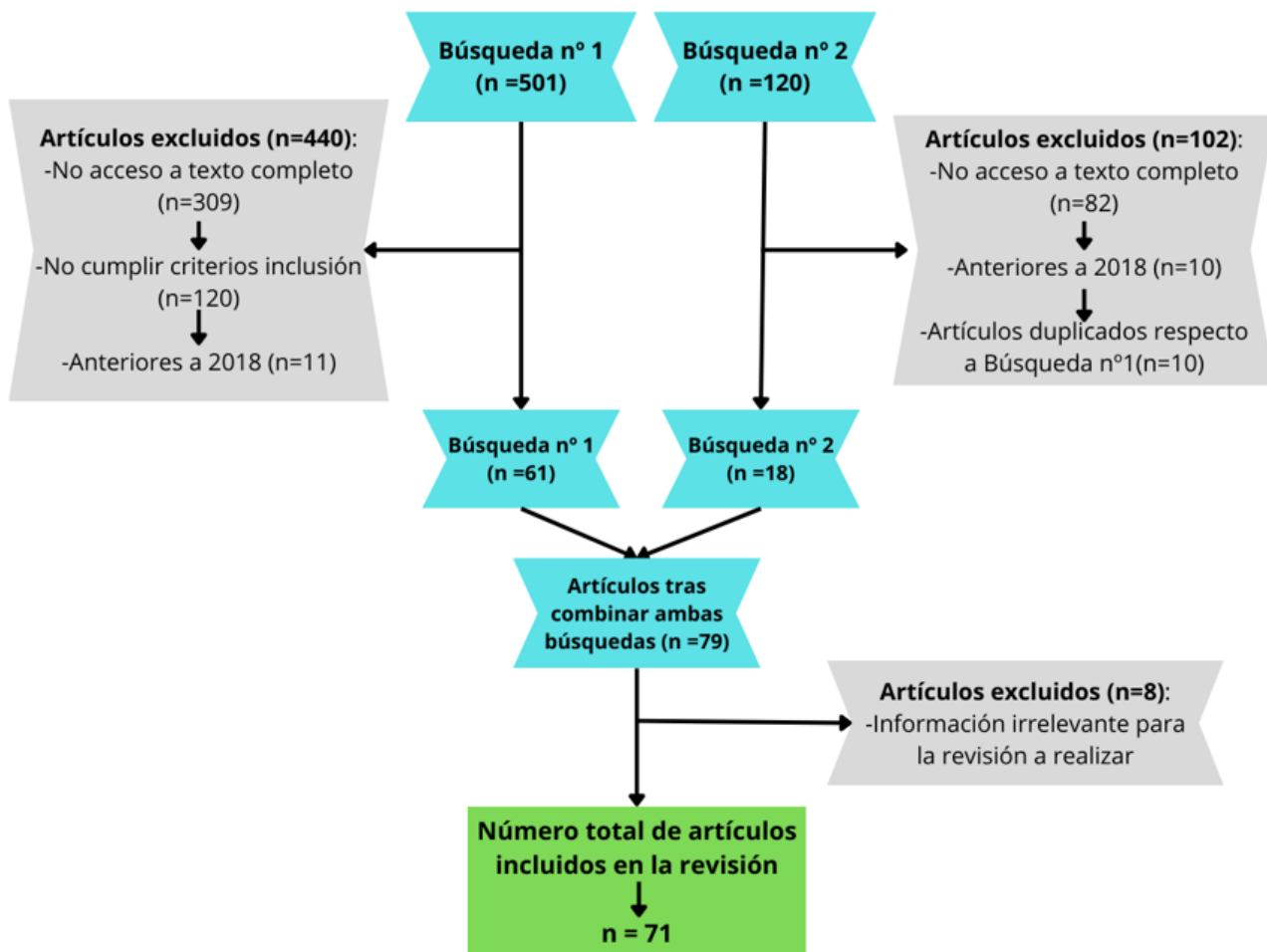


Figura 2. Diagrama del proceso de selección de artículos para la revisión bibliográfica

4. Resultados y Discusión

4.1. Vías de actuación de la melatonina en sepsis inducida experimentalmente

La melatonina ha sido ampliamente estudiada en el laboratorio de investigación en modelos de sepsis *in vitro* e *in vivo* con animales de experimentación (Xu et al, 2019; He et al 2021). Por ello se la ha propuesto como tratamiento adyuvante para infecciones graves al poder actuar tanto sobre el patógeno causante, como sobre las consecuencias que estos microorganismos ocasionan sobre el organismo infectado.

Uno de los mecanismos patogénicos más extendidos de la sepsis es la producción de citoquinas proinflamatorias que se generan cuando los lipopolisacáridos interactúan con las células del huésped (Ates et al, 2022; Benedeto-Stojanov et al, 2023). Estas citoquinas son las que producen la famosa “tormenta de citoquinas” que puede hacer aumentar la gravedad de la infección. Uno de los efectos de la melatonina es la reducción de los niveles de estas citoquinas proinflamatorias, entre las que se encuentran el factor de necrosis tumoral α (TNF- α), la interleuquina 6 (IL-6) y el factor nuclear potenciador de cadenas ligeras kappa de células B activadas (NF-kB) (Benedeto-Stojanov et al, 2023).

En cuanto a los efectos directos de la melatonina sobre el patógeno causante de la enfermedad se encuentra la mejoría de la actividad antibacteriana de los neutrófilos, que presentan en su superficie receptores de melatonina (Xu et al, 2019) y la eliminación de ROS y RNS producidos por los patógenos (Kloc et al, 2020; He et al, 2021). También se ha visto que, tras la administración de melatonina, hay una estabilización de los linfocitos presentes en la sangre, reforzando así la inmunidad propia frente a los microorganismos (Benedeto-Stojanov et al, 2023).

En el caso concreto de la malaria, la melatonina es capaz de interaccionar con receptores de membrana del *Plasmodium*. Mediante la activación de la proteína quinasa 7 y otras vías intracelulares, es capaz de regular la expresión génica y modificar el ciclo celular parasitario, frenando así su proliferación y confiriendo a la melatonina cierto efecto antiparasitario (Pereira y García, 2020; Singh et al, 2020).

En cuanto a la actuación de la melatonina sobre las consecuencias de los patógenos en los organismos infectados, se ha podido constatar que, mediante diversas vías de actuación, y ya sea inhibiendo o estimulando ciertas vías de mensajeros, la melatonina reduce el daño que se produce en diversos órganos y sistemas, como el riñón, hígado, corazón, vasos sanguíneos, intestino delgado... (Figura 3)

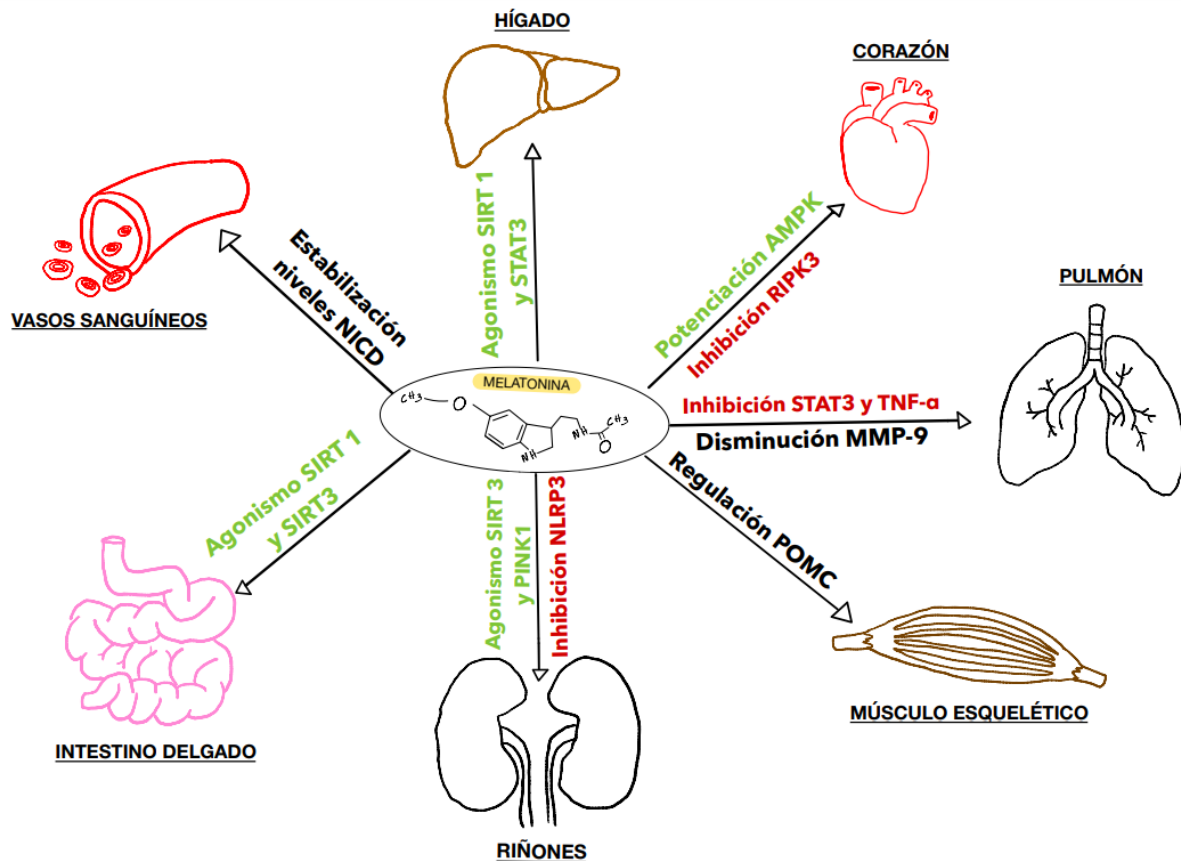


Figura 3. Mecanismos protectores potenciados por la melatonina sobre los distintos órganos y sistemas.

Las primeras células en sufrir el daño que genera la sepsis son las endoteliales de los vasos sanguíneos. La consecuencia fundamental de este daño es el aumento de permeabilidad endotelial, facilitando la extravasación de líquidos y pudiendo hacer ineficaz el tratamiento con fluidos y drogas vasopresoras. Para evitar esto, la melatonina estabiliza los niveles del factor de transcripción del dominio intracelular notch (NICD), que está relacionado con el receptor Notch1 presente en la membrana de las células endoteliales y que reduce la disfunción endotelial provocada por ciertas citoquinas (Liu et al 2023).

Una de las complicaciones más frecuentes de los pacientes con sepsis es el daño renal agudo, para el cual no existe tratamiento específico. Se estima que el 64% de los pacientes con sepsis e hipotensión severa durante las primeras 24 horas de la enfermedad pueden llegar a sufrir este daño renal agudo (Dai et al, 2019). En este sentido, la sirtuina SIRT3, principal desacetilasa de la mitocondria, desempeña un papel fundamental en la eliminación de ROS. La administración de melatonina potencia la actividad de la SIRT3, lo que deriva en un menor daño renal y acorta el tiempo de recuperación, una acción que se ejerce de forma dosis dependiente (Deng et al, 2024). La melatonina también actúa como agonista de PINK1 y como inhibidora del inflammasoma NLRP3, promoviendo de esta forma la disminución de citoquinas proinflamatorias como IL1- β y IL18, evitando la apoptosis en el riñón (Dai et al, 2019).

Otro órgano fundamental en la defensa contra la sepsis y cuya lesión se considera como marcador de mal pronóstico es el hígado. La melatonina potencia las enzimas antioxidantes del organismo infectado, modulando el estrés oxidativo y ayudando a reducir la respuesta inflamatoria (Benedeto-Stojanov et al, 2023). La disfunción mitocondrial de los hepatocitos durante la sepsis se correlaciona con el daño hepático. La melatonina estimula la biogénesis mitocondrial, potenciando la vía PGC-1 α -NRF1-TFAM, a la vez que promueve la degradación selectiva de las mitocondrias dañadas (Hu et al, 2023). Esta vía PGC-1 α se modifica mediante el agonismo SIRT1 que ejerce la melatonina y la consecuente activación de la proteína transductora de señal y activadora de transcripción 3 (STAT3), atenuando así la disfunción hepática y las alteraciones de la glucemia (Chen et al, 2019).

Estos mecanismos mediados por SIRT 1 y SIRT 3, se utilizan también como diana en el intestino delgado, cuya afectación por la sepsis deriva en una disfunción de barrera que ocasiona una mayor permeabilidad y una importante traslocación bacteriana. Al administrar melatonina, se redujo el daño en el intestino delgado por la activación de SIRT 1 y SIRT 3, y las respectivas deacetilaciones de NF- κ B y de super óxido dismutasa (SOD), protegiendo así la función mitocondrial, promoviendo su autofagia e inhibiendo el estrés oxidativo (Xu et al, 2021).

La sepsis también afecta al tejido muscular esquelético y cardíaco. Para prevenir la pérdida de músculo esquelético, la melatonina modula la expresión de la proopiomelanocortina (POMC), precursor de diversas hormonas peptídicas (Duan et al, 2022). En cuanto al daño ocasionado sobre el músculo cardíaco, la melatonina se debe considerar una molécula cardioprotectora (Liu et al, 2023;Taha et al, 2023). Esto es de vital importancia dado que la insuficiencia cardíaca secundaria a la sepsis es una de las principales causas de mortalidad en estos pacientes. Las dos vías cruciales para evitar esto son la de la proteína cinasa activada por monofosfato de adenosina (AMPK) y la de la protein-quinasa 3 que interactúa con el receptor (RIPK3). Mediante la potenciación de la primera, la melatonina consiguió reducir la caída del gasto cardíaco y de los volúmenes del ventrículo izquierdo, ejerciendo así un efecto protector frente a la insuficiencia cardíaca secundaria a sepsis (Di et al, 2023). Los niveles de AMPK se incrementaron con la inhibición del receptor RIPK3, causada por el tratamiento con melatonina, que consiguió atenuar el daño miocárdico, manteniendo funcional el citoesqueleto de los cardiomiocitos al atenuar el estrés sufrido por las mitocondrias y el retículo endoplasmático (Zhong et al, 2019).

En los pacientes con sepsis, la mortalidad también se eleva por el daño pulmonar. La hipoxemia refractaria y el edema pulmonar suelen ser las principales preocupaciones clínicas y se cree que están provocadas, entre otras causas, por una excesiva mitofagia y la pérdida de la función mitocondrial en las células pulmonares (Ates et al, 2022; Ling et al, 2023). Mediante la administración de melatonina, se consiguió inhibir la mitofagia excesiva, a través del bloqueo de STAT3 y el TNF- α , mediado por la inhibición de la optineurina, una proteína encargada de este proceso (Ling et al, 2023). La melatonina también redujo los niveles de metaloproteinasas pulmonares, sobre todo la 9, disminuyendo así el daño alveolar, el engrosamiento de los septos y la infiltración leucocitaria (Hazra et al, 2020; Ates et al, 2022).

Finalmente, la sepsis también podría afectar a la fertilidad de los pacientes, al verse alterada la esteroidogénesis y la espermatogénesis testicular. Partiendo de la función antioxidante de la melatonina, la terapia adyuvante con la indolamina durante la sepsis se ha propuesto para prevenir alteraciones del espermatozoide (Doğanay et al, 2022).

Todos los estudios citados son útiles para entender la fisiopatología de la sepsis. Muchos de ellos establecen novedosas hipótesis acerca del tratamiento del proceso séptico y posibles dianas terapéuticas que precisan de una mayor investigación, pero que parecen prometedoras.

4.2. Estudios clínicos disponibles (2018-2023)

Una vez descritos los mecanismos de acción de la melatonina en modelos de sepsis inducidos experimentalmente, es necesario estudiar la investigación realizada en seres humanos. En este apartado se van a compendiar los principales estudios clínicos realizados y en curso de los últimos 5 años, donde se valoran la seguridad y la eficacia de la melatonina en pacientes con infecciones bacterianas y víricas.

En conjunto, se han realizado ocho ensayos clínicos, un estudio observacional longitudinal prospectivo y una revisión literaria (Figura 4).

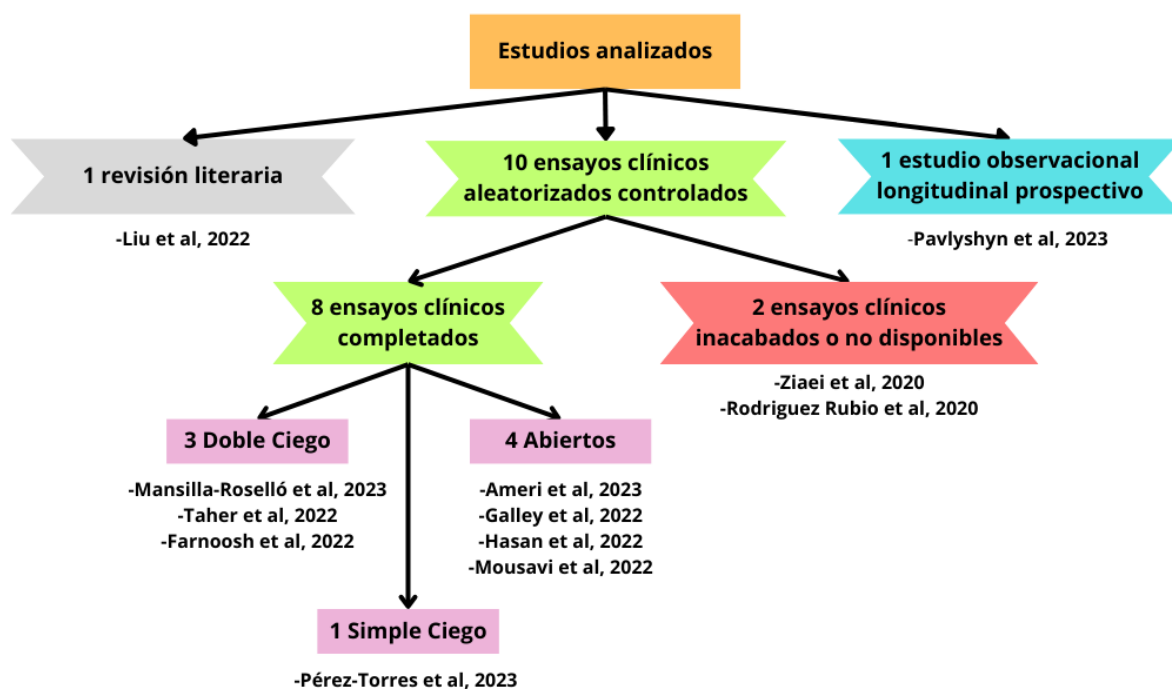


Figura 4. Estudios disponibles sobre la seguridad y eficacia de la melatonina en pacientes con infecciones entre el 2018 y el 2023

Las limitaciones presentes en estos ensayos clínicos suelen ser comunes en todos ellos. Varios son abiertos u *open label*, es decir, tanto el investigador como los participantes conocen lo que se está administrando. Otro problema mencionado en varios de ellos es el bajo tamaño muestral, recalcando la necesidad de realizar nuevos estudios, pero con una muestra mayor y, a ser posible, comparativos con fármacos de índole similar. También se menciona la utilización de bajas dosis como posible efecto limitante de los estudios y el poco tiempo, tanto de tratamiento como de seguimiento realizado a los participantes de los ensayos.

De los ensayos clínicos aleatorizados doble ciego estudiados, el más reciente se efectuó en la UCI del Hospital Virgen de las Nieves de Granada en pacientes con sepsis tras haber sido sometidos a cirugía a los que se les administró 60mg diarios intravenosos de melatonina durante 5 días. El grupo tratado con la indolamina redujo la puntuación de la escala de SOFA con respecto al grupo control, presentó una menor estancia hospitalaria, un descenso de los niveles de procalcitonina (al 4º y 5º día) y de la ratio neutrófilos/linfocitos. No se encontraron diferencias significativas en los niveles de lactato y de SOD. Además, en este estudio se sugirió que la melatonina intravenosa parece tener más beneficios que la administrada por la vía oral (Mansillá-Roselló et al, 2023).

Otros dos ensayos clínicos doble ciego se realizaron en hospitales iraníes. El primero se realizó en pacientes con shock séptico precoz a los que se le administró 50 mg de melatonina vía oral durante 5 noches consecutivas. Con respecto al grupo control, el tratado con melatonina redujo el SOFA, así como la necesidad de ventilación mecánica y la tasa de mortalidad, aunque las diferencias no fueron significativas estadísticamente. Sí se observó significación en la reducción de las dosis de vasopresores necesarias y en la duración de la estancia, tanto hospitalaria como en la UCI (Taher et al, 2022). El segundo ensayo clínico doble ciego se realizó en pacientes con COVID-19 a los que se administraron dosis de 3mg de melatonina cada 8h por vía oral durante 14 días. Con respecto a los controles, sí se encontraron diferencias significativas en los pacientes tratados con melatonina: se produjo una mejoría de los síntomas (tos, disnea y fatiga); una reducción de las concentraciones séricas de proteína C reactiva, una menor estancia hospitalaria y una mayor rapidez en la recuperación (Farnoosh et al, 2022).

En un ensayo clínico aleatorizado de tipo simple ciego realizado en Ciudad de México en pacientes con shock séptico se evaluó la eficacia de los siguientes antioxidantes: vitamina C, vitamina E, N-acetilcisteína y melatonina. En general, los grupos tratados con antioxidante redujeron los niveles de citoquinas proinflamatorias y mejoraron la función reguladora de IL2, IL12 y de los interferones. En el caso de la melatonina, se observó además una reducción significativa del SOFA respecto al grupo control y superior a la del resto de antioxidantes. También redujo significativamente la IL6, la peroxidación lipídica

y aumentó la capacidad antioxidante total. Los autores propusieron la administración conjunta de dos o más antioxidantes como línea de investigación en un futuro próximo (Pérez-Torres, 2023).

En cuanto a los ensayos clínicos abiertos, hay tres focalizados en la administración de melatonina, vía oral, en distintas dosis en pacientes afectados de COVID-19. Cabe resaltar que estos ensayos no evalúan exclusivamente la sepsis, sino que se centran también en los efectos colaterales de la infección por SARS-CoV-2, incluyéndose entre ellos la trombosis, la calidad del sueño, los síntomas, la mortalidad en pacientes con COVID severo... Aunando los resultados de todos ellos, se observó una mejoría del grupo que tomó la melatonina con respecto al grupo control en diversos aspectos. Se demostró que hubo una reducción de la trombosis, la sepsis y la mortalidad en pacientes que tomaron la indolamina (Hasan et al, 2022). Mejoró la saturación de oxígeno y la calidad del sueño (Mousavi et al, 2022), así como los parámetros de la coagulación y de la gasometría arterial, la ratio de síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) y, finalmente, los días sin ventilación mecánica y la estancia hospitalaria (Ameri et al, 2023).

Los dos artículos restantes se centran principalmente en neonatos. El primero de ellos es una revisión literaria que resume varios ensayos clínicos y el segundo un estudio longitudinal prospectivo. En los ensayos clínicos resumidos en el primer artículo, se administró 20 mg de melatonina, en una o dos dosis, a neonatos con sepsis y se objetivó una reducción de la PCR, del score de sepsis, un incremento de las plaquetas y, en general, una mejoría del pronóstico (Liu et al, 2022). El segundo artículo es un estudio en niños pretérmino, nacidos entre las 25 y las 34 semanas de embarazo, a los que se les recogió orina y se intentan utilizar los niveles obtenidos de melatonina en orina como predictor de ciertas enfermedades. Este estudio propuso que los niveles de melatonina en orina bajos podrían ser predictores de la aparición de displasia broncopulmonar, retinopatía del prematuro o sepsis de inicio tardío en neonatos pretérmino (Pavlyshyn et al, 2023). Las características de cada ensayo clínico y de estos dos últimos artículos analizados se resumen en la **Tabla 1**.

Tabla 1. Características de los estudios analizados sobre la seguridad y la eficacia de la melatonina entre 2018 y 2023.

Autores de los estudios	Diseño del estudio	Participantes (Melatonina vs Control)	Actuación	Conclusiones (pacientes que tomaban MT)
Mansilla-Roselló et al, 2023	ECA Doble ciego	15 vs 14	Melatonina IV 60 mg/24h durante 5 días	↓ Mortalidad, ↓ Hospitalización ↓ Procalcitonina ↓ Ratio Neutrófilos/Linfocitos
Taher et al, 2022	ECA Doble ciego	20 vs 20	Melatonina VO 50mg/24h durante 5 días	Mejoría de resultados clínicos ↓ Dosis necesaria de vasopresor ↓ Días en UCI y hospital
Farnoosh et al, 2022	ECA Doble ciego	24 vs 20	Melatonina VO 3mg/8h durante 14 días	Mejoría de Sx respiratorios, ↓ hospitalización y recuperación de salud basal más rápida
Pérez-Torres et al, 2023	ECA Simple Ciego	25 (Vit C) 27 (Vit E) 24 (NAC) 26 (MT) 29 (Control)	Vit C VO 1000mg/6h Vit E VO 180 mg/8h NAC VO 1200mg/12h MT VO 5mg/24h todos durante 5 días	↓ Citoquinas proinflamatoria Mejoría función IL2, IL12, IFN ↓ SOFA score
Ameri et al, 2023	ECA Abierto	109 vs 117	Melatonina VO 5mg/12h durante 7 días	↓ Mortalidad ↓ Necesidad de ventilación mecánica ↓ Estancias hospitalaria
Hasan et al, 2022	ECA Abierto	82 vs 76	Melatonina VO 10 mg/24h durante 14 días	↓ Trombosis, sepsis y mortalidad en pacientes COVID-19
Mousavi et al, 2022	ECA Abierto	48 vs 48	Melatonina VO 3mg/24h durante 7 días	Mejoría de calidad del sueño y de saturación arterial de oxígeno
Galley et al, 2022	ECA Abierto	2 cohortes de 5 pacientes cada uno	1 ^{er} cohorte: Melatonina VO 50 mg dosis única 2 ^a cohorte: Melatonina VO 20 mg dosis única	20 mg MT VO cada 8 horas parece una dosis adecuada para pacientes con sepsis
Pavlyshyn et al, 2023	Analítico Longitudinal Prospectivo	104 niños pretérmino (25-34 semanas)	Recogida de orina	Niveles bajos en orina de MT podría predecir DB, RP o Sepsis de inicio tardío
Liu et al, 2022	Revisión literaria	Conjunto de ensayos en neonatos (10 vs 10; 25 vs 25; 20 vs 20)	Dosis de 20 mg de Melatonina	↓ PCR, Score de Sepsis ↑ Plaquetas Mejoría del pronóstico general

DB: Displasia broncopulmonar, ECA: Ensayo clínico aleatorizado, h: horas, IFN: interferón, IV: intravenoso, IL: Interleucina, mg: miligramos MT: Melatonina, NAC: N-Acetilcisteína, PCR: Proteína C reactiva, RP: Retinopatía del prematuro, Sx: síntomas, UCI: Unidad de cuidados intensivos, VIT C/E: vitamina C/E, VO: vía oral

4.3. La melatonina como fármaco

La melatonina fue aislada por primera vez en 1958 por el dermatólogo Aaron B. Lerner y sus colaboradores, a partir de la glándula pineal bovina (Ortega-Peña y González-Cuevas, 2021; Okeke et al, 2022; Mubashshir et al, 2023). Aunque durante mucho tiempo se ha pensado que se sintetizaba únicamente en esta glándula en los mamíferos, hoy día se conoce que, además, se sintetiza en otras partes del cuerpo como la retina, los riñones, el tracto gastrointestinal, la piel... (Hosseinzadeh et al, 2022). Incluso se está planteando que la mayor parte de la síntesis endógena de la hormona se produce en las mitocondrias de las células de fuera de la glándula pineal (Mehrzadi et al, 2021). La indolamina también se encuentra en muchos de los alimentos que consumimos: verduras, hortalizas, cereales, carne, pescado... (Tan y Reiter, 2022). Su administración exógena y, por tanto, su comercialización como fármaco, comenzó en la década de 1990.

La mayor parte de los efectos farmacológicos que se consiguen con la melatonina son debidos a la interacción de esta molécula con dos receptores de gran afinidad presentes en las membranas celulares y mitocondriales de todo el cuerpo (MT1 y MT2) y diversas proteínas intracelulares como son la calmodulina, la calreticulina o la tubulina (El-Missiry et al 2020; Kleszczyński et al, 2020). La interacción de la melatonina con estos receptores y elementos intracelulares derivará en cascadas de señalización complejas y diferentes según los órganos (Romero et al, 2022). Debido a la reciente pandemia, se ha profundizado en el estudio de estas cascadas de señalización, descritas en el apartado 4.1. y se ha descrito cómo la melatonina podría ayudar tanto en la prevención como en el tratamiento de infecciones graves, entre las que por supuesto se encuentra la COVID-19 (Reiter et al, 2022; Yiang et al, 2023).

La eficacia de la melatonina ha sido estudiada para una gran variedad de condiciones clínicas. La prescripción clásica y más extendida ha sido como tratamiento para el insomnio primario y los trastornos del sueño (Okeke et al, 2022). Otras indicaciones donde se ha propuesto su utilidad son las enfermedades cardiovasculares como las miocarditis víricas (Bahrapour et al, 2020), los trastornos neurodegenerativos como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, la esclerosis lateral amiotrófica o la esclerosis múltiple (Rommasi et al, 2022; Lempesis

et al, 2024); las enfermedades metabólicas crónicas como la obesidad y la diabetes mellitus tipo II (El-Missiry et al, 2020) y los procesos neoplásicos, tanto en su prevención como de terapia adyuvante (Öztürk et al, 2020; Chattré et al, 2022).

Más recientemente y debido a la pandemia por el Sars-COV-2, se ha intensificado el estudio de su utilidad en infecciones graves, sobre todo centrándose en las virales (Martín Giménez et al, 2020), sus secuelas (Cardinali et al, 2022) y algunos trastornos asociados, como el delirium en hospitalizados (Baller et al, 2020). También se ha visto que la toma de melatonina podría ser de ayuda en la malaria, tanto en la visualización del *Plasmodium* en el frotis (Kedarisetty et al, 2022) como en el tratamiento, al complementarse con la hidroxicloroquina (Kleszczyński et al, 2020).

La melatonina se suele administrar fundamentalmente por vía oral o intravenosa, pero también hay formulaciones intramusculares, intranasales, transdérmicas, transmucosas etc. (Chitimus et al, 2020).

En cuanto a las formulaciones orales, existen dos tipos: unas de liberación rápida y otras de liberación prolongada (Minich et al, 2022). El tiempo hasta alcanzar la máxima concentración sérica de estas son 50 y 167 minutos respectivamente. La melatonina presenta una gran capacidad de difusión y permeabilidad, traspasando la barrera hematoencefálica sin problema (Romero et al, 2022). La concentración máxima, el volumen de distribución y el aclaramiento son muy variables entre individuos, aunque se estima que la biodisponibilidad media es de un 15%, se cree que debido a una baja absorción y a un intenso primer paso hepático (Mehrzadi et al, 2021). Este primer paso hepático estará mediado principalmente por el citocromo P450, dando lugar a los metabolitos 6-hidroximelatonina y 6-sulfatoximelatonina. (Hosseinzadeh et al, 2022; Rommasi et al, 2022; Tan y Reiter, 2022). Presenta una semivida de eliminación del plasma de 45 ó 90 minutos, según sea de liberación rápida o prolongada y se excreta principalmente por la orina (Minich et al, 2022).

Se han descrito algunos efectos secundarios. Los más frecuentes son el mareo y la somnolencia (Corrao et al, 2021; Cross et al, 2021). Se ha de tener precaución al combinarla con aquellas sustancias inhibidoras del citocromo P450, como pueden ser la fluvoxamina, el ácido valproico o la cafeína, entre otras, (Baller et al, 2020; Minich et al, 2022) porque estas sustancias pueden aumentar la concentración de melatonina libre en plasma. También se ha descrito una posible interacción con medicación antihipertensiva, sugiriendo que la melatonina podría reducir de forma moderada la acción de estos antihipertensivos (Romero et al, 2022). A pesar de lo mencionado, la melatonina es un medicamento seguro, incluso a dosis muy altas, y de bajo coste (Anderson y Reiter, 2020; Banerjee et al, 2020; Sehirli et al, 2020; Simko y Reiter, 2020; Camp et al, 2021; Tan y Reiter, 2022).

En los ensayos clínicos realizados desde 2018, en la mayor parte de estudios no se observó ningún efecto secundario significativo atribuible a la melatonina. Tampoco se observaron efectos en el nivel de sedación de los pacientes, medido por la escala de agitación y sedación de Richmond (RASS) (Galley et al, 2022). En dos estudios (Ameri et al, 2023; Pérez-Torres, 2023) se objetivó mareo y/o somnolencia en algún paciente. Así, en el primer ensayo, 12 de los 109 pacientes que tomaron la melatonina sufrieron mareo o somnolencia, siendo un efecto adverso a tener en cuenta con respecto al grupo control. Sin embargo, esto no influyó de manera negativa en el pronóstico.

Hoy día, no está establecida una posología óptima, pero se estima que una administración inicial de 1mg/kg/día podría ser adecuada (Martín Giménez et al, 2020). Se han hecho variedad de estudios, tanto con dosis pequeñas como con dosis de hasta 500 mg diarios y se ha demostrado su seguridad a corto y medio plazo, utilizando principalmente las vías intravenosa y oral (Kleszczyński et al, 2020; Loh y Reiter, 2022; Reiter et al, 2022). En uno de los ensayos clínicos analizados en el apartado previo, se estudió la diferencia entre la administración de 50 ó 20 mg de melatonina diarios vía oral. Se observó una discordancia entre los niveles plasmáticos de melatonina y sus metabolitos, sugiriendo una posible saturación del metabolismo hepático en el grupo de los 50mg y proponiendo que la dosis ideal podría ser la administración de 20 mg cada 8 horas, dada también la baja vida media que parece tener el fármaco (Galley et al, 2022).

Una de las incógnitas que queda por resolver es la ausencia de estudios a largo plazo del efecto que podría tener su administración crónica (Romero et al, 2022). Aun así, se establece que su administración exógena no influye en la secreción hormonal endógena en los seres humanos (Tan y Reiter, 2022).

Aspectos que se resaltan en diversos artículos son su bajo precio y su costoefectividad con respecto a otros fármacos de índole similar (Okeke et al, 2022). El hecho de que no pueda ser patentada, es un motivo por el que varios investigadores sugieren que haya pocos ensayos clínicos con amplia muestra, al faltar apoyo de la industria farmacéutica (Cardinali et al, 2022; Lempesis et al, 2024).

5. Conclusiones

PRIMERA. La melatonina ha demostrado reducir el estrés oxidativo y la reacción inflamatoria desmesurada generada en la sepsis *in vitro* e *in vivo* con animales de experimentación y así proteger diversos órganos y sistemas, disminuyendo los niveles de citoquinas proinflamatorias, ROS y RNS.

SEGUNDA. La melatonina es un fármaco seguro, bien tolerado, con amplio rango terapéutico, pocos efectos secundarios, leves y con escasas interacciones con otros fármacos. Con respecto al placebo, mejora el pronóstico de los pacientes con infecciones graves bacterianas o víricas al ser añadido al tratamiento habitual: disminuye el tiempo de hospitalización, disminuye la necesidad de ventilación mecánica y mejora los parámetros analíticos y las escalas pronósticas, entre otros.

TERCERA. No existe una posología estandarizada para la melatonina como tratamiento coadyuvante en las infecciones graves, pero se propone que una dosis adecuada sería 1mg/kg/día dividido en 3 dosis, una cada 8 horas; no pudiéndose establecer su superioridad con respecto a otros fármacos antioxidantes de características similares. En base a los hallazgos actuales, se debe considerar la melatonina como tratamiento adyuvante en la sepsis. Sin embargo, se deben realizar más ensayos clínicos comparativos y con un mayor valor muestral para poder implementarla plenamente en la práctica clínica diaria.

Bibliografía

- Aisa-Álvarez A, Pérez-Torres I, Guarner-Lans V, Manzano-Pech L, Cruz-Soto R, Márquez-Velasco R, Casarez-Alvarado S, Franco-Granillo J, Núñez-Martínez ME, y Soto ME. Randomized Clinical Trial of Antioxidant Therapy Patients with Septic Shock and Organ Dysfunction in the ICU: SOFA Score Reduction by Improvement of the Enzymatic and Non-Enzymatic Antioxidant System. *Cells*. 2023;12(9):1330. <https://doi.org/10.3390/cells12091330>
- Ameri, A., Frouz Asadi, M., Ziaei, A., Vatankhah, M., Safa, O., Kamali, M., Fathalipour, M., Mahmoodi, M. y Hassanipour, S. Efficacy and safety of oral melatonin in patients with severe COVID-19: a randomized controlled trial. *Inflammopharmacology*. 2023;31(1):265–74. <https://doi.org/10.1007/s10787-022-01096-7>.
- Anderson G y Reiter RJ. Melatonin: Roles in influenza, Covid-19, and other viral infections. *Rev Med Virol*. 2020;30(3):e2109. <https://doi.org/10.1002/rmv.2109>
- Ates G, Tamer S, Yorulmaz H, Mutlu S, Olgac V, Aksu A, Caglar NB y Özkök E. Melatonin pretreatment modulates anti-inflammatory, antioxidant, YKL-40, and matrix metalloproteinases in endotoxemic rat lung tissue. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2022;247(12):1080-9. <https://doi.org/10.1177/15353702221084933>
- Bahrapour Juybari K, Pourhanifeh MH, Hosseinzadeh A, Hemati K y Mehrzadi S. Melatonin potentials against viral infections including COVID-19: Current evidence and new findings. *Virus Res*. 2020;287:198108. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2020.198108>
- Baller EB, Hogan CS, Fusunyan MA, Ivkovic A, Luccarelli JW, Madva E, Nisavic M, Praschan N, Quijije NV, Beach SR y Smith FA. Neurocovid: Pharmacological Recommendations for Delirium Associated With COVID-19. *Psychosomatics*. 2020;61(6):585-96. <https://doi.org/10.1016/j.psych.2020.05.013>
- Banerjee A, Czinn SJ, Reiter RJ y Blanchard TG. Crosstalk between endoplasmic reticulum stress and anti-viral activities: A novel therapeutic target for COVID-19. *Life Sci*. 2020;255:117842. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117842>
- Benedeto-Stojanov D, Ničković VP, Petrović G, Rancić A, Grgov I, Nikolić GR, Marčetić ZP, Popović MR, Lazarević M, Mitić KV y Sokolović D. Melatonin as a Promising Anti-Inflammatory Agent in an In Vivo Animal Model of Sepsis-Induced Rat Liver Damage. *Int J Mol Sci*. 2023;25(1):455. <https://doi.org/10.3390/ijms25010455>

- Camp OG, Bai D, Gonullu DC, Nayak N y Abu-Soud HM. Melatonin interferes with COVID-19 at several distinct ROS-related steps. *J Inorg Biochem.* 2021;223:111546. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2021.111546>

- Cardinali DP, Brown GM y Pandi-Perumal SR. Possible Application of Melatonin in Long COVID. *Biomolecules.* 2022;12(11):1646. <https://doi.org/10.3390/biom12111646>

- Chattree V, Singh K, Singh K, Goel A, Maity A y Lone A. A comprehensive review on modulation of SIRT1 signaling pathways in the immune system of COVID-19 patients by phytotherapeutic melatonin and epigallocatechin-3-gallate. *J Food Biochem.* 2022;46(12):e14259. <https://doi.org/10.1111/jfbc.14259>

- Chitimus DM, Popescu MR, Voiculescu SE, Panaitescu AM, Pavel B, Zagrean L y Zagrean AM. Melatonin's Impact on Antioxidative and Anti-Inflammatory Reprogramming in Homeostasis and Disease. *Biomolecules.* 2020;10(9):1211. <https://doi.org/10.3390/biom10091211>

- Chen J, Xia H, Zhang L, Zhang H, Wang D y Tao X. Protective effects of melatonin on sepsis-induced liver injury and dysregulation of gluconeogenesis in rats through activating SIRT1/STAT3 pathway. *Biomed Pharmacother.* 2019;117:109-50. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109150>

- Corrao S, Mallaci Bocchio R, Lo Monaco M, Natoli G, Cavezzi A, Troiani E, Argano C. Does Evidence Exist to Blunt Inflammatory Response by Nutraceutical Supplementation during COVID-19 Pandemic? An Overview of Systematic Reviews of Vitamin D, Vitamin C, Melatonin, and Zinc. *Nutrients.* 2021;13(4):1261. <https://doi.org/10.3390/nu13041261>

- Cross KM, Landis DM, Sehgal L y Payne JD. Melatonin for the Early Treatment of COVID-19: A Narrative Review of Current Evidence and Possible Efficacy. *Endocr Pract.* 2021;27(8):850-55. <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2021.06.001>

- Daryani, A., Montazeri, M., Pagheh, A. S., Sharif, M., Sarvi, S., Hosseinzadeh, A., Reiter, R. J., Hadighi, R., Joghataei, M. T., Ghaznavi, H. y Mehrzadi, S. The potential use of melatonin to treat protozoan parasitic infections: A review. *Biomed Pharma* 2018;97:948–57. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.11.007>

- Dai W, Huang H, Si L, Hu S, Zhou L, Xu L y Deng Y. Melatonin prevents sepsis-induced renal injury via the PINK1/Parkin1 signaling pathway. *Int J Mol Med.* 2019;44(4):1197-1204. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2019.4306>

- 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 y Zeng Z.

Melatonin attenuates sepsis-induced acute kidney injury by promoting mitophagy through SIRT3-mediated TFAM deacetylation. *Autophagy*. 2024;20(1):151-65.

<https://doi.org/10.1080/15548627.2023.2252265>

- Di W, Jin Z, Lei W, Liu Q, Yang W, Zhang S, Lu C, Xu X, Yang Y y Zhao H. Protection of melatonin treatment and combination with traditional antibiotics against septic myocardial injury. *Cell Mol Biol Lett*. 2023;28(1):35.

<https://doi.org/10.1186/s11658-022-00415-8>

- Doğanay S, Budak Ö, Toprak V, Erman G y Şahin A. Protective role of melatonin against testicular damage caused by polymicrobial sepsis in adult rats. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2022;28(6):723-9.

<https://doi.org/10.14744/tjtes.2021.90575>

- Duan J, Cheng M, Xu Y, Chen Y, Gao T, Gu Q y Yu W. Exogenous Melatonin Alleviates Skeletal Muscle Wasting by Regulating Hypothalamic Neuropeptides Expression in Endotoxemia Rats. *Neurochem Res*. 2022;47(4):885-96.

<https://doi.org/10.1007/s11064-021-03489-6>

- El-Missiry MA, El-Missiry ZMA y Othman AI. Melatonin is a potential adjuvant to improve clinical outcomes in individuals with obesity and diabetes with coexistence of Covid-19. *Eur J Pharmacol*.

2020;882:173329.

<https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173329>

- Farnoosh, G., Akbariqomi, M., Badri, T., Bagheri, M., Izadi, M., Saeedi-Boroujeni, A., Rezaie, E., Ghaleh, H. E. G., Aghamollaei, H., Fasihi-Ramandi, M., Hassanpour, K. y Alishiri, G. Efficacy of a Low Dose of Melatonin as an Adjunctive Therapy in Hospitalized Patients with COVID-19: A Randomized, Double-blind Clinical Trial. *Arch Med Res*. 2022;53(1):79–85.

<https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2021.06.006>

- Galley, H. F., Allen, L., Colin, P. J., Galt, S. P. y Webster, N. R. Dose assessment of melatonin in sepsis (DAMSEL2) study: Pharmacokinetics of two doses of oral melatonin in patients with sepsis. *J Pineal Res*. 2022;73(4):128-30.

<https://doi.org/10.1111/jpi.12830>

- Hasan, Z. T., Atrakji, D. M. Q. Y. M. A. A. y Mehuaideen, D. A. K. The Effect of Melatonin on Thrombosis, Sepsis and Mortality Rate in COVID-19 Patients. *Int Infect Dis* 2022;114:79–84.

<https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.10.012>

- Hazra S, Chaudhuri AG, Tiwary BK y Chakrabarti N. Matrix metalloproteinase 9 as a host protein target of chloroquine and melatonin for immunoregulation in COVID-19: A network-based meta-analysis. *Life Sci*. 2020;257:118096.

<https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118096>

- He F, Wu X, Zhang Q, Li Y, Ye Y, Li P, Chen S, Peng Y, Hardeland R y Xia Y. Bacteriostatic Potential of Melatonin: Therapeutic Standing and Mechanistic Insights. *Front Immunol.* 2021;12:683879.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.683879>

- Hosseinzadeh A, Bagherifard A, Koosha F, Amiri S, Karimi-Behnagh A, Reiter RJ y Mehrzadi S. Melatonin effect on platelets and coagulation: Implications for a prophylactic indication in COVID-19. *Life Sci.* 2022;307:120866.
<https://doi.org/10.1016/j.lfs.2022.120866>

- Hu B, Chen Z, Liang L, Zheng M, Chen X y Zeng Q. Melatonin Promotes Mitochondrial Biogenesis and Mitochondrial Degradation in Hepatocytes During Sepsis. *Altern Ther Health Med.* 2023;29(7):284-89.

- Kanova M, Kohout P. Tryptophan: A Unique Role in the Critically Ill. *Int J Mol Sci.* 2021;22(21):11714.
<https://doi.org/10.3390/ijms222111714>

- Kedarisetty CK, Samaga BL, Vidyasagar S y Venkataraman J. Oral melatonin improves the detection of parasitemia in malaria. *J Infect Dev Ctries.* 2020;14(11):1327-31.
<https://doi.org/10.3855/jidc.12518>

- Kleszczynski K, Slominski AT, Steinbrink K y Reiter RJ. Clinical Trials for Use of Melatonin to Fight against COVID-19 Are Urgently

Needed. *Nutrients.* 2020;12(9):2561.
<https://doi.org/10.3390/nu12092561>

- Kloc M, Ghobrial RM y Kubiak JZ. The Role of Genetic Sex and Mitochondria in Response to COVID-19 Infection. *Int Arch Allergy Immunol.* 2020;181(8):629-34.
<https://doi.org/10.1159/000508560>

- Lempesis IG, Georgakopoulou VE, Reiter RJ y Spandidos DA. A mid-pandemic night's dream: Melatonin, from harbinger of anti-inflammation to mitochondrial savior in acute and long COVID-19. *Int J Mol Med.* 2024;53(3):28.
<https://doi.org/10.3892/ijmm.2024.5352>

- Ling J, Yu S, Xiong F, Xu T y Li S. Melatonin Attenuates Sepsis-Induced Acute Lung Injury via Inhibiting Excessive Mitophagy. *Drug Des Devel Ther.* 2023;17:2775-86.
<https://doi.org/10.2147/dddt.s423264>

- Liu, R., Luo, X., Li, J., Lei, Y., Zeng, F., Huang, X., Lan, Y. y Yang, F. Melatonin: A window into the organ-protective effects of sepsis. *Biomed Pharma.* 2022;154:113556.
<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113556>

-Liu, Y., Wang, D., Li, T., Xu, L., Li, Z., Bai, X., Tang, M. y Wang, Y. Melatonin: A potential adjuvant therapy for septic myopathy. *Biomedpharma.* 2023;158:114209.
<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.114209>

- Loh D y Reiter RJ. Melatonin: Regulation of Viral Phase Separation and Epitranscriptomics in Post-Acute Sequelae of COVID-19. *Int J Mol Sci.* 2022;23(15):8122.

<https://doi.org/10.3390%2Fijms23158122>

- Mansilla-Roselló, A., Hernández-Magdalena, J., Domínguez-Bastante, M., Olmedo-Martín, C., Comino-Pardo, A., Escames, G. y Acuña-Castroviejo, D. 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.* 2023;74(2):e12845.

<https://doi.org/10.1111/jpi.12845>

- Martín Giménez VM, Inserra F, Tajer CD, Mariani J, Ferder L, Reiter RJ y Manucha W. Lungs as target of COVID-19 infection: Protective common molecular mechanisms of vitamin D and melatonin as a new potential synergistic treatment. *Life Sci.* 2020;254:117808.

<https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117808>

- Mehrzadi S, Karimi MY, Fatemi A, Reiter RJ y Hosseinzadeh A. SARS-CoV-2 and other coronaviruses negatively influence mitochondrial quality control: beneficial effects of melatonin. *Pharmacol Ther.* 2021;224:107825.

<https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2021.107825>

- 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. y Hoyos, C. M. Safety of higher doses of melatonin in adults: A systematic review and meta-analysis. *J Pineal Res.* 2022;72(2):e12782.

<https://doi.org/10.1111/jpi.12782>

- Minich DM, Henning M, Darley C, Fahoum M, Schuler CB y Frame J. Is Melatonin the "Next Vitamin D"? A Review of Emerging Science, Clinical Uses, Safety, and Dietary Supplements. *Nutrients.* 2022;14(19):3934.

<https://doi.org/10.3390/nu14193934>

- Mousavi, S. A., Heydari, K., Mehravaran, H., Saeedi, M., Alizadeh-Navaei, R., Hedayatizadeh-Omran, A. y Shamshirian, A. Melatonin effects on sleep quality and outcomes of COVID-19 patients: An open-label, randomized, controlled trial. *Med virol.* 2022;94(1):263–71.

<https://doi.org/10.1002/jmv.27312>

- Mubashshir M, Ahmad N, Negi T, Rawal R, Singhvi N, Khatoon H, Laxmi V, Dubey O, Sharma RB, Negi G y Ovais M. Therapeutic Benefits of Melatonin against COVID-19. *Neuroimmunomodulation.* 2023;30(1):196-205.

<https://doi.org/10.1159/000531550>

- Muñoz-Jurado A, Escribano BM, Caballero-Villarraso J, Galván A, Agüera E, Santamaría A y Túnez I. Melatonin and multiple sclerosis: antioxidant, anti-inflammatory and immunomodulator mechanism of action. *Inflammopharmacology*. 2022;30(5):1569-96.

<https://doi.org/10.1007/s10787-022-01011-0>

- Nair A. S. Perioperative melatonin in COVID-19 patients: benefits beyond sedation and analgesia. *Med Gas Res*. 2022;12(2):41–3.

<https://doi.org/10.4103/2045-9912.325990>

-Okeke ES, Ogugofor MO, Nkwoemeka NE, Nweze EJ y Okoye CO. Phytomelatonin: a potential phytotherapeutic intervention on COVID-19-exposed individuals. *Microbes Infect*. 2022;24(1):104886.

<https://doi.org/10.1016/j.micinf.2021.104886>

- Ortega-Peña M y González-Cuevas R. Familiar Dermatologic Drugs as Therapies for COVID-19. *Actas Dermosifiliogr*. 2021;112(2):118-26.

<https://doi.org/10.1016/j.ad.2020.09.004>

- Öztürk G, Akbulut KG t Güney Ş. Melatonin, aging, and COVID-19: Could melatonin be beneficial for COVID-19 treatment in the elderly? *Turk J Med Sci*. 2020;50(6):1504-12.

<https://doi.org/10.3906/sag-2005-356>

- Pavlyshyn, H., Sarapuk, I. y Kozak, K. The relationship of melatonin concentration in

preterm infants and adverse outcomes in the late neonatal period. *Biochem Med*. 2023;33(1):010706.

<https://doi.org/10.11613/BM.2023.010706>

- Pawlikowski M y Winczyk K. Endocrine and metabolic aspects of COVID-19. *Endokrynol Pol*. 2021;72(3):256-60.

<https://doi.org/10.5603/ep.a2021.0023>

- Pereira PHS y Garcia CRS. Melatonin action in Plasmodium infection: Searching for molecules that modulate the asexual cycle as a strategy to impair the parasite cycle. *J Pineal Res*. 2021;70(1):e12700.

<https://doi.org/10.1111/jpi.12700>

- Pérez-Torres I, Aisa-Álvarez A, Casarez-Alvarado S, Borrayo G, Márquez-Velasco R, Guarner-Lans V, Manzano-Pech L, Cruz-Soto R, Gonzalez-Marcos O, Fuentevilla-Álvarez G, Gamboa R, Saucedo-Orozco H, Franco-Granillo J y Soto ME. Impact of Treatment with Antioxidants as an Adjuvant to Standard Therapy in Patients with Septic Shock: Analysis of the Correlation between Cytokine Storm and Oxidative Stress and Therapeutic Effects. *Int J Mol Sci*. 2023;24(23):16610.

<https://doi.org/10.3390/ijms242316610>

- Reiter RJ, Sharma R, Simko F, Dominguez-Rodriguez A, Tesarik J, Neel RL, Slominski AT, Kleszczynski K, Martín-Giménez VM, Manucha W, Cardinali DP. Melatonin: highlighting its use as a potential treatment

for SARS-CoV-2 infection. Cell Mol Life Sci. 2022;79(3):143.

<https://doi.org/10.1007/s00018-021-04102-3>

- Romero A, Ramos E, López-Muñoz F, Gil-Martín E, Escames G y Reiter RJ. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Its Neuroinvasive Capacity: Is It Time for Melatonin? Cell Mol Neurobiol. 2022;42(3):489-500.

<https://doi.org/10.1007/s10571-020-00938-8>

- Rommasi F, Nasiri MJ y Mirsaeidi M. Immunomodulatory agents for COVID-19 treatment: possible mechanism of action and immunopathology features. Mol Cell Biochem. 2022;477(3):711-26.

<https://doi.org/10.1007/s11010-021-04325-9>

- Sehirli AO, Sayiner S y Serakinci N. Role of melatonin in the treatment of COVID-19; as an adjuvant through cluster differentiation 147 (CD147). Mol Biol Rep. 2020;47(10):8229-33.

<https://doi.org/10.1007/s11033-020-05830-8>

- Simko F y Reiter RJ. Is melatonin deficiency a unifying pathomechanism of high risk patients with COVID-19? Life Sci. 2020;256:117902.

<https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117902>

- Singh MK, Dias BKM y Garcia CRS. Role of Melatonin in the Synchronization of Asexual Forms in the Parasite Plasmodium

falciparum. Biomolecules. 2020;10(9):1243.

<https://doi.org/10.3390/biom10091243>

- Supinski GS, Schroder EA y Callahan LA. Mitochondria and Critical Illness. Chest. 2020;157(2):310-22.

<https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.08.2182>

- Taha AM, Mahmoud AM, Ghonaim MM, Kamran A, AlSamhori JF, AlBarakat MM, Shrestha AB, Jaiswal V y Reiter RJ. Melatonin as a potential treatment for septic cardiomyopathy. Biomed Pharmacother. 2023;166:115305.

<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.115305>

- Taher A, Shokoohmand F, Abdoli E, Mohammadi Y y Mehrpooya M. A pilot study on the melatonin treatment in patients with early septic shock: results of a single-center randomized controlled trial. Ir J Med Sci. 2022;191(4):1913-24.

<https://doi.org/10.1007/s11845-021-02758-1>

- Tan DX y Hardeland R. Targeting Host Defense System and Rescuing Compromised Mitochondria to Increase Tolerance against Pathogens by Melatonin May Impact Outcome of Deadly Virus Infection Pertinent to COVID-19. Molecules. 2020;25(19):4410.

<https://doi.org/10.3390/molecules25194410>

- Tan DX y Reiter RJ. Mechanisms and clinical evidence to support melatonin's use in severe COVID-19 patients to lower

mortality. Life Sci. 2022;294:120368.

<https://doi.org/10.1016/j.lfs.2022.120368>

- Wichniak A, Kania A, Siemiński M y Cubala WJ. Melatonin as a Potential Adjuvant Treatment for COVID-19 beyond Sleep Disorders. Int J Mol Sci. 2021;22(16):8623.

<https://doi.org/10.3390/ijms22168623>

- Yiang GT, Wu CC, Lu CL, Hu WC, Tsai YJ, Huang YM, Su WL, Lu KC. Endoplasmic Reticulum Stress in Elderly Patients with COVID-19: Potential of Melatonin Treatment. Viruses. 2023;15(1):156.

<https://doi.org/10.3390%2Fv15010156>

- Xu L, Zhang W, Kwak M, Zhang L, Lee PCW y Jin JO. Protective Effect of Melatonin Against Polymicrobial Sepsis Is Mediated by the Anti-bacterial Effect of Neutrophils. Front Immunol. 2019;10:1371.

<https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01371>

- Xu S, Li L, Wu J, An S, Fang H, Han Y, Huang Q, Chen Z y Zeng Z. Melatonin Attenuates Sepsis-Induced Small-Intestine Injury by Upregulating SIRT3-Mediated Oxidative-Stress Inhibition, Mitochondrial Protection, and Autophagy Induction. Front Immunol. 2021;12:625627.

<https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.625627>

- Zhang R, Wang X, Ni L, Di X, Ma B, Niu S, Liu C y Reiter RJ. COVID-19: Melatonin as a potential adjuvant treatment. Life Sci.

2020;250:117583.

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

- Zhong J, Tan Y, Lu J, Liu J, Xiao X, Zhu P, Chen S, Zheng S, Chen Y, Hu Y y Guo Z. Therapeutic contribution of melatonin to the treatment of septic cardiomyopathy: A novel mechanism linking Ripk3-modified mitochondrial performance and endoplasmic reticulum function. Redox Biol. 2019;26:101287.

<https://doi.org/10.1016/j.redox.2019.101287>