

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7563541/>

Biomoléculas. 2020 Sep; 10(9): 1211.

Publicado en línea 2020 Ago 20. doi:

PMCID:

PMID: [32825327](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32825327/)

Impacto de la melatonina en la reprogramación antioxidante y antiinflamatoria en la Homeostasis y la enfermedad

[Diana Maria Chitimus](#),^{1, †} [Mihaela Roxana Popescu](#),^{2, †} [Suzana Elena Voiculescu](#),¹ [Anca Maria Panaitescu](#),³ [Bogdan Pavel](#),¹ [Leon Zagrean](#),¹ y [Ana-Maria Zagrean](#)^{*}

[Autor Notas del artículo](#) [Información de Derechos y Licencia](#) [PMC Descarga de responsabilidad](#)

[Ir a:](#)

Resumen

Existe un consenso creciente de que las propiedades antioxidantes y antiinflamatorias de la melatonina son de gran importancia para preservar las funciones corporales y la homeostasis, con gran impacto en el período periparto y la vida adulta. La melatonina promueve la adaptación a través de la allostasis y destaca como una molécula endógena, dietética y terapéutica con importantes beneficios para la salud. Los efectos antiinflamatorios y antioxidantes de la melatonina se entrelazan y se ejercen a lo largo del embarazo y más tarde durante el desarrollo y el envejecimiento. La suplementación con melatonina durante el embarazo puede reducir el daño oxidativo inducido por la isquemia en el cerebro fetal, aumentar la supervivencia de la descendencia en estados inflamatorios y reducir la presión arterial en la descendencia adulta. En la edad adulta, las alteraciones en la producción de melatonina impactan negativamente la progresión de los factores de riesgo cardiovascular y promueven enfermedades cardiovasculares y neurodegenerativas. Los efectos cardiovasculares más estudiados de la melatonina están vinculados a hipertensión y a la lesión por isquemia/reperfusión miocárdica, mientras que las más prometedoras están vinculadas a la recuperación del control de los componentes del síndrome metabólico. Además, podría haber un papel emergente para la melatonina como adyuvante en el tratamiento de la enfermedad coronavirus 2019 (COVID 19). La presente revisión resume y comenta datos importantes sobre los roles ejercidos por la melatonina en homeostasis y patologías relacionadas con el estrés oxidativo y la inflamación.

Palabras clave:

[Ir a:](#)

1. Introducción

La melatonina es una hormona pineal producida y liberada en relación con el ritmo circadiano, al tiempo que se sintetiza en tejidos extrapineales, como corazón, hígado, placenta, piel, riñón, intestina, etc. [1,22,3,44]. Melatonin es un importante regulador de los procesos fisiológicos y un guardián del equilibrio homeostático. Su nivel varía durante el día de 5 a 200 pg/mL [5].

La melatonina tiene efectos *antioxidantes* ejercidos a través de mecanismos directos e indirectos que hacen de esta molécula multitarea inigualable un protector endógeno contra los radicales libres altamente tóxicos derivados del oxígeno y el nitrógeno. Los principales mecanismos de acción atribuidos a la melatonina son la estimulación de zorrillos radicales libres, la estimulación antioxidante endógena y la mejora de la eficiencia de otros antioxidantes. La particularidad de la melatonina es que junto con sus metabolitos, que actúan como antioxidantes, crea una cascada antioxidante que produce productos de carroña radical [6], limitando el daño oxidativo a través de una variedad de mecanismos [7,88]. Así, la propiedad quencher radical de melatonina contra el radical hidroxilo (OH) es superior al de glutatión, mientras que su acción contra el radical peroxil (ROO) implica una transferencia de electrones,

transferencia de átomos de hidrógeno o formación radical de aducto [88,9]. Además de reducir la cantidad de radicales libres, la melatonina también puede interactuar con oxidantes no radicales como peróxido de hidrógeno (H_2O_2), oxígeno mononómico (1O_2) y peroxinitrito (HNOO) [6,10]. La melatonina es eficaz para inhibir la oxidación inducida por el metal, ya que se informó de cobre, un metal generador redox, pero también quelate hierro, plomo, zinc y aluminio [8].

Junto con sus propiedades desgarradoras radicales libres, la melatonina protege la mitocondria contra el estrés oxidativo al influir en el potencial de membrana mitocondrial, facilitando así la transferencia electrónica de procesos antioxidantes dentro de la célula [11]. Los papeles de melatonina dentro de las mitocondrias se ejctúan en la Figura 1.

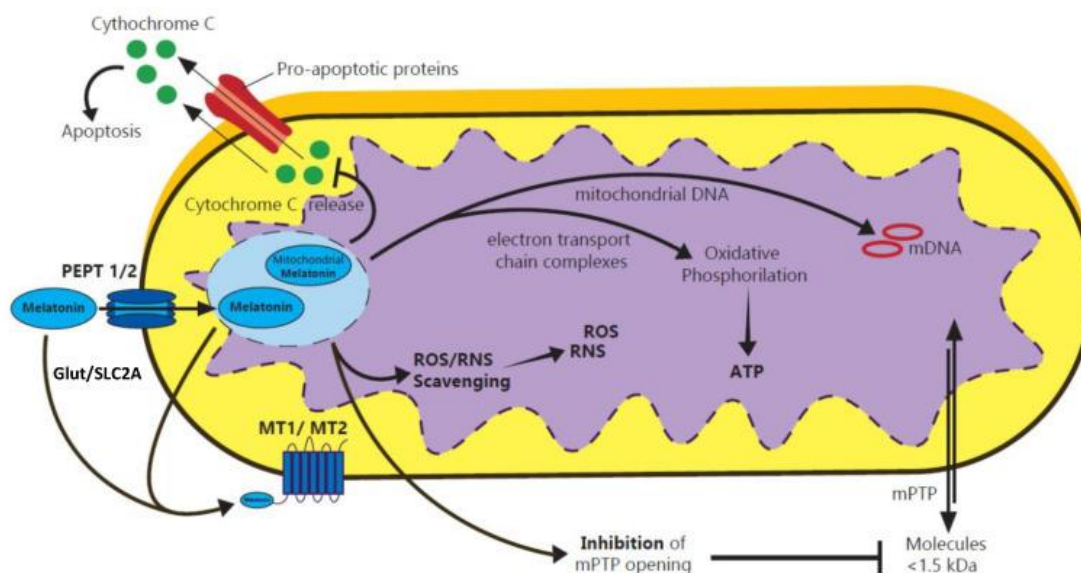


Figura 1

Los papeles de melatonina dentro de las mitocondrias. La melatonina se transporta a mitocondrias a través de PEPT1/2 transportistas de oligopéptidos y Glut/SLC2A, pero también se sintetiza dentro de mitocondria [12,13]. La melatonina reduce la formación de radicales libres y protege la síntesis de ATP a nivel mitocondrial. Espere especies reactivas de oxígeno libre (ROS) y nitrógeno (RNS), al prevenir la apoptosis mitocondrial y la interrupción de la cadena de transporte de electrones. La melatonina interactúa con los receptores de melatonina MT1 y MT2, inhibe la síntesis de proteínas pro-apoptosis, y la posterior fuga de citocromado C a nivel de la membrana. También protege el ADN mitocondrial y previene la apertura del poro de transición de permeabilidad mitocondrial (mPTP) [13].

La melatonina funciona a través de procesos antioxidantes independientes de los receptores y dependientes de los receptores. A través de sus acciones mediadas por receptores, la melatonina inhibe enzimas pro-oxidantes como la xantina oxidasa o mejora la actividad de la superóxido dismutasa (SOD), la glutatión peroxidasa y la catalasa [12,13].

La creciente evidencia apoya el papel *antiinflamatorio* de la melatonina, tanto en los procesos de inflamación aguda como crónica. Sin embargo, la mayoría de los datos se obtienen de estudios experimentales in vitro e in vivo, mientras que los estudios clínicos han demostrado resultados inconsistentes [14]. La administración de melatonina exógena en estudios con animales, antes de afecciones agudas, ha mostrado una disminución de la respuesta inflamatoria, una reducción de citocinas proinflamatorias, interleukine-1 (IL-1) y factor de necrosis tumoral (TNF) y un aumento de los niveles de citoquina antiinflamatorio IL-4 en séro [15,16]. Además, la melatonina inhibe la expresión de la ciclooxigenasa (COX) y la sintasa de óxido nítrico inducible (iNOS), al tiempo que reduce la producción de altas concentraciones de prostanoïdes y leucotrienes, así como otros mediadores del proceso inflamatorio, como quimioquinas y moléculas de adhesión [17,18].

La melatonina también ejerce un efecto *antiapoptótico* que depende de su capacidad para optimizar la función mitocondrial, a través de mecanismos antioxidantes. Algunos de los efectos antiapoptóticos de la melatonina se asocian con un aumento del factor antiapoptótico Bcl2, y una disminución de los factores pro-apoptóticos Bax y p53 [19,20,21]. Sin embargo, se observó un efecto antiangiogénico y *pro-apoptótico* a través del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), el factor 22 inducido por hipoxia 1 α (HIF1), los transductores de Janus quinase 2/signal y activadores de la transcripción 3 (JAK/STAT3) en el carcinoma hepático [22]. Parece que la melatonina inclina las escalas del equilibrio pro/anti-apoptótico según las necesidades locales, con el fin de mantener homeostasis.

La melatonina ha demostrado tener efectos *pleiotrópicos* en numerosos estudios de neurología, endocrinología, cardiología, medicina fetal y oncología [20,23]. Además, su efecto protector y alostático se extiende por muchos órganos y sistemas (Figura 2).

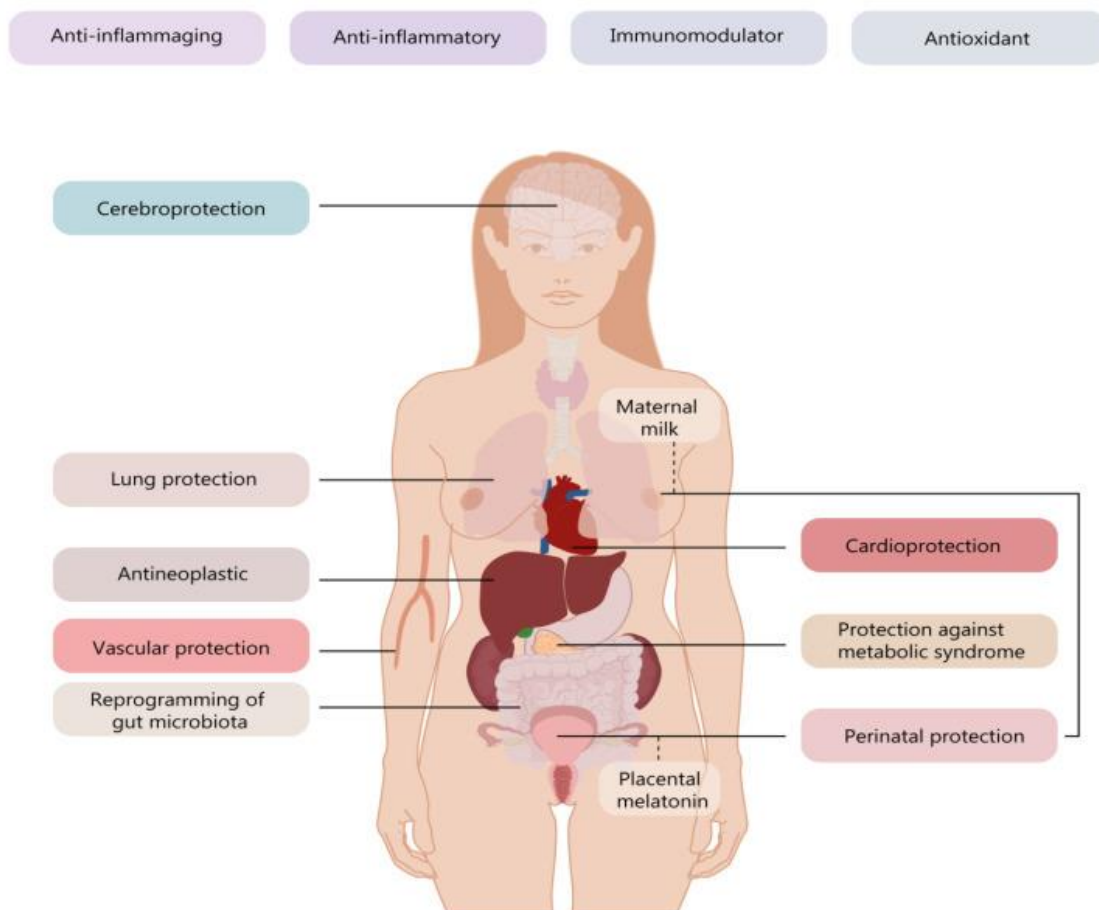


Figura 2

Los efectos generalizados de la melatonina a nivel de órgano y sistema.

La carga alostática implica la incapacidad de los sistemas de carrocería para adaptarse y cooperar eficazmente para descartar el efecto de los estresantes externos. La cronodisrupción y la privación del sueño elevan la carga alostática al alterar los ritmos biológicos de las hormonas.

Melatonina juega un papel importante en el establecimiento de la homeostasis cronobiológica continua, como revela la carga aumentada de allostasis en los patrones disruptivos circadianos. Hunter et al. describieron una reducción del 33,8% en la producción de melatonina en los trabajadores de turno nocturno de más de 24 h. Aunque no hay una conexión clara entre el aumento de la incidencia del cáncer, la mortalidad general, la cronodisrupción y la supresión de melatonina, múltiples estudios reportados un aumento significativo en el cáncer de mama u ovario en los trabajadores nocturnos. Además, los trabajadores 24 de turno muestran una adaptación lenta durante la semana siguiente y tienen una

concentración de sangre de melatonina nocturna más baja [24]. Esto podría explicar por qué la insuficiente producción de melatonina favorece una sobrecarga de estrés y/o manejo ineficiente de los recursos corporales.

Como la melatonina tiene una semivida bastante corta (0,57o 0,767 h), la necesidad de sustancias de actuación más larga ha impulsado la síntesis de análogos como ramelteón, piromelatina, agomelatina y tasimelteon. Ramelteon tiene una vida media de 1,5o2 h, con un metabolito con una semivida aún más larga (2o5 h) [25](#)[25]. Ramelteon tiene una mayor afinidad para los receptores de melatonina (3-16 veces que melatonina) y se recomienda en 8 mg de dosis para insomnio de inicio, disminución de la latencia del sueño y aumento de la duración del sueño. La agomelatina y el tasimelteon alcanzan los niveles máximos después de 1o2 h y 0,5o3 h, respectivamente [25](#)[25]. La agomelatina está indicada en el tratamiento de los trastornos del sueño asociados al trastorno depresivo mayor. Su dosis es de 25 mg y tiene una buena absorción oral (80%). Tasimelteon está indicado en un trastorno de sueño-vigilia no 24 h, en una dosis de 20 mg [\[26,27\]](#).

Con respecto a la administración de melatonina exógena y sus efectos secundarios, al día, sólo unos pocos estudios se centraron en investigar posibles reacciones adversas como sus objetivos principales. Andersen et al. sumieron en su análisis la seguridad de la administración de melatonina en humanos, tanto en bebés como en adultos. Los efectos secundarios más frecuentes [28](#)notificados a lo largo de la literatura fueron mareos, dolor de cabeza, náuseas y somnolencia, mientras que la administración a largo plazo registró pocas reacciones adversas [\[28\]](#).

Además de los atributos mencionados anteriormente, la melatonina está íntimamente ligada a la reproducción y su papel más prominente es mediar los efectos reproductivos en mamíferos que se reproducen estacionalmente. En humanos, la melatonina influye en la reproducción como sugiere la distribución generalizada de sus receptores en órganos y sistemas reproductivos. La melatonina modula la producción y función de las gonadotropinas humanas y hormonas esteroides y se considera que influye en el inicio de la pubertad, maduración sexual, génesis y ovulación folicular, embarazo y menopausia [29](#)[29]. Al final del embarazo, la concentración de melatonina aumenta constantemente hacia el último trimestre, volviendo a los valores normales después del parto [\[30,31\]](#). El embrión y los receptores expresos de feto para la melatonina desde las primeras etapas del embarazo sugiriendo que la melatonina juega un papel crucial en el desarrollo normal durante la vida intrauterina.

En las primeras etapas del desarrollo embrionario, el ADN sufre cambios dinámicos a través de la demetilación activa y pasiva y la metilación de novo [3233](#)[32,33], crucial para la fertilización, el desarrollo y la diferenciación tisular [34](#)[34]. La enzima limitante de la tasa para la producción de melatonina, araltilamina *N*-acetiltransferasa (*Aanat*), identificada principalmente a nivel mitocondrial, se vinculó a la desmetilación del ADN. Así, *Aanat* derribo inhibió la expresión de la metilcitosina dioxigenasa 2 (TET2) de *Aanat* inhibió la expresión de la metilocidad de [35](#)los diez y once de la translocización (TET2) en la expresión y desmetilación del ADN en el blastocisto, alterando severamente el desarrollo embrionario y la diferenciación celular [\[35\]](#). Estos efectos fueron contrarrestados por la suplementación [36](#)con melatonina [\[36\]](#).

La melatonina también fue explorada como una molécula neuroprotectora en condiciones isquémicas, como el accidente cerebrovascular, por sus acciones antioxidantes y antiinflamatorias. Varios estudios sobre modelos animales mostraron que la terapia con melatonina disminuye la toxicidad inducida por el aumento desencaño de glutamato en la isquemia cerebral focal [\[37\]](#), aumenta la tasa [38](#)de supervivencia y reduce la neurodegeneración y la pérdida neuronal post-isquémica [\[38\]](#). La eficacia de la melatonina para mejorar la viabilidad neuronal no sólo después [39](#)de una lesión aguda, sino también como agente terapéutico a largo plazo, otorga su posición como un neuroprotector prometedor [\[39\]](#).

Dada su alta producción en la mitocondria neuronal, la melatonina es capaz de interferir con la disfunción neuronal en las primeras etapas de la neurodegeneración [\[40\]](#). La senescencia celular es acelerada por radicales libres como especies de oxígeno reactivo (ROS) y nitrógeno (RNS), que avalan la activación de caspasa, la liberación c de citocromo de las mitocondrias y el control del ciclo de proteínas p53 [\[41,42\]](#) ([Figura 1](#)). La melatonina muestra neuroprotección disminuyendo la liberación y activación de caspasía citocromo por la disminución, y reduciendo la activación de citocinas proinflamatorias y por lo tanto, neurodegeneración [\[43\]](#). Además, la melatonina reduce la tasa de mortalidad celular y la disfunción

mitocondrial a través del regulador de información silenciosa 1 (SIRT1) vía de señalización en lesiones isquémicas cerebrales, de una manera similar a la que lo hace en la lesión miocárdica [44].

La capacidad de la melatonina para prevenir la muerte neuronal inducida por el kainate, un agonista del receptor de glutamato, apoya su actividad anti-excitotóxica [45]. La excitotoxicidad es uno de los mecanismos fisiológicos más importantes en la herida cerebral de isquemia/reperfusión (I/R). Las reacciones posteriores a la lesión cerebral I/R están interconseguidas y a menudo consisten en alteración de la homeostasis de calcio, una acumulación de radicales libres reactivos y activación de agentes proinflamatorios [46]. Con respecto a los diseños experimentales in vitro, se demostró que la melatonina contrarresta los efectos destructivos de la hipoxia seguida de la reperfusión en cultivos primarios de neuronas corticales ratas [47].

En la [Tabla 1](#) se presenta una visión general de los mecanismos de acción y efectos protectores de melatonina.

Cuadro 1

Panorama general de los mecanismos de acción y los efectos protectores de la melatonina.

	Mecanismo	Efecto	Tipo de estudio
	Mejora la función mitocondrial, reduce el estrés oxidativo mitocondrial [48]	Promue el desarrollo embrionario	In vivo
	Función de los genes TET 36 [36]	Regulación de los niveles de metilación del ADN genómico	In vitro
	Contraacta los efectos del derribado de <i>Aanat</i> 33 [33]	Protege la fecundación y diferenciación de tejidos	In vitro
	Horno directo de grupos hidroxilo y especies reactivas de nitrógeno [49]	Destoxificación de aniones de superóxido	In vitro
	Compos contenciosos mitocondriales I y IV 50 [50]	Protege la síntesis de ATP	In vitro
Salud materna y fetal	51 Previene la apertura patológica de mPTP [51]	Protege ADN mitocondrial	In vitro
	Inhíbe moléculas antiinflamatorias, como 8-isoprostanes 52 [52]	Reduce la inflamación hipóxic-isquémica	In vivo
	Inhipara la liberación de Cytochrome C 53 [53]	Antiapoptotico	In vitro
	Aumenta la producción de moléculas de Bax y Bad pro-apoptosis 54 [54]	Antiapoptotico Prevención de la alteración del ADN	In vitro
	Mejora los niveles de glutatión de peroxidasa 55 [55]	Antioxidante	In vitro
	No conocido 56 [56]	Aumenta la supervivencia de la descendencia en un modelo de inflamación inducida por	In vivo

	Mecanismo	Efecto	Tipo de estudio	
		lipopolisacáridos		
	No conocido [57]	Previene el retraso en el crecimiento intrauterino asociado a la exposición continua a la luz durante el embarazo	In vivo	
	Aumenta los niveles de NO y SOD [58][58]	Beneficiario de la encefalopatía hipóxic-isquémica del recién nacido	In vivo	
		Inmediata Intermedio Final		
	Inhibir la apertura de MPTP [59,60]	Disminuir la apoptosis	Disminuir la muerte celular	In vitro
	Inhibir la liberación de Cyt C [61][61]	Disminuir la apoptosis	Disminuir la muerte celular	In vitro
	Activa JAK/STAT3 [62][62]	Disminuyen la actividad de Bcl	Bax, Disminuir la apoptosis	In vitro
	Mejora el TAC [60,61]	Aumenta la capacidad antioxidante endógena	Parar la cardioplipina peroxidación	Prevenir/reducir el miocardio IRI
Cardiovascular	Mejora la manipulación del calcio [63][63]	La modulación de la calmodulina de Ca^{2+}	Disminuir la muerte celular, reducir la apoptosis	In vivo
	Nrf 2 [64,65]	Transactivar HO-1	Disminución de la inflamación y oxidación	In vivo
	inhibición de iNOS [66,67]	Niveles de NO más bajos	Disminute el estrés oxidativo	In vivo In vitro
	Inhibe liberación de citoquina inflamatoria [67]	Disminución de TNF- α , IL-1, IL-6	Disminueta inflamación	In vitro
	Estimula cickines antiinflamatorios [68]	Aumento de IL-10	Disminueta inflamación	In vivo
	Mantene los niveles de parvalbúmina e hipocalcina [37]	Previene la muerte neuronal en isquemia cerebral		In vivo In vitro
	Disminuciones de formación peroxinitrita [38][38]	NO, Reduce la hiperactividad neurodegeneración cerebral y PARS y edema cerebral	vinculada a la inducida por la isquemia y la reperfusión;	In vivo In vitro
Neuroinflamación	Activación de la señalización SIRT1 [44]	Volumen de infarto cerebral, aumento de las puntuaciones en IRI	reducido, menor edema neuroológicas	In vivo In vitro
	Evita la acumulación de radicales libres [47]	Contraacta los efectos de hipoxia/reperfusión	destrutivos de NMDA o	In vitro
	Disminución inflamatorio	pro-Atenúa neuroinflamación en el cerebro envejecido		In vivo In vitro

	Mecanismo	Efecto	Tipo de estudio
Respiratorio	citocinas IL-1, IL-6 y TNF-en PFC 69 [69]		
	Suprime el inflammasome NLRP3 70 [70]	Proteger contra la lesión pulmonar inducida por la radiación	In vivo In vitro
	Disminuye el edema pulmonar y reduce la activación de NF-B, realzar la secreción de IL-10 71 [71]	Evita una lesión pulmonar inducida por volumen	In vivo In vitro
	Reglamento de Sirtuin-1 172	Diminiza actividad TGF- α 1, apoptosis y estrés endoplasmico retículo	In vivo In vitro

[Abrir en una ventana separada](#)

AANAT: aralcilomina *N*-acetiltransferasa; Cyt C: citocromo C; ADN: deoxirribonucleico; IRI: lesión por reperfusión de isquemia; JAK/STAT3: Janus kinase 2/ transductores de señalización y activadores de transcripción 3; iNOS: inducible óxido nítrico sintasa; HO-1: heme oxygenase-1; IRI: lesión de isquemia-reperfusión; mPTP: transpotencia mitocondrial transilusión; pore de permeable mitocondrial; poreNO: óxido nítrico; NF- κ B: factor nuclear kappa potenciador de la cadena ligera activado NLRP3: Receptor similar a NOD proteína 3 Nrf 2: factor ericordia de factor 2 relacionado con el factor 2; PARS: poli (ADP-Ribose) synthetase (PARS); SIRT1: Regulador de información silenciosa 1; SOD: superóxido dismutase; TAC: capacidad antioxidante total; TET = ten-ontración; PFC: cortex prefrontal.

Como molécula endógena y terapéutica, la melatonina ejerce omnipresentemente importantes beneficios para la salud humana. La presente revisión resume datos significativos y nuevos sobre los papeles desempeñados por la melatonina en homeostasis, desarrollo y en patologías relacionadas con el estrés oxidativo, que favorecen la sobrecarga alostática. Elegimos incluir algunos de los temas de mayor impacto en la materia, a saber, los efectos de la melatonina en la salud materno-fetal, enfermedades cardiovasculares, patologías relacionadas con la neuroinflamación como trastornos neurológicos degenerativos, y dificultad respiratoria causada por la infección SARS-CoV-2.

[Ir a:](#)

2. Melatonina Participa en la salud materna y fetal

El papel de la melatonina en el embarazo se ha estudiado extensamente últimamente y la creciente comprensión ha estado disponible de sus funciones fisiológicas y su potencial uso terapéutico para mejorar los resultados maternos y neonatales. La melatonina se considera ahora una molécula clave de señalización entre la madre y el feto y un nuevo candidato potencial en la prevención de complicaciones tales como la preeclampsia materna o la encefalopatía neonatal [73](#)[73].

La suplementación exógena de melatonina durante el embarazo podría ser beneficiosa tanto para la madre como para el feto, principalmente, sino no sólo debido a las propiedades antioxidantes de melatonina [74](#)[74].

2.1. 2.1. Melatonina en la señalización materno-fetal

Durante el embarazo, todos los órganos y sistemas maternos sostienen cambios importantes para apoyar el desarrollo adecuado del feto, en una interacción continua entre los sistemas materno y fetal que promueve el desarrollo normal.

La glándula pineal también sufre cambios estructurales y funcionales. Los niveles séricos de melatonina aumentan en el segundo y tercer trimestre, elige a plazo y se niegan a la normalidad inmediatamente postparto [75](#)[75]. El patrón de producción nocturno específico para la melatonina se mantiene durante el embarazo y la lactancia normales [30](#)[30]. La placenta contribuye a la producción de melatonina pero de

manera no rítmica [76](#)[76]. La melatonina placentar actúa predominantemente de una moda autocrina y paracrina [50](#)[50]. Debido a su estructura lipofílica, la melatonina se transfiere fácilmente a través de la placenta a la circulación fetal [77](#)[77]. El feto se apoya en la melatonina transferida de la madre desde su glándula pineal, aunque presente en la gestación tardía, comienza a funcionar sólo después de 3 meses y cinco meses después de [la](#) maternidad [sin](#) lugar [a](#) [78](#)[78]. Los tejidos fetales presentan receptores de melatonina, de ahí que se espere que la melatonina materna esté involucrada en el crecimiento y desarrollo fetal [79](#)[79]. En particular, el cerebro fetal muestra receptores de melatonina en múltiples áreas, por lo que la melatonina materna puede desempeñar un papel en las primeras etapas del neurodesarrollo fetal [].

La evidencia reciente sugiere que el ritmo circadiano del feto y el relevo recién nacido en la programación impreso por los ritmos circadianos maternos. La melatonina materna se considera una molécula clave para la señalización materno-fetal del ritmo circadiano, ya que cruza fácilmente la placenta y los niveles en la sangre materna se reflejan en la circulación fetal, la madre parece ser la única fuente y el feto presenta receptores en áreas relevantes. Los sistemas generadores circadianos en el feto, particularmente el núcleo supraquiasmático, se consideran bajo la influencia de la melatonina derivada materna [76](#)[76]. Las perturbaciones en el sistema circadiano fetal pueden desencadenar consecuencias a largo plazo. La interferencia con la luz normal/ciclo oscuro en el embarazo tardente o durante el período perinatal puede tener efectos perjudiciales en el comportamiento y las funciones metabólicas de la descendencia, posiblemente contribuyendo a condiciones como síndrome metabólico, obesidad, trastorno de déficit de hiperactividad de la atención o trastornos del espectro autista [81,82,83,84](#)].

La melatonina se excreta en la leche humana temprano después del parto, especialmente por la noche, para compensar la falta de melatonina neonato, ya que la melatonina suba la producción rítmica sostenida sólo después de varios meses o incluso más tarde en bebés prematuros [85,86](#)].

2.2. Melatonina para la prevención de las complicaciones del embarazo materna

Las alteraciones en la producción normal de melatonina se han estudiado como un posible contribuyente a los resultados adversos del embarazo. Una reciente revisión sistemática y metaanálisis de Cai et al. [mostró](#) que las mujeres embarazadas que trabajan turnos rotativos y nocturnos, en comparación con las que trabajan sólo durante el día, tienen un mayor riesgo de parto prematuro (PTB), el parto de un bebé de edad pequeño para la gestación, el desarrollo de preeclampsia (PE) o hipertensión gestacional [87](#)]. Una posible explicación para estos hallazgos podría ser que la reducción de la secreción de melatonina como consecuencia de la perturbación repetida del ritmo circadiano y la exposición a la luz en los trabajadores nocturnos podría interferir con la hormona materna y fetal homeostasis, la implantación placentaria y el crecimiento fetal [55,55,88](#)]. Un estudio reciente sobre ratones donde se utilizó un modelo de inflamación materna inducida para imitar el entorno clínico del parto prematuro, [mostró](#) que en las madres pretratadas con melatonina, hubo menos partos prematuros y menos casos de lesiones cerebrales perinatales en las crías [89](#)]. Los autores propusieron que, debido a que la melatonina se considera generalmente segura en el embarazo, se debe iniciar un estudio que probara su efecto para la prevención del PTB en humanos. El parto prematuro (entrega del bebé antes de las 37 semanas de gestación) es el gran problema sin resolver de la obstetricia moderna. complica alrededor del 7% de todos los embarazos en los países industrializados y su incidencia se ha mantenido igual en los últimos 30 años, a pesar [56](#)de que la atención obstétrica ha mejorado considerablemente [56](#)]. Mientras que los resultados de los bebés nacidos prematuros están mejorando debido a los avances científicos y técnicos en el campo de la neonatología, las estrategias preventivas y terapéuticas para las madres deben buscarse continuamente. Las propiedades antiinflamatorias y antioxidantes de la melatonina están bien reconocidas, y la evidencia de estudios de investigación fundamentales es lo suficientemente alentador como para considerar probar melatonina en un ensayo controlado aleatorizado (RCT) en la prevención de la PTB en humanos. Este tipo/tipo de ensayo tendría que incluir alrededor de 1400 embarazos de soltero tratados con melatonina o placebo para una reducción hipotética con un 50% en la incidencia de PTB (del 7% al 3,5%), con una potencia de 0,8 y alfa de 0,05. Otras cuestiones tendrían en cuenta el momento y la duración del tratamiento con melatonina (administración prenatal, durante el primer trimestre o más tarde en el embarazo), la dosis, la población específica (grupos de bajo versus de alto riesgo) y la ruta de administración. La suplementación con melatonina se considera generalmente segura en los seres humanos. Cuando se administra a una dosis alta por vía intravenosa, no induce somnolencia o sedación ni ningún otro acontecimiento adverso. Incluso con la administración a largo plazo, no se han notificado efectos adversos asociados [54,57](#)]. A partir de estudios con animales embarazadas expuestos a varias dosis de melatonina, no se han notificado efectos secundarios relacionados con el tratamiento [90](#)]. Aunque los datos de los estudios en humanos son

limitados, la melatonina parece tener un buen perfil de seguridad en el embarazo humano, sin efectos teratogénicos notificados [91].

Los niveles de melatonina se alteran en mujeres con placentas de funcionamiento anormal en preeclampsia y restricción del crecimiento fetal (FGR). La preeclampsia se caracteriza por hipertensión de inicio reciente después de 20 semanas de gestación en asociación con disfunción del end-organ materno y es una condición específica para el embarazo humano con la única cura siendo el parto del feto con la placenta. Es una de las principales causas de mortalidad y morbilidad materna, muerte fetal y un importante contribuyente a la morbilidad neonatal debido a su necesidad de parto prematuro iatrogio. La patogénesis de la preeclampsia es probable que involucre a la madre, el feto y la placenta. En PE, hay placentación defectuosa del embarazo temprano, perfusión sanguínea reducida en la placenta, hipoxia y altos niveles de estrés oxidativo, con la liberación de factores derivados de trofoblast (por ejemplo, endoglin soluble sFlt-1, que entran en la circulación materna y causan disfunción endotelial generalizada y una respuesta inflamatoria exagerada [92]. Para el feto, esto conduce a la restricción del crecimiento, impidiendo el desarrollo a todo su potencial genético. Los niveles séricos de melatonina y distribución placentaria de sus receptores se reducen significativamente en mujeres embarazadas con preeclampsia o fetos restringidos al crecimiento [30,93]. Como un potente antioxidante y carroñero libre-radical seguro para ser utilizado durante el embarazo, la melatonina es un medicamento candidato para la prevención y el tratamiento de PE y FGR. En un modelo de explante de colúgina/xantina oxidasa (X/XO), se demostró que la melatonina reduce el estrés oxidativo y potencia los marcadores antioxidantes, pero no afectó la producción de explantes de factores antiangiogénicos (por ejemplo, sFlt, endoglin soluble) [94]. En un modelo que utiliza cultivos celulares trofoblast primarios, la melatonina aumentó la expresión de enzimas antioxidantes y redujo la producción de sFlt-1 [95]. En un ensayo clínico, 20 mujeres embarazadas diagnosticadas con PE temprana (a principios del tercer trimestre) recibieron 10 mg de melatonina tres veces al día de una mediana de edad gestacional de 28 semanas hasta que se requirió el parto para las indicaciones fetales o maternas. En comparación con los controles históricos coincidentes, los tratados con melatonina, tuvieron una prolongación del embarazo de 6 días y una reducción de las dosis de medicación antihipertensiva [96]. Si bien estos efectos son alentadores, se necesitan ensayos más alentadores, más extensos, bien diseñados, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo para probar la melatonina para el tratamiento de PE. Otro enfoque para reducir la incidencia de PE, sería seleccionar a un grupo de mujeres de alto riesgo que posiblemente podrían beneficiarse de la suplementación con melatonina desde el primer trimestre. Este enfoque se ha probado recientemente en un ECA grande para el cual la suplementación con aspirina de 12 a 36 semanas de embarazo en aquellos de alto riesgo, redujo significativamente la incidencia de PE [97].

La FGR se asocia frecuentemente con PE. La disfunción placentaria crónica, como se ve en las placentas de los fetos restringidos al crecimiento, conduce a la hipoxia intrauterina, aumenta el estrés oxidativo y la generación de ROS [98]. En un ensayo clínico de fase piloto I en el embarazo humano de Miller et al., la melatonina (4 mg dos veces al día en forma de liberación prolongada) se administró a seis mujeres embarazadas con FGR de inicio temprano grave a partir de una mediana de edad gestacional de 27 semanas. En comparación con el control histórico que coincidía para el diagnóstico y las placentas de edad gestacional, el estrés oxidativo se redujo significativamente para aquellos tratados con melatonina [99].

2.3. Efectos antioxidantes de Melatonina en el desarrollo de embrio-fetal: función y enfoques terapéuticos

La síntesis de melatonina se identificó en diferentes etapas del desarrollo embrionario y el sitio de síntesis principal ha sido la mitocondria [100][100] (Figura 1). Los estudios informan que el nivel de melatonina en las mitocondrias era 100 veces mayor que la concentración plasmática [48].

Melatonina desempeña un papel clave en el desarrollo embrionario [101][101]. Se ha demostrado que la melatonina promueve el desarrollo embrionario en diferentes especies como ovejas, ratones, bovinos y cerdos [102][102,103,104]. Todos estos efectos positivos ejercidos por la hormona en el desarrollo se han atribuido a sus capacidades para mejorar la función mitocondrial y reducir el estrés oxidativo mitocondrial [33][33] combinado con su función en la regulación de los niveles de metilación genómica [105][105], que son procesos clave involucrados en el desarrollo embrionario [106][106].

Melatonina se considera que actúa directamente a nivel mitocondrial, donde reduce la formación de radicales libres y también protege la síntesis ATP, estimulando los complejos enzimáticos clave I y IV

[50](#)[50]. La carotenoides directa de especies libres de oxígeno y nitrógeno también está presente a nivel mitocondrial, protegiendo la membrana contra la interrupción y apoyando la continuidad de la cadena de electrones. La melatonina parece proteger el ADN mitocondrial [[49,107,108](#)], y también previene la apertura de la transición de permeabilidad mitocondrial poro (mPTP) en condiciones patológicas como lesión cerebral traumática y isquemia hipóxica. La apertura de este poro permite macromoléculas de menos de 1,5 kDa deslizarse de la membrana, lo que conduce a la hinchazón mitocondrial y la muerte [109](#)[109].

El papel de la melatonina en el embrión y el feto está altamente concentrado en el desarrollo del sistema nervioso. La presencia de un alto número de receptores de melatonina se ha encontrado tanto en los órganos del sistema nervioso como en las glándulas endocrinas, apoyando así su función como una molécula reguladora. Se han identificado receptores de melatonina en embriones y fetos humanos en los leptomeninges, cerebelo, tálamo, hipotálamo, tronco cerebral, arqueado, ventromedial y mamillary. A nivel de tronco cerebral, hay áreas positivas con receptores de melatonina en los núcleos de los nervios craneales, como oculomotor, troclear, motor trigeminal y sensorial, facial y coclear [[110](#)]. Como las principales funciones de melatonina están representadas por sus efectos antioxidativos y protectores del ADN, se podría suponer que sus receptores altamente expresados en los órganos del sistema nervioso durante el neurodesarrollo apuntan hacia las mismas funciones clave en el cerebro, durante un período de tiempo dominado por la diferenciación y posteriormente la alta producción de ROS.

La isquemia hipóxica es una causa de lesión cerebral grave en los recién nacidos y representa una de las principales causas de muerte en este grupo de edad y también un inductor de discapacidad [[111](#)]. Durante una lesión hipóxic-isquémica, la producción de ROS se incrementa masivamente, ya que las especies libres no pueden ser eliminadas por enzimas antioxidantes, lo que conduce a la acumulación de ROS. La acumulación de ROS se asocia con cambios estructurales en proteínas, lípidos y ADN, lo que conduce a la disfunción mitocondrial, una de las principales causas involucradas en la fisiopatología de esta condición [[112](#)]. Las mitocondrias regulan las reacciones oxidativas que se encuentran en la base del mantenimiento potencial de membrana y el equilibrio iónico celular. Por lo tanto, las mitocondrias juegan un papel crucial en la neurodegeneración neonatal. Hasta ahora, el único tratamiento eficiente es la hipotermia controlada, pero debido a la difícil implementación clínica y complicaciones, no siempre es aplicable. Es necesario buscar, conceptualizar y explorar metódicamente nuevas estrategias terapéuticas.

Las estrategias terapéuticas basadas en mitocondrias se han reportado en modelos animales, pero no se han probado ampliamente en humanos. Parte de estas tácticas de tratamiento se originan en los papeles que la melatonina juega en la fisiología mitocondrial y la fisiopatología. Junto con sus propiedades antioxidantes, se ha demostrado que afirma funciones antiinflamatorias, al inhibir la producción de varias moléculas antiinflamatorias, como 8-isoprostanes, un importante mediador involucrado en la inflamación hipóxic-isquémica [52](#)[52]. La melatonina también exhibe propiedades anti-apoptosis, al inhibir la liberación de Cytocrome C (Cyt C), la producción de moléculas pro-apoptosis Bax y Bad y la prevención de la alteración del ADN [[53,113,114](#)].

En estudios con animales, se demostró que la melatonina mejoraba la enzima antioxidante glutatión peroxidasa, y para reducir el ADN inducido por estrés oxidativo y el daño de los lípidos en los homogeneados cerebrales fetales, cuando se administró intraperitonealmente en ratas embarazadas antes de 20 minutos oclusión bilateral de la arteria utero-ovariana [[40](#)]. En otro estudio, la administración profiláctica de melatonina a ratas embarazadas inmediatamente antes de un episodio isquémico agudo y regularmente durante el embarazo, disminuyó el deterioro oxidativo inducido por isquemia-reperusión en el cerebro de rata fetal prematuro [[41](#)]. Además, se demostró que la suplementación con melatonina reduce la muerte embrionaria inducida por la hipertermia materna, previó el parto prematuro y aumenta la supervivencia de la descendencia en un modelo de ratón de inflamación inducida por lipopolisacárido (LPS) [[42,43](#)].

El agotamiento de la melatonina a través de la exposición continua a la luz durante el embarazo se vinculó al retraso en el crecimiento intrauterino en un modelo de rata, que es evitable por la administración de melatonina materna [[44](#)].

La toxicidad de la melatonina se ha evaluado en estudios en humanos y es extremadamente baja cuando se incluyen los datos disponibles de niños con afecciones neurológicas graves o neonatos con sepsis. Un piloto de RCT probó los resultados clínicos de la melatonina en neonatos con encefalopatía hipóxicica-

isquémica (HIE) [115]. El estudio incluyó 45 recién nacidos: 30 con HIE y 15 controles sanos. Los bebés HIE fueron tratados con hipotermia controlada, o hipotermia más melatonina. Se midieron los niveles de óxido nítrico seros (NO), superóxido de plasma dismutasa (SOD) y melatonina para los 45 neonatos al ingreso y a los 5 días desde el inicio del estudio. El estudio mostró que los grupos HIE habían aumentado la melatonina, la SOD y el NO. Después de 5 días, el grupo de melatonina/hipotermia tuvo un nivel significativamente más alto de melatonina y una disminución en NO y SOD. Este grupo también tuvo una menor tasa de convulsiones en electroencefalograma de seguimiento y anomalías de materia blanca menos extensas en la resonancia magnética. Es importante que a los 6 meses, el grupo de melatonina/hipotermia tuviera una tasa de supervivencia significativamente mejor. La melatonina parece ser segura y beneficiosa en el tratamiento con HIE. Sin embargo, se requieren ensayos controlados aleatorizados más grandes antes de que la melatonina pueda ser aprobada para su uso como molécula neuroprotectora.

[Ir a:](#)

3. Melatonin-s Role en la programación de la Homeostasis cardiovasculares de adultos y Allostasis

Melatonina acompaña el desarrollo y homeostasis del sistema cardiovascular a lo largo de la vida con efectos distintivos tanto en los períodos perinatal como en el adulto. Como se había comentado anteriormente, el mecanismo de protección más prominente radica en su potencial antioxidante [19,116]. En el campo de los efectos cardiovasculares, la melatonina protege contra la lesión por isquemia/reperusión (IRI) [62,117,118,119,120,121] e hipertensión [122,123,124], como efecto endógeno, suplemento nutricional o administración parenteral aguda [125,126]. Además, parece que se han documentado otros efectos prometedores como antiapoptótico, antiinflamatorio [127], precondicionamiento [118,128], infarto de miocardio [129,130,131], e incluso una implicación en la insuficiencia cardíaca [132,133,134,135]. Sin embargo, parece que en algunas condiciones, la melatonina puede tener efectos deletéreos, ya que también se ha notificado la deposición exagerada de colágeno y glicosaminoglicanos y el aumento del tamaño en la cicatriz de infarto de miocardio [136,137]. Una reducción en los factores de riesgo cardiovascular como la diabetes y la hiperlipidemia podría ser de uso en la atención cardiovascular preventiva. Incluso antes de que se manifieste la enfermedad, la melatonina contribuye a la allostasis, ya que está involucrada en la regulación de la prediabetes, la inflamación y el metabolismo de los lípidos [124]. Estos factores de riesgo preceden a afecciones como aterosclerosis, enfermedad de la arteria coronaria, enfermedad cerebrovascular, etc. La ralentización de estos procesos a través de los efectos positivos de la melatonina podría ser una terapia profiláctica eficaz. Los efectos alostáticos no son eficientes en algunos individuos, ya que los niveles de melatonina disminuyen con la edad y con factores de riesgo acumulados [124]. Si hay un umbral por debajo del cual ya no se observan estos efectos positivos, o si hay un momento específico en el día en que el nivel de melatonina debe superar ese umbral, todavía no está claro.

3.1. Efectos cardiovasculares prenatales y neonatales

La melatonina ha estado implicada en la programación prenatal en más de un aspecto. El papel antioxidante es significativo para los bebés con riesgo de asfixia congénita, ya que el miocardio recién nacido ha reducido la defensa antioxidante [138]. Además, en un entorno experimental de restricción del crecimiento intrauterino, la melatonina contrarresta el deterioro vascular y miocárdico observado en el grupo no tratado [139].

Se demostró que la melatonina previó el desarrollo de la hipertensión aumentando el nivel de óxido nítrico (NO) [140], aunque el mecanismo exacto aún no ha sido acordado. Supuestamente, las propiedades antioxidantes de la melatonina podrían ayudar a restaurar el equilibrio NO/ROS con respecto a la hipertensión programada. La descendencia sometida a hipertensión programada por alta dosis de metildodono también mostró un nivel plasmático de SDMA (dimetilarginina simétrica), que es un inhibidor endógeno del NO, tras la administración de melatonina materna [141,142]. En un modelo de rata, se demostró que los cambios crónicos de fotoperiodo (CPS) durante el 85% del embarazo generaron mayor presión sistólica por la noche y mayor variabilidad de la frecuencia cardíaca en reposo en la descendencia adulta joven (analizada y probada en condiciones normales de luz/oscura) [143].

3.2. Roles antioxidantes y antiinflamatorios en las patologías cardiovasculares

Los papeles de antioxidante y antiinflamador están entrelazados en el caso de la melatonina. El papel antiinflamatorio de la melatonina en la práctica clínica sigue siendo mecanístamente desafiado. Melatonina redujo la producción radical libre, la peroxidación lipídica y los niveles IL-6 causados por la lipopolisacárida bacteriana in vitro [116]. En un modelo de sepsis experimental humano, la melatonina reduce IL-1, pero no afecta a IL-6 y TNF- [144]. Sin embargo, las mujeres obesas que recibieron la suplementación con melatonina mostraron niveles inferiores de TNF- e IL-6, hecho que no se demostró en el estudio anteriormente mencionado [144]. Las diferencias entre los dos estudios fueron que en el estudio modelo de sepsis, la melatonina se administró en una dosis única y más alta de 100 mg, y en el ensayo de obesidad, los sujetos recibieron dosis diarias de 6 mg durante 40 días (la dosis total fue de 2,40 más alta). Otro estudio clínico menciona niveles más altos de IL-6, y menor concentración de melatonina en pacientes con infarto de miocardio en comparación con el grupo control [145]. Los autores sugieren que existe una relación causal entre los niveles de melatonina y la IL-6. Diferentes investigaciones subrayan que la proteína C-reactiva (CRP) se incrementa en pacientes con infarto de miocardio ST-elevation (STEMI) en comparación con sujetos sanos. Esto se correlaciona con una disminución en los niveles de melatonina nocturna y también con un mayor riesgo de eventos adversos en los siguientes seis meses [146]. El vínculo entre CRP y melatonina está representado por IL-6. Esta interleucina induce la producción de PCR y también muestra un aumento en relación con la melatonina [145]. La inflamación juega un papel importante en la patogénesis de la enfermedad aterosclerótica [147,148]. Por lo tanto, las propiedades antiinflamatorias de la melatonina deben ser explotadas en una capacidad preventiva.

3.3. Efecto en los factores de riesgo cardiovascular de los adultos

El *síndrome metabólico* es un grupo de factores de riesgo cardiovascular, como la obesidad, hipertensión, dislipidemia y prediabetes. También va acompañada de una inflamación del tejido adiposo de bajo grado, que actúa como precursora de la resistencia a la insulina y la diabetes. Los pacientes con síndrome metabólico tienen un riesgo de muerte cardiovascular de 1,52,5. La melatonina demostró ser útil para manejar los componentes del síndrome metabólico principalmente a través de sus acciones antioxidantes, antiinflamatorias e inmunomoduladoras (Figura 3). Junto con su uso principal en los trastornos del sueño, los análogos de melatonina han demostrado ser beneficiosos en el manejo de los componentes del síndrome metabólico en roedores. Así, el ramelteón redujo los valores de la presión arterial y el peso corporal [149], mientras que la piromelatina, una análoga de melatonina más nueva, mejoró la resistencia a la insulina y estabilizó el perfil metabólico [150].

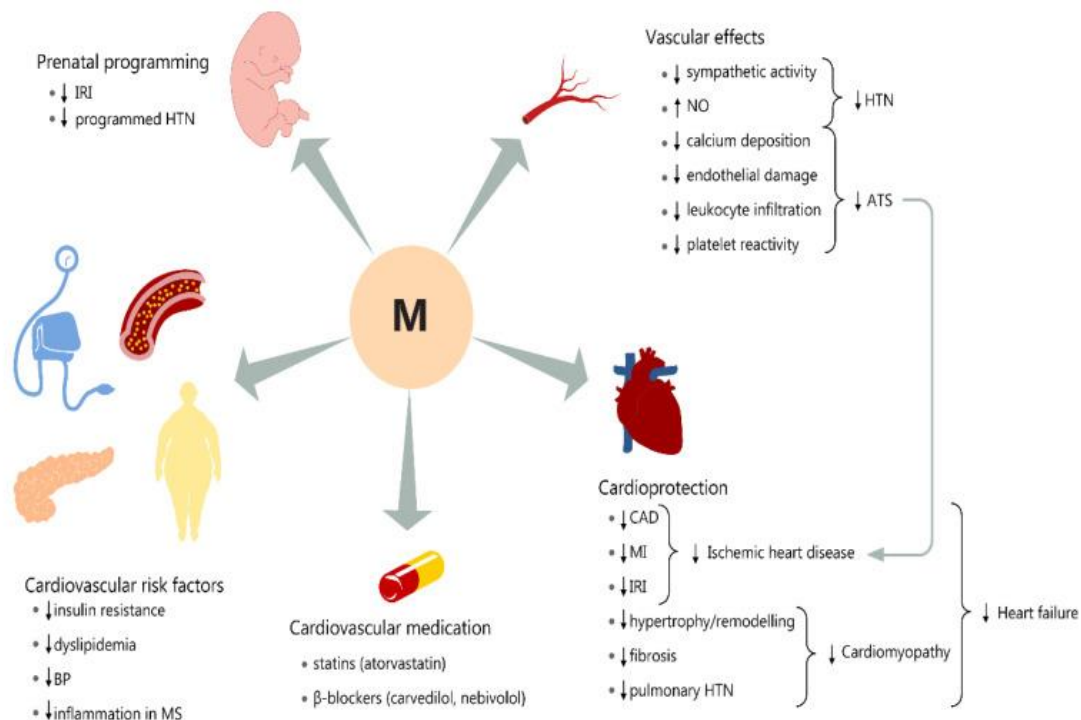


Figura 3

Efectos cardiovasculares de melatonina. ATS: enfermedad aterosclerótica, PA: presión arterial, EAC: enfermedad arterial coronaria, IRI: lesión por isquemia/reperfusión, HTN: hipertensión, MI: infarto de miocardio, SM: síndrome metabólico, NO: óxido nítrico.

La *edad* también es un factor de riesgo cardiovascular y, desafortunadamente, la producción de melatonina disminuye progresivamente con la edad, en la glándula pineal, así como en los otros tejidos extrapineales (corazón, hígado, bazo). En consecuencia, los mecanismos de protección cardiovascular disminuyen. La inflamación es un proceso clave en el envejecimiento y en las enfermedades relacionadas con la edad, por lo tanto, se introdujo el término *inflamación* para resaltar esta fuerte conexión [124]. Los niveles de melatonina se correlacionaron inversamente con la inflamación en un estudio en más de 1000 sujetos ancianos [151], mientras que los datos experimentales sugieren que la melatonina también está involucrada en la ralentización del envejecimiento miocárdico [152,153].

En los ancianos, se ha establecido una conexión entre la secreción nocturna de melatonina disminuida, y la *hipertensión* [154]. Esta relación no se mantiene en pacientes ya tratados para la hipertensión. Además, la melatonina reduce los valores de la presión arterial nocturna [155]. Estudios en patrones de sueño mostraron susceptibilidad a la hipertensión en pacientes con insomnio de larga data [156].

La producción de óxido nítrico (NO) causa vasodilatación y reducción de los valores de la presión arterial. Melatonina asociada NO se ha documentado en ciertas circunstancias [122,123,157]. Sin embargo, otros estudios reportan la inhibición de la producción de NO, como parte del papel antioxidante de la melatonina.

El estrés oxidativo es un factor importante en el desarrollo de complicaciones *diabéticas*. Un potente antioxidante como melatonina ha demostrado efectos beneficiosos sobre la disminución de ROS y la protección con células beta en pacientes diabéticos [158]. También contribuye a una disminución de la resistencia a la insulina [159] y la suplementación con melatonina ha mostrado resultados positivos en algunos estudios clínicos [158].

La melatonina mejora la *dislipidemia* y *el peso corporal* en varios modelos animales de hiperadiposidad [124]. La reducción de lipoproteínas y triglicéridos de baja densidad oxidadas también se vinculó a la administración de melatonina [160]. Como se mencionó anteriormente, la melatonina demuestra tanto un efecto antiinflamatorio como antioxidante en la obesidad [161,162]. Parte de estas propiedades se atribuyen a la activación del regulador de la información silenciosa 1 (SIRT1) [162]. Además, las mujeres obesas con niveles bajos de melatonina tienen un mayor riesgo de infarto de miocardio [163]. Además, la melatonina es abundante en el sistema gastrointestinal, aproximadamente 400 veces la cantidad que se encuentra en la glándula pineal [164]. La melatonina reprograma la microbiota intestinal y mejora el metabolismo de los lípidos [165].

3.4. Efectos vasculares y miocardios

La aterosclerosis (ATS) es la consecuencia de la acumulación de colesterol y la inflamación crónica, en el contexto de un endotelio disfuncional. La disfunción endotelial es causada en parte por la producción insuficiente de NO a través de la síntesis de eNOS, y en parte por radicales libres como el ROS, involucrado significativamente en la patogénesis de la enfermedad vascular. Así, la asociación entre un agente hipocolesterolémico, como las estatinas y la melatonina, parece lógica. De hecho, un estudio que utilizó ambas sustancias demostró que la melatonina reduce el estrés oxidativo y mejora la capacidad de las estatinas para estimular la eNOS y aumentar la producción de NO con la consiguiente vasodilatación [116].

La melatonina disminuye la actividad simpática y cambia el equilibrio neurovegetativo a favor del sistema parasimpático [122]. Esto se ve reforzado por el hecho de que los niveles de melatonina plasmática aumentan como mecanismo contrarreglar en la hipertensión desencadenada por sobreestimulación simpática [123].

La melatonina también es vasoprotectora amortiguando la inflamación posterior al proceso aterosclerótico (Figura 3) [166]. A través de la interferencia con la progresión de los ATS, la melatonina también posiblemente contribuye al desarrollo más lento de la cardiopatía isquémica [127]. Además, inhibe la

acumulación de calcio, la infiltración de leucocitos y el daño endotelial [167,168]. Además, tiene efectos antitrombóticos mediante una reducción de la reactividad plaquetaria [129].

El insulto cardíaco producido por infarto experimental de miocardio induce un aumento de la secreción de melatonina pineal [169]. Esto sugiere que la melatonina endógena muestra un efecto cardioprotector (Figura 3). Por otro lado, parece que en pacientes con enfermedad de las arterias coronarias, este mecanismo está deteriorado.

El patrón día/noche de secreción de melatonina y la correlación inversa con los niveles de cortisol tienen una conexión con el momento de ciertos eventos adversos. El infarto de miocardio, la muerte súbita cardíaca e incluso las arritmias malignas ocurren temprano en la mañana cuando los niveles de melatonina son bajos [170,171]. Esta relación podría confundirse con el patrón diurno de activación del sistema comprensivo, que también está influenciado por la melatonina. Se demostró que la corticosterona tiene un doble efecto en la producción de melatonina, influenciada por el sistema simpático. Este efecto se basa en el patrón de estimulación de los adrenoceptores, sólo beta₁, o beta₁ y alfa₁. Así, la activación del sistema simpático es necesaria para el control de la síntesis de melatonina en ciertas condiciones y viceversa [123,172]. Un estudio reciente muestra que los niveles de norepinefrina (NE) que acompañan un infarto de miocardio están efectivamente influenciados por la administración de melatonina [173].

La melatonina ha demostrado su papel potencial en la protección del miocardio contra *la lesión por isquemia/reperfusión* en múltiples entornos [62,117,120,121,128]. En bajas concentraciones (4 mg/kg/día), activa varias vías [174] de señalización que ofrecen protección contra IRI [20,174]. Estas vías incluyen JAK-STAT3, y factor erythroid 2 (Nrf2) (Tabla 1).

Para los pacientes con injerto de bypass de arteria coronaria (CABG), una administración de melatonina de cinco días (10 o 20 mg/día) antes de la cirugía mostró efectos beneficiosos de manera dosis-dependiente, en comparación con placebo [65,136], recomendando la melatonina como método preventivo.

Algunos estudios demostraron que la melatonina produce una disminución de las cicatrices miocárdicas, redujo la fibrosis [134] y remodelación después de la infarto de miocardio [130]. En el estudio MARIA (Melatonina Adjuiciado en el infarto agudo de miocárdico tratado con Angioplastia) en pacientes con IAMCEST reperfundidos, la melatonina reduce el tamaño del infarto 40% si se administra en la primera 2,5 h después del inicio de los síntomas [125,129]. Además, la melatonina mejora la remodelación inversa después de la terapia de resincronización cardíaca [132]. La melatonina tiene niveles más bajos no sólo en pacientes con infarto de miocardio, sino también en miocardiopatía dilatada, y se correlaciona con el gasto cardíaco [133].

La cardiotoxicidad es un efecto secundario conocido de la terapia citostática. La melatonina protege contra la cardiotoxicidad inducida por doxorrubina al disminuir la apoptosis y el estrés oxidativo [175].

El insomnio es un efecto secundario común de los betabloqueantes de primera y segunda generación, un medicamento cardiovascular común. Las moléculas más nuevas se han adaptado para no modificar los niveles de melatonina, es decir, nebivolol y carvedilol vs. los otros betabloqueantes [176,177].

3.5. Efectos neutros y borrados

Después de varios estudios con animales pequeños prometedores sobre el efecto de la melatonina en el tamaño del MI, un modelo animal grande no logró probar el papel de melatonina en la cardioprotección del MI, cuando se administró antes de la reperfusión miocárdica por vía intravenosa o intracoronaria, planteando así preguntas sobre la relevancia de la melatonina en este contexto [126]. Aún no se ha investigado si la falta de eficacia se debe a una dosis inapropiada, a la sincronización o a una ruta de administración. Este fiasco traslacional inicial debe apuntar a probar y ajustar escrupulosamente cualquier terapia novedosa antes de ir más lejos.

Los pacientes con síntomas de isquemia de larga duración (3,5 h) mostraron un aumento del tamaño del IM después de la administración de melatonina en comparación con el grupo placebo [131]. Este efecto,

así como la fracción de eyección inferior y los volúmenes más altos de la diátrica izquierda y los volúmenes sistólicos [125], podrían explicarse por los informes sobre la deposición de colágeno y glicosaminoglicano después [179](#)del tratamiento con melatonina [[178](#),[179](#),[180](#)].

A pesar de numerosos ensayos clínicos y preclínicos, los autores con una vasta experiencia en el campo de la lesión de isquemia/reperfusión, el precondicionamiento y la cardioprotección no creen que la melatonina sea relevante para la reducción de la cicapia del IAM en pacientes reperfundidos [[137](#)].

[Ir a:](#)

4. Efectos de la melatonina en la inflamación neuronal y las enfermedades neurológicas degenerativas

Las enfermedades neurológicas representan la segunda causa de muerte más común con una tasa de mortalidad del 16,8% en todo el mundo, según el Estudio Global de Carga de Enfermedades 2015. En los últimos 25 años, la carga de los trastornos neurológicos ha aumentado en todo el mundo. La enfermedad de Alzheimer (AD) y otras demencias son uno de los cuatro principales contribuyentes y representan hasta el 10% de los años de vida ajustados por discapacidad [[181](#)].

Se demostró que la generación o el agravamiento de varias afecciones neuropatológicas van acompañados de una inflamación de bajo grado y deterioro de la barrera del cerebro, y estas condiciones podrían asociarse con alteración del sueño y la secreción de melatonina [[182](#)].

El estado inflamatorio de bajo grado en el cerebro envejecido, conocido como *inflamaje*, se refiere principalmente a una producción excesiva de citocinas y proteínas pro-inflamatorias tales como integrin alfa-M (CD11b), IL-1, IL-16 y TNF- α y regulación descendente de agentes como el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), que se alteraron significativamente en modelos animales en edad [69](#)[[69](#)]. En animales tratados con lipopolisacárido (LPS), la neuroinflamación se incrementa con un mayor estrés oxidativo, citocinas proinflamatorias, como la TNF- α , la IL-6, la IL-1 y la fosforilación NF- κ B.

Diversos estudios mostraron que la administración de melatonina exógena reduce los efectos dañinos de la LPS en las células nerviosas [[183](#),[184](#)]. En una revisión reciente, la estrecha relación entre neuroinflamación y neurodegeneración se ha relacionado con la desregulación de las comunicaciones glial-neuronales. Así, la señalización alterada promueve la activación glial, la activación NF- κ B y la liberación de citocinas proinflamatorias que determinan aún más la sobreactivación de las quinasas pro-teínas y favorecen la acumulación de proteínas beta y tau amamíide [[185](#)]. Junto con el proceso de envejecimiento, aumenta el riesgo de enfermedades neurodegenerativas como el deterioro cognitivo leve (MCI) y la enfermedad de Alzheimer.

Se han descrito múltiples patrones patológicos que conducen a la neurodegeneración, los más populares son el estrés oxidativo, la disfunción mitocondrial, el bajo grado de inflamación, la excitotoxicidad y los mecanismos de poda deteriorados que conducen a la acumulación de agregados neurotóxicos como oligómeros beta [amamilocíticos](#) [[186](#)]. Dadas las características principales de la melatonina, como regulador del ritmo circadiano y como un potente antioxidante, múltiples estudios han investigado su papel potencial en la prevención de la neurodegeneración. La secreción de melatonina está regulada por el núcleo supraquiasmático, según los ciclos ambientales de luz/oscuridad. Su papel principal es sincronizar la fase y la amplitud de los ritmos biológicos periféricos. Por otra parte, las propiedades citoprotectivas de melatonina permiten revertir parcialmente el daño inflamatorio observado en trastornos neurodegenerativos y envejecimiento [[187](#)].

Sin embargo, a pesar de las características antioxidantes y antiinflamatorias de la melatonina, algunos estudios han traído datos significativos sobre su eficacia contra la lesión cerebral en humanos. Zhao et al. demostraron recientemente que [39](#)la melatonina podría tener un efecto protector sobre la lesión cerebral I/R en ratas y humanos en lesiones cerebrales relacionadas con la I/R después de la cirugía de endarterectomía carotida [[39](#)].

La melatonina ha demostrado ser beneficiosa en la isquemia cerebral. Además, sus propiedades antioxidantes podrían ayudar a ralentizar el envejecimiento neuronal, especialmente cuando se consideran

sus bajos niveles sanguíneos en los ancianos. En los modelos experimentales de enfermedades de Alzheimer y Parkinson, la neurodegeneración observada es parcialmente prevenida por la melatonina [188]. Generalmente, la progresión de estas condiciones neurológicas y otras formas de demencia se asocia con la secreción baja de melatonina [189].

4.1. Enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer es la enfermedad neurodegenerativa más común del cerebro. La patogénesis de la EA se caracteriza por la presencia dentro de la célula nerviosa de depósitos similares a la fibra de la proteína de tau microtubular y por la acumulación de beta amiloide. El papel antioxidante de la melatonina y la acción inhibitoria del estrés oxidativo se reconoció en varios trastornos neurodegenerativos como la enfermedad de Alzheimer o Parkinson. En la EA, la acumulación intracelular de proteínas anormales se convierten en placas seniles que consisten en filamentos de tau y proteínas beta amiloides que interrumpen la homeostasis neuronal y dañan la conducción axonal [190]. El estrés oxidativo causa cambios estructurales en el ADN celular, proteínas y lípidos que eventualmente forman los depósitos de proteínas dañados. Fisiológicamente, la melatonina se libera directamente en el líquido cefalorraquídeo, teniendo así una concentración más alta en comparación con su nivel sanguíneo. En pacientes con EA, la concentración de melatonina en el líquido cefalorraquídeo se disminuye, lo que sugiere que una deficiencia de esta molécula está correlacionada con la fisiopatología de esta condición [191]. Durante el sueño, la eliminación de las moléculas beta amiloides aumenta considerablemente. La interrupción del ritmo circadiano en la EA, por lo tanto, podría favorecer la progresión de la enfermedad al ralentizar el aclaramiento beta amiloides. Además, la melatonina inhibe efectivamente la síntesis beta amiloides y la formación de filamentos de tau [192].

El deterioro cognitivo leve y la EA se asocian con frecuencia con bajas concentraciones circulantes de melatonina en modelos animales [193]. Con respecto a los ensayos clínicos que involucran la administración de melatonina para los seres humanos, estudios recientes apoyan la eficacia de la melatonina en la mejora del deterioro cognitivo y la reducción del llamado efecto de la llamada "sundown" [194]. El fenómeno del atardecer implica el agravamiento de síntomas específicos como el pensamiento desorganizado, agitación, labilidad emocional y déficit de atención en la noche.

4.2. Enfermedad de Parkinson

La enfermedad de Parkinson (PD) comprende la neurodegeneración progresiva de las neuronas que contienen dopamina localizada en el pars compacta de la sustancia nigra. La fisiopatología de la DP es multidimensional, sin tratamiento existente destinado a detener el desarrollo de la enfermedad. La medicación actual es sintomática y está diseñada para aliviar el componente motor de la enfermedad. Sin embargo, la PD afecta a múltiples sistemas de neurotransmisores e involucra un componente no motorizado con respecto al sistema nervioso autónomo. Los síntomas más comunes incluyen deterioro genitourinario, disminución de los movimientos intestinales, trastornos respiratorios y cardiovasculares, trastornos neuropsiquiátricos y relacionados con el sueño [97]. Los patrones patológicos que causan el proceso de neurodegeneración en la DP están representados por la neuroinflamación, la activación microglial y la infiltración linfocítica. Al ajustar la actividad de las enzimas antioxidantes como SOD, actividad mitocondrial-I y glutatión (GSH), la melatonina disminuyó el estrés oxidativo en un modelo de rata de la enfermedad de la PD [195]. Un estudio informó que la administración de melatonina mejoró los trastornos no motores en pacientes con DP [196].

Los mecanismos a través de los cuales la melatonina ayuda a evitar la neurodegeneración en Parkinson están estrechamente relacionados con su actividad anti-oxidativa y propiedades carroñeras. La melatonina fue eficiente en la inhibición del ensamblaje de sinucleína y en la suavización de la neurotoxicidad inducida por ácido kaianóico [197] y la apoptosis inducida por arsenita [198]. Además, se demostró que bloquear la formación de fibril de la sinucleína y que interrumpa las fibrillas presintetizadas dificultando la creación de protofibril y las transiciones de la estructura secundaria protofibril, al tiempo que se reduce la citotoxicidad de la sinucleína [198,199].

[Ir a:](#)

5. Melatonina como adyuvante en Respiratoria angustiosa causada por SARS-CoV-2

A la luz de los recientes eventos mundiales de salud, la búsqueda de moléculas antiinflamatorias ha llamado la atención sobre la melatonina por sus efectos antiinflamatorios y antioxidativos combinados para el tratamiento de la infección respiratoria SARS-CoV-2. Como protector contra el síndrome [14](#) de dificultad respiratoria aguda (ARDS), la melatonina demostró ser un buen adyuvante en enfermedades respiratorias, al tiempo que mejoró la función cardíaca en la hipertensión arterial pulmonar [14]. En un informe reciente sobre ramelteón, un agonista del receptor de melatonina, se demostró que la melatonina evita el volumen inducido por el volumen de la lesión pulmonar en un modelo de rata, al disminuir el edema pulmonar, factor nuclear kappa potenciador de la cadena de la cadena B activada (NF- κ B), los niveles de iNOS, la apoptosis y la producción IL-10 [71](#)[71]. Además, la melatonina previene la fibrosis pulmonar a través de múltiples mecanismos. Interfiere con la respuesta fibrogenia, la activación de las células del efecto oxidante, la elaboración de la matriz extracelular y su deposición activa. La melatonina también disminuye la fibrosis pulmonar inducida por la bleomicina en ratones al inhibir el factor de crecimiento transformador β 1 (TGF- β 1) [200,201](#)[201] y es protectora en la lesión pulmonar inducida por la radiación al suprimir el inflammasoma de la proteína receptora similar a NOD 3 (NLRP3) [70,202](#)[70,202]. A través de sus efectos antioxidantes y antiinflamatorios, la melatonina es beneficiosa en la hipertensión pulmonar [203,204,205](#)[203,204,205], realza el efecto vasodilatador de la NO independiente, disminuye la presión sistólica del ventrículo derecho y previene la hipertrofia ventricular derecha [206](#)[206]. Al disminuir la actividad de TGF- α 1, la apoptosis y el estrés retículo endoplasmático a través de la regulación de Sirtuin-1 en estudios con animales, la melatonina podría ser protectora en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) [72,207](#)[72,207]. También disminuye la disnea y el 8-isoprostaneno en el aire exhalado, en humanos [208](#)[208].

COVID 19 es una enfermedad inducida por la infección del cuerpo humano con el virus SARS-CoV-2, que afecta especialmente a los pulmones, pero también al sistema gastrointestinal y nervioso. La insuficiencia respiratoria en este tipo de infección se asocia con hipoxemia grave. Clínicamente, se describieron dos fenotipos: tipo L y tipo H. El tipo L se caracteriza por una baja elastancia (alto cumplimiento), la baja relación ventilación-fusión (V/Q), bajo peso pulmonar, baja contratibilidad, mientras que el tipo H está acompañado de alta elastancia, derivación alta de la derecha a izquierda, alto peso pulmonar y alta contratibilidad pulmonar [209](#)[209]. Otra característica importante de esta enfermedad es la presencia de trombosis venosa y microtrombosis pulmonar [210](#)[210].

El ARDS presente en el COVID-19 es inducido por la tormenta de citoquinas. Las células dríticas y epitelial infectadas con SARS-CoV-2 producen varias citocinas inflamatorias (IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, TNF- α) y quimioattractantes (proteína-1 de quimioterapia monocitos-1 (MCP-1)/CCL-2 (C-C Motif Chemokine Ligand 2), CCL-3, CCL-5, interferón (IFN) γ , induce proteína 10 (IP-10)) que atraen a otros neutrófilos y monocitos/macrófagos que resultan en un respuesta inflamatoria excesiva. Estos procesos conducen al daño de la membrana alveolar-capilar en los pulmones [211](#)[211]. Otros mecanismos reportados en este tipo de insuficiencia respiratoria son fugas vasculares, apoptosis de células epiteliales y endoteliales.

Una razón intuitiva del efecto terapéutico de melatonina en el COVID-19 se basa en sus rasgos pleiotrópicos (antiinflamatorios, antioxidantes e inmunomoduladores) y en la observación de que los niños y pacientes jóvenes, conocidos por tener niveles de melatonina más altos, muestran formas más leves de enfermedad que los ancianos [212](#)[212]. En una revisión sobre los efectos de la melatonina en COVID 19, Zhang et al. describen sus múltiples beneficios teóricos. Sus efectos antiinflamatorios están mediados por la regulación adecuada de Sirtuin-1, la supresión de NF- κ B y una reducción de citocinas proinflamatorias [213](#)[213]. El efecto antioxidante se realiza mediante NOS regulatoria hacia abajo y carroñero directo. El efecto inmunomodulador está mediado por la regulación de la actividad de las células de la infancia, la actividad de células que presenta la macrófagos-antígeno (APC), e inhibición del inflamamiento NLRP-3.

La melatonina tiene un efecto vasodilatador sobre la circulación pulmonar y disminuye la presión arterial pulmonar. Sin embargo, este efecto no parece mejorar el desajuste V/Q con la administración sistémica en la infección tipo L, porque teóricamente, podría aumentar la hipoxemia [204,205](#)[204,205]. La administración intratraqueal podría ser la mejor opción, para inducir un efecto NO-parecido y, en consecuencia, mejorar la perfusión en alvéolos ventilados. Este tipo de administración de melatonina es segura y ha demostrado una inflamación disminuida a través de la inhibición del inflamamiento NLRP-3 [214](#)[214]. Sin embargo, hay un debate si la administración de NO es realmente beneficiosa debido a la supuesta vasopijaría presente en el SDRA tipo L [209](#)[209]. Además, la falta de la respuesta de los vasos pulmonares al NO hace que la administración de la melatonina sea probablemente ineficaz.

La melatonina disminuye los niveles de D-dímeros en la coagulopatía inducida por el estrés [215], y tiene un efecto represivo sobre la coagulopatía inducida por la quemadura. Sin embargo, la melatonina no fue capaz de prevenir la coagulación intravascular diseminada inducida por sepsis, y presumiblemente su administración podría no contribuir a la prevención de la trombosis relacionada con COVID-19 [216].

La melatonina a través de sus efectos antiinflamatorios, antioxidantes e inmunomoduladores es una candidata perfecta como complemento de tratamiento en COVID-19, pero su eficacia aún no se ha demostrado en ensayos clínicos. Un cierto efecto es que reduce el delirio de la UCI y esta podría ser una fuerte recomendación para los pacientes sedados a largo plazo con COVID-19 que requieren ventilación mecánica [217].

[Ir a:](#)

6. Objetivos clínicos prometedores y preguntas pendientes

La melatonina se ha administrado a los seres humanos por vías intranasales, transdérmicas, orales, transmucosas e intravenosas, sin embargo, no se sabe si estas rutas son adecuadas para el embarazo y si la farmacocinética de melatonina es diferente en mujeres embarazadas [57]. Estas son preguntas que habría que abordar si pensáramos en la melatonina como una posible intervención para prevenir complicaciones del embarazo. Es importante que haya datos sólidos no sólo sobre la seguridad y el perfil farmacocinético de melatonina administrada exógenamente durante el embarazo, sino idealmente también sobre el seguimiento a largo plazo de los bebés expuestos en el útero.

La dieta mediterránea se ha confirmado como protectora para individuos con alto riesgo de eventos cardiovasculares [218]. Parte de este efecto beneficioso podría atribuirse al contenido de melatonina de algunos de los componentes de este tipo de dieta, como vino tinto, nueces de pistacho, aceitunas, pescado y frutas de temporada [219,220,220]. En cuanto a la administración de melatonina exógena, una pregunta relevante es si la melatonina dietética es suficiente o una dosis más alta sería necesaria para una cardioprotección eficiente. Además, las cuestiones relativas a la vía y el calendario de la administración ideal aún no están resueltas.

Hay un nivel endógeno específico por debajo de lo cual la melatonina se vuelve ineficiente como mecanismo de protección y una suplementación exógena podría ser beneficiosa? Si es así, cuál es ese nivel, cuáles son las dosis eficientes y cuándo deben aplicarse? Todas estas preguntas siguen siendo abiertas.

Además, en ensayos clínicos se están explorando análogos de melatonina (ramelteon, agomelatina, tasimelteon, piromelatina), con un efecto duradero. Curiosamente, las dosis utilizadas para estos análogos son significativamente más altas que para la melatonina. Por lo tanto, tal vez esté justificado también probar dosis más altas de melatonina (50o100 mg/día) con el fin de evaluar su papel en la prevención cardiovascular [124].

Aunque muy prometedora en ensayos preclínicos, la melatonina parece no ofrecer clínicamente. La melatonina falló el ensayo traslacional en la enfermedad cardiovascular establecida [137], pero sin embargo actúa sobre varios factores de riesgo de enfermedad cardiovascular (diabetes, obesidad, hipertensión, dislipidemia). Debería ser una pista de que debería incluirse en las guías de prevención para los pacientes en riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares?

Dado que tanto los trastornos neurodegenerativos como las enfermedades cardiovasculares representan un objetivo potencial para los efectos profilácticos beneficiosos de melatonina, tal vez una guía conjunta para pacientes en riesgo sería de uso clínico.

Afortunadamente, los ensayos clínicos que involucran a la administración de melatonina no dejan de aparecer. Incluso en dosis más altas, la melatonina demostró tener un perfil seguro satisfactorio y provocó un efecto no tóxico. Por lo tanto, sus aplicaciones como protector neuronal fueron explotadas tanto en enfermedades agudas, especialmente isquemia cerebral como en condiciones degenerativas, como enfermedades de Alzheimer, Parkinsons o Huntington. La acumulación patológica de proteínas intracelulares que más tarde forman placas senil en EA se reduce por melatonina. Además, su doble

dimensión, como regulador crono-biológico y antioxidante, fue fundamental para mejorar el deterioro cognitivo y reducir el efecto de la "sundown) en la EA. Su capacidad para ajustar las enzimas antioxidantes hizo que una disminución del estrés oxidativo neuronal en la DP en modelos animales, al tiempo que arroja resultados favorables en ensayos en humanos con respecto a los síntomas no motores en la DP.

Aquí y ahora, una pregunta importante es si la melatonina resultará útil en la gestión de la tormenta citoquina asociada al COVID 19. Una mejor comprensión mecanicista de la enfermedad apoyará el inicio de la investigación sobre la materia o la desalentará por completo. Por el momento, la única recomendación clara para el uso de melatonina es la asociación de 6-12 mg por la noche, de acuerdo con el protocolo MATH recientemente publicado (Metilprednisolol, ácido ascórbico, tiamina, heparina, melatonina, zinc, vitamina D, famotidina, magnesio) [221].

A medida que más y más datos se acumulan alrededor del tema de la melatonina y su uso clínico, queda muy claro que incluso si algunas propiedades útiles son "perdidos en la traducción", todavía hay un montón de preguntas que, cuando se contestan, tal vez será un gran avance.

[Ir a:](#)

Aportaciones de autor

Conceptualización, A.-M.Z., D.M.C., M.R.P.; metodología, todos los autores; redacción, redacción, revisión y edición, todos los autores; visualización, A.-M.Z., L.Z., M.P.; supervisión, A.-M.Z.; supervisión, A.-M.Z., L.Z., L.Z. Todos los autores han leído y accedieron a la versión publicada del manuscrito.

[Ir a:](#)

Financiación

Esta investigación no recibió financiación externa.

[Ir a:](#)

Conflictos de intereses

Los autores declaran que no hay conflicto de intereses.

[Ir a:](#)

Referencias

1. Acuña-Castroviejo D., Escames G., Venegas C., Díaz-Casado M.E., Lima-Cabello E., López L.C., Rosales-Corral S., Tan D.X., Reiter R.J. Extrapineaal Melatonina: Fuentes, Regulación y Funciones Potenciales. *Celular. Mol. La vida Sci.* 2014; 71 :29-9-3025. doi: 10.1007/s00018-014-1579-2. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
2. Jiki Z., Lecour S., Nduhirabandi F. Beneficios cardiovasculares de la melatonina dietética: Un mito o una realidad? *Frente. Física.* 2018; 528528:1-17. doi: 10.3389/fphys.2018.00528. [[PMC libre artículo](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
3. Venegas C., García J.A., Escames G., Ortiz F., López A., Doerrier C., García-Corzo L., López L.C., Reiter R.J., Acuña-Castroviejo D. Extrapineaal Melatonina: Análisis de su distribución subcelular y de las fluctuaciones diarias. *J. Res de los cines.* 2012; 52 :217-227. doi: 10.1111/j.1600-079X.2011.00931.x. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
4. Scholtens R.M., Van Munster B.C., Van Kempen M.F., De Rooij S.E.J.A. Niveles de Melatonina Fisiológica en Personas Adultas Mayores Saludadas: Revisión Sistemática. *J. Psicossom. Res.* 2016; 8686:20-27. doi: 10.1016/j.jpsychores.2016.05.005. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

5. Hickie I.B., Rogers N.L. Novel Melatonin-Based Therapies: Potential Advances in the Treatment of Major Depression. *Lancet*. 2011; 378 :621-631. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60095-0. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
6. Reiter R.J., Mayo J.C., Tan D.X., Sainz R.M., Alatorre-Jimenez M., Qin L. Melatonina como antioxidante: Bajo promesas pero sobre Entregas. *J. Res de los cines*. 2016; 6161:253-278. doi: 10.1111/jpi.12360. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
7. Poeggeler B., Reiter R.J., Tan D.-X., Chen L.-D., Manchester L.C. Melatonina, Hidroxixilo Dijuto oxidotivo mediado por radical, y envejecimiento: una hipotesis. *J. Res de los cines*. 1993; 14 :151-168. doi: 10.1111/j.1600-079X.1993.tb00498.x. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
8. Galano A., Tan D.X., Reiter R.J. Melatonina: Protector versátil contra Daño de ADN oxidativo. - *Moléculas*. 2018; 23 :530. doi: 10.3390/moléculas23030530. [[PMC libre article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
9. Álvarez-Diduk R., Galano A., Tan D.X., Reiter R.J. *N* -Acetylserotonin y 6-Hydroxymelatonin contra Estrés Oxidativo: Implicaciones para la Protección Global Exerted by Melatonin. *J. El físico. Chem. B*. 2015; 119 :8535-8543. doi: 10.1021/acs.jpcc.5b04920. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
10. Tan D.X., Hardeland R., Manchester L.C., Paredes S.D., Korkmaz A., Sainz R.M., Mayo J.C., Fuentes-Broto L., Reiter R.J. Los roles biológicos cambiantes de la melatonina durante la Evolución: De un antioxidante a las señales de oscuridad, selección sexual y afán. *Biol. Rev*. 2010; 85 :607-623. doi: 10.1111/j.1469-185X.2009.00118.x. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
11. Tan D.X., Manchester L.C., Qin L., Reiter R.J. Melatonina: Una molécula de objetivos mitocondrial que involucra la protección mitocondrial y la dinámica. *Int. J. Mol. Sci*. 2016; 1717:2124. doi: 10.3390/ijms17122124. [[PMC libre article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
12. Huo X., Wang C., Yu Z., Peng Y., Wang S., Feng S., Zhang S., Tian X., Sun C., Liu K., et al. Transportistas Humanos, PEPT1/2, Facilitan el transporte de Melatonin a Mitocondria de Células del Cáncer: Una Implicación del Potencial Terapéutico. *J. Res de los cines*. 2017; 62 :e12390. doi: 10.1111/jpi.12390. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
13. Mayo J.C., Sainz R.M., González-Ménéndez P., Hevia D., Cernuda-Cernuda R. Melatonin Transporte a Mitocondria. *Celular. Mol. La vida Sci*. 2017; 74 :3927-3940. doi: 10.1007/s00018-017-2616-8. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
14. Nabavi S.M., Nabavi S.F., Sureda A., Xiao J., Dehpour A.R., Shirooie S., Silva A.S., Baldi A., Khan H., Daglia M. Efectos antiinflamatorios de la melatonina: una revisión mecanista. - *Crit. Rev. Comida Sci. Nutr*. 2018; 59 :S4-S16. doi: 10.1080/10408398.2018.1487927. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
15. El-Shenawy S.M., Abdel-Salam O.M.E., Baiuomy A.R., El-Batran S., Arbid M.S. Estudios sobre los efectos antiinflamatorios y anti-nooceptivos de la melatonina en la rata. *Pharm. Res*. 2002; 4646::235 a 243. doi: 10.1016/S1043-6618(02)00094-4. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
16. Carrasco C., Marchena A.M., Holguín-Arévalo M.S., Martín-Partido G., Rodríguez A.B., Paredes S.D., Pariante J.A. Efectos antiinflamatorios de la melatonina en una rata Modelo de Pancreatitis aguda inducida por Caeruleína. *Bioquímico de células. Qué diminuto*. 2013; 31 :58590. doi: 10.1002/cbf.2942. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
17. Liu Z., Gan L., Xu Y., Luo D., Ren Q., Wu S., Sun C. Melatonin alivia la Pyroptosis inflamaosa inducida por Inhibir la señal NF--B/GSDMD en Mice Adipose Tissue. *J. Res de los cines*. 2017; 63 :e12414. doi: 10.1111/jpi.12414. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
18. Deng W.G., Tang S.T., Tseng H.P., Wu K.K. Melatonina Suprime Macrófago Cyclooxygenasa-2 y Expresión de la Sintrata Nitric Nitric Inducible por Inhibir la Acetilación y la Encuadernación P52. *Sangre*. 2006; 108108::518-524. doi: 10.1182/blood-2005-09-3691. [[PMC libre article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
19. Yang Y., Sun Y., Yi W., Li Y., Fan C., Xin Z., Jiang S., Di S., Qu Y., Reiter R.J., et al. Una revisión de la melatonina como un antioxidante adecuado contra la isemia-reperusión miocardial y enfermedades del corazón clínico. *J. Res de los cines*. 2014; 57 :357-366. doi: 10.1111/jpi.12175. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
20. Opie L.H., Lecour S. Melatonin tiene efectos multiorgánicos. *Eur. Corazón J. Cardiovasc. Pharm*. 2016; 2 :258-265. doi: 10.1093/ehjcvp/pvv037. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
21. Yang C.H., Xu J.H., Ren Q.C., Duan T., Mo F., Zhang W. Melatonina promueve el desarrollo de folculos secundarios de cachemira postnatal temprana cabra y mejora la cantidad y calidad de la cajear en efectivo mediante la mejora de la capacidad antioxidante y la supresión de la apoptosis. *J. Res de los cines*. 2019; 6767:e12569. doi: 10.1111/jpi.12569. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
22. Carbajo-Pescador S., Ordoñez R., Benet M., Jover R., García-Palomo A., Mauriz J.L., González-Gallego J. Inhibición de la expresión VEGF a través de Blockade de Hif1 y STAT3 Signalling Mediate el

- Efecto Anti-Angio de Melatonina en HepG2 Células de Cáncer de hígado. - Brilla. J. Cáncer. 2013; 109 :83-91. doi: 10.1038/bjc.2013.285. [[PMC libre article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
23. Wang Y., Wang P., Zheng X., Du X. Estrategias terapéuticas de melatonina en pacientes con cáncer: Revisión sistemática y metaanálisis. *OncoTargets Ther.* 2018; 11 :7895-7908. doi: 10.2147/OTT.S174100. [[PMC libre article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
24. Hunter C.M., Figueiro M.G. Medir la luz en la noche y los niveles de Melatonin en Shift Workers: A Review of the Literature. *Biol. Res. Nus.* 2017; 19 :365-374. doi: 10.1177/1099800417714069. [[PMC libre article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
25. Laudon M., Frydman-Marom A. Efectos terapéuticos del receptor de melatonina Agonistas en Trastornos del Sueño y Comorbilidad. *Int. J. Mol. Sci.* 2014; 1515:15924-15950. doi: 10.3390/ijms150915924. [[PMC libre article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
26. Liu J., Clough S.J., Hutchinson A.J., Adamah-Biassi E.B., Popovska-Gorevski M., Dubocovich M. MT 1 y MT 2 Melatonin Receptores: Perspectiva Terapéutica. *Annu. Rev. Pharmacol.* 2016; 5656:361 383. doi: 10.1146/anurev-pharmtox-010814-124742. [[PMC libre article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
27. Atkin T., Comai S., Gobbi G. Medicamentos para el insomnio más allá de Benzodiazepinas: Farmacología, Aplicaciones Clínica y Descubrenencia. *Pharmacol. Rev.* 2018; 70 :19-94,5 doi: 10.1124/pr.117.014381. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
28. Andersen L.P.H., Gégenur I., Rosenberg J., Reiter R.J. La seguridad de Melatonina en humanos. *Clin. - Investigadros.* 2015; 36 :169-175. doi: 10.1007/s40261-015-0368-5. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
29. Zagrean A.-M., Chitimus D.M., Badiu C., Panaitescu A.M., Peltecu G., Zagrean L. Endocrinología materna-fetal y neonatal. Elsevier; Amsterdam, Países Bajos: 2020. La Glándula Pineal y su función en el embarazo y la lactancia; pp. 15 y 37 años. [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
30. Nakamura Y., Tamura H., Kashida S., Takayama H., Yamagata Y., Karube A., Sugino N., Kato H. Cambios de nivel de Melatonina sérica y su relación con la Unidad de Feto-Placentar durante el Embarazo. *J. Res de los cines.* 2001; 3030:29-33. doi: 10.1034/j.1600-079X.2001.300104.x. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
31. Tamura H., Takayama H., Nakamura Y., Reiter R.J., Sugino N. Regulación Fetal/Placentar de Melatonina Materna en ratas. *J. Res de los cines.* 2008; 44 :335-340. doi: 10.1111/j.1600-079X.2007.00537.x. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
32. Reik W. Estabilidad y flexibilidad de la regulación de los genes epigenéticos en el desarrollo de mamíferos. *Naturaleza.* 2007; 447447:425-432. doi: 10.1038/natura05918. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
33. Santos F., Hendrich B., Reik W., Dean W. Reprogramación dinámica de ADN Metilación en el Amplo del ratón temprano. *Dev. Biol.* 2002; 241241:172o182. doi: 10.1006/dbio.2001.0501. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
34. Guo H., Zhu P., Yan L., Li R., Hu B., Lian Y., Yan J., Ren X., Lin S., Li J., et al. El Paisaje de la Aipídización de ADN de embriones primitos humanos. *Naturaleza.* 2014; 511 :606610. doi: 10.1038/natura13544. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
35. Verma N., Pan H., Doré L.C., Shukla A., Li Q.V., Pelham-Webb B., Teijeiro V., González F., Krivtsov A., Chang C.J., et al. TET Proteins Safeguard Promotores bivalentes de de Novo Methylation en células madre embrionadas humanas. *Nat. Genet.* 2018; 5050:83-95. doi: 10.1038/s41588-017-0002-y. [[PMC libre article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
36. Yang M., Tao J., Wu H., Guan S., Liu L., Zhang L., Deng S., He C., Ji P., Liu J., et al. Aant Knockdown y Melatonin Supplementation in Embryo Development: Involvement of Mitochondrial Function and DNA Methylation. *Antioxid. Redox Signal.* 2019; 3030:2050-2065. doi: 10.1089/ars.2018.7555. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
37. Koh P.O. Melatonina Regula las proteínas de Calcio-Buffering, Parvalbumin e Hippocalcin, en la Lesiones Cerebros Isquémicas. *J. Res de los cines.* 2012; 53 :358-365. doi: 10.1111/j.1600-079X.2012.01005.x. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
38. Cuzzocrea S., Costantino G., Gitto E., Mazzon E., Fulia F., Serraino I., Cordaro S., Barberi I., De Sarro A., Caputi A.P. Efectos protectores de la melatonina en la lesión cerebral isquémica. *J. Res de los cines.* 2000; 2929:217 a 2227, doi: 10.1034/j.1600-0633.2002.290404.x. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
39. Zhao Z., Lu C., Li T., Wang W., Ye W., Zeng R., Ni L., Lai Z., Wang X., Liu C. El efecto protector de la melatonina sobre la Ischemia cerebral y la reperusión en ratas y humanos: en la evaluación de Vivo y un ensayo controlado aleatorio. *J. Res de los cines.* 2018; 65 :e12521. doi: 10.1111/jpi.12521. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

40. Phillipson O.T. Alpha-Synuclein, Epigenética, Mitocondria, Metabolismo, Calcio y Disfunción Circadiana en la Enfermedad de Parkinson. Una estrategia integrada para la gestión. Res de envejecimiento. Rev. 2017; 40 :149-167. doi: 10.1016/j.arr.2017.09.006. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
41. Sinha K., Das J., Pal P.B., Sil P.C. Estrés oxidativo: La Mitocondria-Dependent y Mitocondria-Caminos Independientes de Apoptosis. Arch. - Toxicol. 2013; 87 :1157-1180. doi: 10.1007/s00204-013-1034-4. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
42. Chandra J., Samali A., Orrenius S. Desencante y modulación de la apoptosis por Estrés oxidativo. Radic Libre. Biol. - Med. 2000; 2929:323-333, doi: 10.1016/S0891-5849(00)00302-6. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
43. Zhang H.M., Zhang Y. Melatonina: Un antioxidante bien Documentado con acciones condicionales pro-Oxidant. J. Res de los cines. 2014; 5757:131-146. doi: 10.1111/jpi.12162. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
44. Yang Y., Jiang S., Dong Y., Fan C., Zhao L., Yang X., Li J., Di S., Yue L., Liang G., et al. Melatonina previene la muerte celular y la disfunción mitocondrial a través de un mecanismo SIRT1-Dependent durante Ischemic-Stroke en Mice. J. Res de los cines. 2015; 5858:61-7. doi: 10.1111/jpi.12193. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
45. Giusti P., Upartiti M., Franceschini D., Schiavo N., Floreani M., Manev H. Neuroprotección por Melatonina de Excitotoxicidad inducida por Kainate en ratas. FASEB J. 1996; 10:891 a 896. doi: 10.1096/fasebj.10.8.8666166. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
46. Allen C.L., Bayraktutan U. Estrés oxidativo y su papel en la patogénesis del Apologlo Isquémico. Int. J. Gol de golpe. 2009; 44:461-470. doi: 10.1111/j.1747-4949.2009.00387.x. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
47. Cazevielle C., Safa R., Osborne N.N. Melatonin protege las culturas primarias de las neuronas contrat de NMDA Excitotoxicidad e hipooxigenación. Brain Res. 1997; 768 :120-124. doi: 10.1016/S0006-8993(97)00611-2. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
48. Martín M., Macías M., Escames G., León J., Acuña-Castroviejo D. Melatonina pero no Vitaminas C y E Mantenga Homeostasis de Glutathione en Estrés oxivativo mitocondrial inducido por el timosóxido. FASEB J. 2000; 14 :1677-1679. doi: 10.1096/fj.99-0865fje. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
49. Loren P., Sánchez R., Arias M.E., Felmer R., Risopatrón J., Cheuquemán C. Melatonin Scavenger Properties contra el estrés oxidativo y nitroactivo: Impacto en el manejo de Gamete y en la producción de embriones en humanos y otros mamíferos. Int. J. Mol. Sci. 2017; 1818:1119. doi: 10.3390/ijms18061119. [[PMC libre article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
50. García J.J., Lápez-Pingarrán L., Almeida-Souza P., Tres A., Escudero P., García-Gil F.A., Tan D.X., Reiter R.J., Ramírez J.M., Bernal-Pérez M. Efectos protectores de la melatonina en la reducción del estrés oxidativo y en la preservación de la fluidez de las membranas biológicas: A Review. J. Res de los cines. 2014; 56 :225-237. doi: 10.1111/jpi.12128. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
51. Reiter R.J., Tan D.X., Korkmaz A., Rosales-Corral S.A. Melatonina y Circaditaan Ritmoes de Melatona Optimizar Fisiología Materna, Placental y Fetal. Hum. Reprod. Actualización. 2014; 20 :293-307. doi: 10.1093/humupd/dmt054. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
52. Welin A.K., Svedin P., Lapatto R., Sultan B., Hagberg H., Gressens P., Kjellmer I., Mallard C. Melatonina Reduce la inflamación y la muerte celular en materia blanca en la oveja fetal de mitad de la guzo de la mitad de la gestación después de la oclusión de la cordón umbilical. Pediatr. Res. 2007; 6161:153-158. doi: 10.1203/01.pdr.00002525252526.20451.1a. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
53. Wang X., Zhu S., Pei Z., Drozda M., Stavrovskaya I.G., Del Signore S.J., Cormier K., Shimony E.M., Wang H., Ferrante R.J., et al. Inhibidores de Cytochrome c Liberación con potencial terapéutico para la enfermedad de Huntington. J. Neurosci. 2008; 2828:9473-9485. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1867-08.2008. [[PMC libre article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
54. Jan J.E., Wasdell M.B., Freeman R.D., Bax M. Evidencia Apoyando el uso de Melatonin en los bebés de la gestación corta. J. Res de los cines. 2007; 4242:22-27. doi: 10.1111/j.1600-079X.2006.00398.x. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
55. Schernhammer E.S., Kroenke C.H., Dowsett M., Folkard E., Hankinson S.E. Niveles urinarios de 6-Sulfoximelatonin y sus correlaciones con factores de estilo de vida y niveles de hormonas esteroides. J. Res de los cines. 2006; 4040:116-124. doi: 10.1111/j.1600-079X.2005.00285.x. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
56. Tucker J., McGuire W. ABC de Epidemiología de Nacimiento Pretérmino de Nacimiento Pretérmino. BMJ. 2004; 329 :675-678. doi: 10.1136/bmj.329.7467.675. [[PMC libre article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

57. Zetner D., Andersen L.P.H., Rosenberg J. Farmacocinética de la Administración Alternativa Rutas de Melatonina: Revisión Sistemática. - *Reina de la droga*. 2015; 66 :169-173. doi: 10.1055/s-0035-1565083. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
58. Robertson N.J., Faulkner S., Fleiss B., Bainbridge A., Andorka C., Price D., Powell E., Lecky-Thompson L., Thei L., Chandrasekaran M., et al. Melatonina Augments Hypothermic Neuroprotección en un modelo de asfixia perinatal. *Cerebro*. 2013; 136 :90-105. doi: 10.1093/brain/aws285. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
59. Petrosillo G., Colantuono G., Moro N., Ruggiero F.M., Tiravanti E., Di Venosa N., Fiore T., Paradies G. Melatonin Protege contra el corazón Ischemia-Reperusión Lesiones por Inhibir Mitocondrial Permeabilidad Transición Apertura de la Transición. - *Sí. J. Físicol. Circ. Físicol*. 2009; 297 :H1487-H1493. doi: 10.1152/ajpheart.00163.2009. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
60. Paradies G., Paradies V., Ruggiero F.M., Petrosillo G. Papel protector de Melatonina en la disfunción mitocondrial y trastornos relacionados. *Arch. - Toxicol*. 2015; 89:923-939 doi: 10.1007/s00204-015-1475-z. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
61. Petrosillo G., Moro N., Ruggiero F.M., Paradies G. Melatonina inhibe Cardiolipina Peroxidación en Mitocondria y Previene la Permeabilidad Mitocondrial Transición y Cytochrome c Liberación. *Radic Libre. Biol. - Med*. 2009; 47 :969-974. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2009.06.032. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
62. Yang Y., Duan W., Jin Z., Yi W., Yan J., Zhang S., Wang N., Liang Z., Li Y., Chen W., et al. JAK2/STAT3 Activación por Melatonina Atenúa el Daño oxidativo mitocondrial Inducido por Ischemia/Reperusión Lesiones de Iquimia/Reperusión. *J. Res de los cines*. 2013; 55 :275-286. doi: 10.1111/jpi.12070. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
63. Yeung H.M., Hung M.W., Fung M.L. Melatonina Amelioso Calcio Homeostasis en Miocardio y lesión de Ischemia-Reperusión en ratas hiprójicas crónicas. *J. Res de los cines*. 2008; 45 :373-382. doi: 10.1111/j.1600-079X.2008.00601.x. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
64. Liu Y., Li L.N., Guo S., Zhao X.Y., Liu Y.Z., Liang C., Tu S., Wang D., Li L., Dong J.Z., et al. Melatonina mejora la función cardíaca en un modelo de Mouse de Fracción de Ejección de Ejecución Preservada. *Redox Biol*. 2018; 1818:211-221. doi: 10.1016/j.redox.2018.07.007. [[PMC libre article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
65. Javanmard S.H., Ziaei A., Ziaei S., Ziaei E., Mirmohammad-Sadeghi M. El efecto de la melatonina preoperatoria en la activación del factor 2 relacionado con el Erythroid nuclear en pacientes Undergoing Artery bypass de la cirugía de injersión. *Oxidativo Med. Celular. Longev*. 2013; 2013: 1:1 . 6. doi: 10.1155/2013/676829. [[PMC libre article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
66. Ortiz F., García J.A., Acuña-Castroviejo D., Doerrier C., López A., Venegas C., Volt H., Luna-Sánchez M., López L.C., Escames G. Los efectos beneficiosos de Melatonina contra el depresión mitocondrial del corazón durante la sepsis: Inhibición de i NOS y Preservación de n NOS. *J. Res de los cines*. 2014; 56 :71-81. doi: 10.1111/jpi.12099. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
67. Veneroso C., Tuñón M.J., González-Gallego J., Collado P.S. Melatonina reduce la lesión inflamatoria cardíaca inducida por el ejercicio agudo. *J. Res de los cines*. 2009; 47 :184-191. doi: 10.1111/j.1600-079X.2009.00699.x. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
68. Oliveira L.G.R., Kuehn C.C., Dos Santos C.D., Miranda M.A., Da Costa C.M.B., Mendoná V.J., Do Prado J.C. Acciones protectoras de Melatonina contra el daño cardíaco durante la enfermedad crónica de Chagas. *Acta Trop*. 2013; 128 :652-658. doi: 10.1016/j.actatropica.2013.09.014. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
69. Permpoonputtana K., Tangweerasing P., Mukda S., Boontem P., Nopparat C., Govitrapong P. La administración a largo plazo de Melatonin atenúa la Neuroinflamación en el cerebro de Mouse envejecido. *EXCLI J*. 2018; 17 :634-646. doi: 10.17179/clui2017-654. [[PMC libre article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
70. Wu X., Ji H., Wang Y., Gu C., Gu W., Hu L., Zhu L. Melatonin Aliivia la lesión en Lung inducida por radiación mediante la regulación de MiR-30e/NLRP3 Axis. *Oxidativo Med. Celular. Longev*. 2019; 2019:114. doi: 10.1155/2019/4087288. [[PMC libre article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
71. Wu G.C., Peng C.K., Liao W.I., Pao H.P., Huang K.L., Chu S.J. Melatonin Receptor Agonist Protege contra la lesión en el estado encaído agudo inducido por Ventilator a través de la Up-Regulation de IL-10 Production. *Respir. Res*. 2020; 2121:1-17 doi: 10.1186/s12931-020-1325-2. [[PMC libre article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
72. Shin N.R., Ko J.W., Kim J.C., Park G., Kim S.H., Kim M.S., Kim J.S., Shin I.S. Papel de la Melatonina como un Enhanceador SIRT1 en Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica Inducida por el humo de cigarrillos. *J. Celular. Mol. - Med*. 2020; 2424:1151-1156. doi: 10.1111/jcmm.14816. [[PMC libre article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

73. Zagrean A.-M., Chitimus D.M., Paslaru F.G., Voiculescu S.E., Badiu C., Peltecu G., Panaitescu A.M. Endocrinología materna-fetal y neonatal. Elsevier; Amsterdam, Países Bajos: 2020. Trastornos de la Gland Pineal y Alteraciones de Ritmo Circadiano en Embarazo y Lactancia; pp. 241-257. [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
74. Zhu J.L., Hjollund N.H., Olsen J. Trabajo de Shift, Duración del Embarazo y Peso de Nacimiento: The National Birth Cohort en Dinamarca. - Sí. J. Obstet. Gynecol. 2004; 191 :285o a 291. doi: 10.1016/j.ajog.2003.12.002. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
75. Wierrani F., Grin W., Hlawka B., Kroiss A., Gránberger W. Niveles elevados de Melatonina Sérica durante el embarazo y el trabajo humanos. J. Obstet. Gynaecol. 1997; 1717:449-451. doi: 10.1080/01443619750112411. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
76. Reiter R.J., Tamura H., Tan D.X., Xu X.Y. Melatonin y el sistema Circadiano: Contribuciones a la Reproducción Femenina Exitosa. - Fertil. Esteril. 2014; 102 :321-318 doi: 10.1016/j.fertnst.2014.06.014. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
77. Okatani Y., Hayashi K., Sagara Y. Efecto de Estrogen en la Síntesis de Melatonina en ratas peripubertales femeninas relacionadas con la actividad de la ciclase del adensato. J. Res de los cines. 1998; 25 :245o250. doi: 10.1111/j.1600-079X.1998.tb00394.x. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
78. Kennaway D.J. Programación del Núcleo Supraquiasmático Fetal y la Ritmo de Adultos posteriores. Tendencias Endocrinol. Metab. 2002; 1313:398-402. doi: 10.1016/S1043-2760(02)00692-6. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
79. Conway S., Drew J.E., Canning S.J., Barrett P., Jockers R., Strosberg A.D., Guardiola-Lemaitre B., Delagrangre P., Morgan P.J. Identificación de los receptores de melatonina de Mel1a en la Línea HEK293 de Celular de Riñón Embriónico Humano: Evidencia de los receptores de melatonina de proteína G que no median la inhibición de los niveles de AMP iclista modulados. FEBS Lett. 1997; 407 :121-126. doi: 10.1016/S0014-5793(97)00315-3. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
80. Yu X., Li Z., Zheng H., Ho J., Chan M.T.V., Wu W.K.K. Roles protectores de Melatonina en Enfermedades del Sistema Nervioso Central por la Regulación de Células de Talla Neural. celular Prolif. 2017; 50 :e12323. doi: 10.1111/cpr.12323. [[PMC libre article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
81. Hsu C.N., Tain Y.L. Vía de señalización ligera y circadiana en el embarazo: Programación de la salud y enfermedad de los adultos. Int. J. Mol. Sci. 2020; 2121:2232. doi: 10.3390/ijms21062232. [[PMC libre article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
82. Mahoney M.M. Shift Work, Jet Lag y Reproducción Femenino. Int. J. Endocrinol. 2010; 2010: 813764. doi: 10.1155/2010/813764. [[PMC libre article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
83. Hardeland R., Madrid J.A., Tan D.-X., Reiter R.J. Melatonina, el Sistema de Multioscilación Circadiana y Salud: La necesidad de análisis detallados de la señalización de Melatonina Periférico. J. Res de los cines. 2012; 52 :139-166. doi: 10.1111/j.1600-079X.2011.00934.x. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
84. Kaur S., Teoh A.N., Shukri N.H.M., Shafie S.R., Bustami N.A., Takahashi M., Lim P.J., Shibata S. Rithm Circadiano y su Asociación con Nacimiento y Resultados Infantiles: Protocolo de Investigación de un Estudio Prospectivo de Cohort. BMC Embarazo de parto. 2020; 2020:96. doi: 10.1186/s12884-020-2797-2. [[PMC libre article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
85. Katzer D., Pauli L., Mueller A., Reutter H., Reinsberg J., Fimmers R., Bartmann P., Bagci S. Concentraciones de melatonina y capacidad antioxidante de la leche materna humana De acuerdo con la Era Gestacional y el Tiempo del Día. J. Hum. Lact. 2016; 3232:NP105-NP110. doi: 10.1177/0890334415625217. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
86. Qin Y., Shi W., Zhuang J., Liu Y., Tang L., Bu J., Sun J., Bei F. Variaciones en Melatonina Niveles en la leche materna humana Pretérmino y Término durante el Primer Mes después de la Entrega. Sci. Rep. 2019; 99:1-5 doi: 10.1038/s41598-019-54530-2. [[PMC libre article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
87. Cai C., Vandermeer B., Khurana R., Nerenberg K., Featherstone R., Sebastianski M., Davenport M.H. El impacto del trabajo y horas de trabajo del cambio ocupacional durante el embarazo en los resultados de salud: una revisión sistemática y metaanálisis. - Sí. J. Obstet. Gynecol. 2019; 221 :563-576. doi: 10.1016/j.ajog.2019.06.051. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
88. Stevens R.G., Schernhammer E. Epidemiología de la Melatonina Urinaria en la Mujer y su Relación con Otras Hormonas y Obra Nocturna. Epidemiol de Cáncer. Biomarca. Anterior. 2005; 1414:551. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-04-0420. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
89. Lee J.Y., Song H., Dash O., Park M., Shin N.E., McLane M.W., Lei J., Hwang J.Y., Burd I. Administración de Melatonina para la Prevención del Nacimiento Pretérmino y la lesión cerebral fetal asociada con el Nacimiento prematuro en un modelo de raszo. - Sí. J. Reprod. Immunol. 2019; 282:e13151. doi: 10.1111/aji.13151. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

90. Jahnke G., Marr M., Myers C., Wilson R., Travlos G., Price C. Evaluación de la Toxicidad Materna y del Desarrollo de Melatonina Administrada Oralmente a Embarazada Sprague-Dawley Rats. - Toxicol. Sci. 1999; 5050:271-279. doi: 10.1093/toxsci/50.7 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
91. Freeman M.P., Sosinsky A.Z., Moustafa D., Viguera A.C., Cohen L.S. Uso de suplementos por mujeres durante el embarazo: Datos del Registro Nacional de Embarazo del Hospital General de Massachusetts para Antipsicóticos Atípicos. Arch. Mujeres Ment. Salud. 2016; 1919:437-441. doi: 10.1007/s00737-015-0586-0. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
92. Karumanchi S.A., Granger J.P. Trastornos hipertensos relacionados con la preeclampsia y el embarazo. Hipertensión. 2016; 67 :238-2., doi: 10.1161/HPERTENSIONAHA.115.05024. [PMC libre article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
93. Zeng K., Gao Y., Wan J., Tong M., Lee A.C., Zhao M., Chen Q. La reducción en los niveles de circulante de Melatonina May se asoman al desarrollo de la Preeclampsia. J. Hum. Hipertensos. 2016; 30 :66-6671. doi: 10.1038/jhh.2016.37. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
94. Hobson S.R., Gurusinghe S., Lim R., Alers N.O., Miller S.L., Kingdom J.C., Wallace E.M. Melatonina mejora la función endotelal en Vitro y Prolongs Embarazo en mujeres con Preeclampsia de inicio temprano. J. Res de los cines. 2018; 65 :e12508. doi: 10.1111/jpi.12508. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
95. Hannan N.J., Binder N.K., Beard S., Nguyen T.V., Kaituu-Lino T.J., Tong S. La melatonina mejora las moléculas antioxidantes en la Placenta, Reduce la Secretion de la Tirosina Kinase 1 (SFLT) similar a las Fms de Soluble Fms de la Trofoblast Primaria, pero no rescata la disfunción endotelal: una evaluación de su potencial para tratar la preeclampsia. PLoS ONE. 2018; 13 :e0187082. doi: 10.1371/journal.pone.0187082. [PMC libre article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
96. Hobson S.R., Lim R., Gardiner E.E., Alers N.O., Wallace E.M. Ensayo clínico piloto de fase I de Melatonina administrada maternamente prenatal para discrear el nivel de estrés oxidativo en las pregnancies humanas afectado por la pre-Eclampsia (PAMPR): Protocolo de estudio. Abierta BMJ. 2013; :e003788. doi: 10.1136/bmjopen-2013-003788. [PMC libre article] [PubMed] [CrossRef]
97. Nutt J.G., Bohnen N.I. Terapias no dopaminérgicas. J. Park. Des des. 2018; 8 :S73-S78. doi: 10.3233/JPD-181472. [PMC libre article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
98. Cetin I., Alvino G. Restricción de crecimiento intrauterina: implicaciones para el metabolismo placentario y el transporte. Una revisión. Placenta. 2009; 30: 77-82. doi: 10.1016/j.placenta.2008.12.006. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
99. Miller S.L., Yan E.B., Castillo-Meléndez M., Jenkin G., Walker D.W. Melatonin Provee la neuroprotección en el cerebro de oveja fetal de la estación tardía en respuesta a la oclusión de cordones umbilical. Dev. Neurosci. 2005; 2727:200-210. doi: 10.1159/000085993. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
100. Wang L., Feng C., Zheng X., Guo Y., Zhou F., Shan D., Liu X., Kong J. Planta Mitocondria Sintetize Melatonina y Mejora la Tolerancia de las Plantas para el Estrés de la Sequía. J. Res de los cines. 2017; 63 :e12429. doi: 10.1111/jpi.12429. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
101. Voiculescu S.E., Zygouropoulos N., Zahu C.D., Zagrean A.M. Papel de Melatonina en el desarrollo fetal de Embryo. J. - Med. La vida. 2014; 77:488-492. [PMC libre artículo] [PubMed] [Google Scholar]
102. Rodríguez-Osorio N., Kim I.J., Wang H., Kaya A., Memili E. Melatonina aumenta la tasa de livage de Preimplantación porcina Embryos en Vitro. J. Res de los cines. 2007; 43 :283-288. doi: 10.1111/j.1600-079X.2007.00475.x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
103. Sampaio R.V., Conceição D.S.B., Miranda M.S., Sampaio L.d.F.S., Ohashi O.M. MT3 Melatonin Binding Site, MT1 y MT2 Melatonin Receptores están presentes en ovocitos, pero sólo MT1 está presente en Bovine Blastocyst Produced In Vitro. Reprod. Biol. Endocrinol. 2012; 1010:103. doi: 10.1186/1477-7827-10-103. [PMC libre article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
104. Wang F., Tian X., Zhang L., Tan D., Reiter R.J., Liu G. Melatonin promueve el desarrollo en Vitro de Embryos Pronucleares y aumenta la eficiencia del implante de Blastocyst en Murine. J. Res de los cines. 2013; 5555:267-274. doi: 10.1111/jpi.12069. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
105. Schwimmer H., Metzger A., Pulosof Y., Szyf M., Machnes Z.M., Fares F., Harel O., Haim A. Luz en la noche y melatonina tienen efectos opuestos en los tumores de cáncer de mama en los ratones Asechados por las tasas de crecimiento y la metilación global del ADN. Chronobiol. Int. 2014; 31 :144-150. doi: 10.3109/07420528.2013.842925. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
106. Smith Z.D., Meissner A. Ailetación de ADN: Roles en el desarrollo de mamíferos. Nat. Rev. Genet. 2013; 14 :204-220. doi: 10.1038/nrg3354. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
107. Vázquez J., González B., Sempere V., Mas A., Torija M.J., Beltrán G. Melatonina reduce el daño por estrés oxidativo inducido por peróxido de hidrógeno en Saccharomyces Cerevisiae. Frente. Microbiol. 2017; 88:1066. doi: 10.3389/fmicb.2017.01066. [PMC libre article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

108. Gitto E., Aversa S., Reiter R.J., Barberi I., Pellegrino S. Actualización sobre el uso de Melatonina en Pediatría. *J. Res de los cines.* 2011; 5050:21-28. doi: 10.1111/j.1600-079X.2010.00814.x. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
109. Gitto E., Pellegrino S., Gitto P., Barberi I., Reiter R.J. Estrés oxidativo del recién nacido en el período prenatal y postnatal y la utilidad clínica de la melatonina. *J. Res de los cines.* 2009; 4646:128-139. doi: 10.1111/j.1600-079X.2008.00649.x. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
110. Thomas L., Purvis C.C., Drew J.E., Abramovich D.R., Williams L.M. Receptores de melatonina en Brain Fetal Humano: 2-[125I]Iodomelatonin Encuadernación y Expresión Genética MT1. *J. Res de los cines.* 2002; 33 :218-224. doi: 10.1034/j.1600-079X.2002.02921.x. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
111. McDonald C.A., Penny T.R., Paton M.C.B., Sutherland A.E., Nekkanti L., Yawno T., Castillo-Melendez M., Fahey M.C., Jones N.M., Jenkin G., et al. Efectos de las células sanguíneas de cordón umbilical, y subtipos, para reducir la neuroinflamación después de la lesión cerebral hiperoxica-isquémica. *J. Neuroinflamm.* 2018; 15 :47. doi: 10.1186/s12974-018-1089-5. [[PMC libre article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
112. Cao W., Carney J.M., Duchon A., Floyd R.A., Chevion M. Oxígeno Cambio Radical Libre en Ischemia y lesión de Reperusión a Cerebro. *Neurosci. - Deja.* 1988; 8888:233-238. doi: 10.1016/0340-3940(88)90132-2. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
113. Jang M.H., Jung S.B., Lee M.H., Kim C.J., Oh Y.T., Kang I., Kim E.H. Melatonina atenúa Amyloid Beta25-35-Apoptosis inducida en Mouse Microglial BV2 Cells. *Neurosci. - Deja.* 2005; 380380::26-31. doi: 10.1016/j.neulet.2005.01.003. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
114. Ebadi M., Sharma S.K., Ghafourifar P., Brown-Borg H., El ReFaey H. Peroxinitrito en la patogenia de la enfermedad de Parkinson y el papel neurotrónico de las metlotieroninas. *Métodos Enzymol.* 2005; 396 :276 a 2298. doi: 10.1016/S0076-6879(05)96024-2. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
115. Aly H., Elmahdy H., El-Dib M., Rowisha M., Awny M., El-Gohary T., Elbatch M., Hamisa M., El-Mashad A.R. Uso de melatonina para la neuroprotección en Asfixia perinatal: estudio piloto controlado aleatorio. *J. Perinatol.* 2015; 35 :86-191. doi: 10.1038/jp.2014.186. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
116. Dayoub J.C., Ortiz F., Lápex L.C., Venegas C., Del Pino-Zumaquero A., Roda O., Sánchez-Montesinos I., Acuña-Castroviejo D., Escames G. Sinergia entre Melatonina y Atorvastatina contra Daños Células Endotelia Inducido por Lipopolisacárido. *J. Res de los cines.* 2011; 51 :324-330. doi: 10.1111/j.1600-079X.2011.00892.x. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
117. Hu S., Zhu P., Zhou H., Zhang Y., Chen Y. Efectos protectores inducidos por melatonina en los cardiomiocitos contra el lesión por reperusión parcialmente a través de la modulación de IP3R y SERCA2a mediante Activación de ERK1. *Arq. Soserol. Cardiol.* 2018; 110 :44-51. doi: 10.5935/abc.20180008. [[PMC libre article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
118. Giacomo C.G., Antonio M. Melatonina en Cambios Adaptativos Mitocondriales Cardiacos/Insudicadas por la Reperusión. *Cardiovasc. Hematol. - Desord. Metas.* 2007; 7 :163-169. doi: 10.2174/187152907771745297. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
119. Qi X., Wang J. Melatonina Mejora la Biogénesis Mitocondrial a través de la AMPK / PGC1-Camino a Atenuar Ischemia/Reperusión -Daños miocárdicos introducidos. *Envejecer.* 2020; 1212:1-14 doi: 10.18632/envejecer. [[PMC libre article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
120. Stroethoff M., Goetze L., Torregroza C., Bunte S., Raupach A., Heinen A., Mathes A., Hollmann M.W., Huhn R. El receptor de Melatonin Agonist Ramelteon presenta la cardioprotección que requiere la activación del receptor MT2 y la liberación de especies de oxígeno reactivo. *Cardiovasc. - Drogas Ther.* 2020; 34 :303-10. doi: 10.1007/s10557-020-06972-4. [[PMC libre article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
121. Zhou H., Ma Q., Zhu P., Ren J., Reiter R.J., Chen Y. Papel protector de la melatonina en la lesión de la graffiz cardiaca Ischemia-Reperusión: De la patogenesis a la terapia dirigida. *J. Res de los cines.* 2018; 64 :1-21. doi: 10.1111/jpi.12471. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
122. Baker J., Kimpinski K. Papel de la melatonina en la regulación de la presión arterial: Un agente antihipertensivo adjunto. *Clin. Expe. Pharmacol. Físicol.* 2018; 45 :755-766. doi: 10.1111/1440-1681.12942. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
123. Pechanova O., Paulis L., Simko F. Efectos periféricos y centrales de la melatonina en la regulación de la presión arterial. *Int. J. Mol. Sci.* 2014; 15 :17920-17937. doi: 10.3390/ijms151017920. [[PMC libre article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
124. Cardinali D.P., Hardeland R. Inflamming, Síndrome Metabólico y Melatonina: A Call for Treatment Studies. *Neuroendocrinología.* 2017; 104 :382-397. doi: 10.1159/000446543. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

125. Domínguez-Rodríguez A., Abreu-Gonzalez P., De La Torre-Hernandez J.M., González-Gonzalez J., García-Camarero T., Consuegra-Sánchez L., García-Saiz M.d.M., Aldea-Perona A., Virgos-Aller T., Azpeitia A., et al. Efecto de la Melatonina intravenosa e intracoronaria como Alicante de Intervención Coronaria Primaria Percutánea para Infarto de Miocardio Aguilar ST ST: Resultados del Alicativo de Melatonina en el Infarto Acutas de Infarto de Miocardial Tretado con Ensayo de Angioplastia. *J. Res de los cines.* 2017; 62 :e12374. doi: 10.1111/jpi.12374. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
126. Ekel-f S.V., Halladin N.L., Jensen S.E., Zaremba T., Aar-e J., Kjorgaard B., Simonsen C.W., Rosenberg J., Gogenur I. Efectos de la Melatonina intracoronaria en la lesión de la reinfusión de Isemia en el IVA de la miocardio en el infarto de miocardio. *Buque de Corazón.* 2016; 3131:88-95. doi: 10.1007/s00380-014-0589-1. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
127. Virag J., Lust R. Influencias circadianas en el infarto de miocardio. *Frente. Físical.* 2014; 55:1-10. doi: 10.3389/fphys.2014.00422. [[PMC libre article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
128. Singhanat K., Apaijai N., Chattipakorn S.C., Chattipakorn N. Roles de Melatonina y sus receptores en la lesión de la reperfusión de melatonina en la pediaatra. *Celular. Mol. La vida Sci.* 2018; 75 :4125-4149. doi: 10.1007/s00018-018-2905-x. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
129. Dominguez-Rodríguez A., Abreu-Gonzalez P., Reiter R.J. Melatonina para Cardioprotección en ST Elevación Infarto de miocardio: Estamos listos para el desafío? *Corazón.* 2016; 103 :647-648. doi: 10.1136/heartjnl-2016-310689. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
130. Domínguez-Rodríguez A., Abreu-Gonzalez P., Arroyo-Ucar E., Reiter R.J. Disminución del nivel de melatonina en los predices séricos Remodelación ventricular izquierda tras infarto de miocardio agudo. *J. Res de los cines.* 2012; 53 :319-3323. doi: 10.1111/j.1600-079X.2012.01001.x. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
131. Dominguez-Rodríguez A., Abreu-Gonzalez P., De La Torre-Hernandez J.M., Consuegra-Sanchez L., Piccolo R., Gonzalez-Gonzalez J., García-Camarero T., Del Mar Garcia-Saiz M., Aldea-Perona A., Reiter R.J., et al. Utilidad del tratamiento temprano con melatonina para reducir el tamaño del infarto en pacientes con elevación de ST-Segmento La infarto de cardiódía Recibiendo una intervención coronaria talaquisa (Desde la Melatonina adjunta en el infarto agudo de la miocardio tratada con ensayo de angioplastia) *Am. J. Cardiol.* 2017; 120 :522-526. doi: 10.1016/j.amjcard.2017.05.018. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
132. Domínguez-Rodríguez A., Abreu-Gonzalez P., Piccolo R., Galasso G., Reiter R.J. Melatonina se asocia con la remodelación inversa después de la terapia de reacrionización cardíaca en pacientes con insuficiencia cardíaca y disynchronía ventricular. *Int. J. Cardiol.* 2016; 221 :359-363. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.07.056. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
133. Misaka T., Yoshihisa A., Yokokawa T., Sato T., Oikawa M., Kobayashi A., Yamaki T., Sugimoto K., Kunii H., Nakazato K., et al. Niveles de plasma de Melatonina en Cardiomiopatía Dilatada. *J. Res de los cines.* 2019; 66 :e12564. doi: 10.1111/jpi.12564. [[PMC libre article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
134. Che H., Wang Y., Li H., Li Y., Sahil A., Lv J., Liu Y., Yang Z., Dong R., Xue H., et al. Melatonin alivia la Fibrosis Cardíaca mediante la prohibición de LncRNA MALAT1/MiR-141-Medias de NLRP3 Inflamasome y TGF-1/Smads Signaling in Diabetic Cardiomyopathy. *FASEB J.* 2020; 34 :5282-5298. doi: 10.1096/fj.201902692R. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
135. Crnko S., Printezi M.I., Jansen T.P.J., Leiteris L., Van Der Meer M.G., Schutte H., Van Faassen M., Du Pré B.C., De Jonge N., Asselbergs F.W., et al. Biomarcador probótico Soluble ST2 Exhibición Diurnal Variation in Chronic Heart Fall Patients. *ESC Heart Fail.* 2020; 7 :1224-1233. doi: 10.1002/eh2.12673. [[PMC libre article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
136. Dwaich K.H., Al-Amran F.G.Y., AL-Sheibani B.I.M., Al-Aubaidy H.A. Efectos de la melatonina en la miocardial Ischemia.Leperfusión de lesiones: Impacto en el resultado en pacientes Undergoing Artery Artery Byfting Cigery. *Int. J. Cardiol.* 2016; 221 :977-986. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.07.108. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
137. Dominguez-Rodríguez A., Abreu-Gonzalez P. Future Strategies for Acute Cardioprotection: “Melatonin as Promising Therapy.” *Cardiovasc. Res.* 2017;113:1418. doi: 10.1093/cvr/cvx136. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
138. Popescu M.R., Panaitescu A.M., Pavel B., Zagrean L., Peltecu G., Zagrean A.M. Getting an Early Start in Understanding Perinatal Asphyxia Impact on the Cardiovascular System. *Front. Pediatr.* 2020;8:68. doi: 10.3389/fped.2020.00068. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
139. Tare M., Parkington H.C., Wallace E.M., Sutherland A.E., Lim R., Yawno T., Coleman H.A., Jenkin G., Miller S.L. Maternal Melatonin Administration Mitigates Coronary Stiffness and Endothelial Dysfunction, and Improves Heart Resilience to Insult in Growth Restricted Lambs. *J. Physiol.* 2014;592:2695–2709. doi: 10.1113/jphysiol.2014.270934. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

140. Tain Y.L., Huang L.T., Hsu C.N. Developmental Programming of Adult Disease: Reprogramming by Melatonin? *Int. J. Mol. Sci.* 2017;18:426. doi: 10.3390/ijms18020426. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
141. Tain Y.L., Huang L.T., Hsu C.N., Lee C.-T. Melatonin Therapy Prevents Programmed Hypertension and Nitric Oxide Deficiency in Offspring Exposed to Maternal Caloric Restriction. *Oxidative Med. Cell. Longev.* 2014;2014:1–21. doi: 10.1155/2014/283180. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
142. Tain Y.L., Chan J.Y.H., Lee C.-T., Hsu C.N. Maternal Melatonin Therapy Attenuates Methyl-Donor Diet-Induced Programmed Hypertension in Male Adult Rat Offspring. *Nutrients.* 2018;10:1407. doi: 10.3390/nu10101407. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
143. Mendez N., Halabi D., Spichiger C., Salazar E.R., Vergara K., Alonso-Vasquez P., Carmona P., Sarmiento J.M., Richter H.G., Seron-Ferre M., et al. Gestational Chronodisruption Impairs Circadian Physiology in Rat Male Offspring, Increasing the Risk of Chronic Disease. *Endocrinology.* 2016;157:4654–4668. doi: 10.1210/en.2016-1282. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
144. Alamili M., Bendtzen K., Lykkesfeldt J., Rosenberg J., Gögenur I. Melatonin Suppresses Markers of Inflammation and Oxidative Damage in a Human Daytime Endotoxemia Model. *J. Crit. Care.* 2014;29:184.e9–184.e13. doi: 10.1016/j.jcrc.2013.09.006. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
145. Dominguez-Rodriguez A., Abreu-Gonzalez P., Garcia M., Ferrer J., De La Rosa A., Vargas M., Reiter R.J. Light/Dark Patterns of Interleukin-6 in Relation to the Pineal Hormone Melatonin in Patients with Acute Myocardial Infarction. *Cytokine.* 2004;26:89–93. doi: 10.1016/j.cyto.2004.01.003. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
146. Dominguez-Rodriguez A., Garcia-Gonzalez M., Abreu-Gonzalez P., Ferrer J., Kaski J.C. Relation of Nocturnal Melatonin Levels to C-Reactive Protein Concentration in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Am. J. Cardiol.* 2006;97:10–12. doi: 10.1016/j.amjcard.2005.07.120. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
147. Libby P. Inflammation in Atherosclerosis. *Arter. Thromb. Vasc. Biol.* 2012;32:2045–2051. doi: 10.1161/ATVBAHA.108.179705. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
148. Bäck M., Yurdagul A., Tabas I., Öörni K., Kovanen P.T. Inflammation and Its Resolution in Atherosclerosis: Mediators and Therapeutic Opportunities. *Nat. Rev. Cardiol.* 2019;1:389–406. doi: 10.1038/s41569-019-0169-2. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
149. Oxenkrug G.F., Summergrad P. *Annals of the New York Academy of Sciences.* Volume 1199. Blackwell Publishing Inc.; New York, NY, USA: 2010. Ramelteon Attenuates Age-Associated Hypertension and Weight Gain in Spontaneously Hypertensive Rats; pp. 114–120. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
150. She M., Hu X., Su Z., Zhang C., Yang S., Ding L., Laudon M., Yin W. Piromelatine, a Novel Melatonin Receptor Agonist, Stabilizes Metabolic Profiles and Ameliorates Insulin Resistance in Chronic Sleep Restricted Rats. *Eur. J. Pharmacol.* 2014;727:60–65. doi: 10.1016/j.ejphar.2014.01.037. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
151. Obayashi K., Saeki K., Kurumatani N. Higher Melatonin Secretion Is Associated with Lower Leukocyte and Platelet Counts in the General Elderly Population: The Kyo-Heijo Cohort. *J. Pineal Res.* 2015;58:227–233. doi: 10.1111/jpi.12209. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
152. Paredes S.D., Forman K.A., García C., Vara E., Escames G., Tresguerres J.A.F. Protective Actions of Melatonin and Growth Hormone on the Aged Cardiovascular System. *Horm. Mol. Biol. Clin. Investig.* 2014;18:79–88. doi: 10.1515/hmbci-2014-0016. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
153. Favero G., Franceschetti L., Buffoli B., Moghadasian M.H., Reiter R.J., Rodella L.F., Rezzani R. Melatonin: Protection against Age-Related Cardiac Pathology. *Ageing Res. Rev.* 2017;35:336–349. doi: 10.1016/j.arr.2016.11.007. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
154. Obayashi K., Saeki K., Tone N., Kurumatani N. Relationship between Melatonin Secretion and Nighttime Blood Pressure in Elderly Individuals with and without Antihypertensive Treatment: A Cross-Sectional Study of the HEIJO-KYO Cohort. *Hypertens. Res.* 2014;37:908–913. doi: 10.1038/hr.2014.99. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
155. Reiter R.J., Tan D.X., Korkmaz A. The Circadian Melatonin Rhythm and Its Modulation: Possible Impact on Hypertension. *J. Hypertens.* 2009;27:S17–S20. doi: 10.1097/01.hjh.0000358832.41181.bf. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
156. Li Y., Vgontzas A.N., Fernandez-Mendoza J., Bixler E.O., Sun Y., Zhou J., Ren R., Li T., Tang X. Insomnia with Physiological Hyperarousal Is Associated with Hypertension. *Hypertension.* 2015;65:644–650. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04604. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
157. Akbari M., Ostadmohammadi V., Tabrizi R., Lankarani K.B., Heydari S.T., Amirani E., Reiter R.J., Asemi Z. The Effects of Melatonin Supplementation on Inflammatory Markers among Patients with Metabolic Syndrome or Related Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized

- Controlled Trials. *Inflammopharmacology*. 2018;26:899–907. doi: 10.1007/s10787-018-0508-7. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
158. Zephy D., Ahmad J. Type 2 Diabetes Mellitus: Role of Melatonin and Oxidative Stress. *Diabetes Metab. Syndr. Clin. Res. Rev.* 2015;9:127–131. doi: 10.1016/j.dsx.2014.09.018. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
159. Korkmaz A., Ma S., Topal T., Rosales-Corral S., Tan D.X., Reiter R.J. Glucose: A Vital Toxin and Potential Utility of Melatonin in Protecting against the Diabetic State. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2012;349:128–137. doi: 10.1016/j.mce.2011.10.013. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
160. Rezzani R., Favero G., Stacchiotti A., Rodella L.F. Endothelial and Vascular Smooth Muscle Cell Dysfunction Mediated by Cyclophylin A and the Atheroprotective Effects of Melatonin. *Life Sci.* 2013;92:875–882. doi: 10.1016/j.lfs.2012.11.011. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
161. Mesri Alamdari N., Mahdavi R., Roshanravan N., Lotfi Yaghin N., Ostadrahimi A.R., Faramarzi E. A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Related to the Effects of Melatonin on Oxidative Stress and Inflammatory Parameters of Obese Women. *Horm. Metab. Res.* 2014;47:504–508. doi: 10.1055/s-0034-1384587. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
162. Favero G., Franco C., Stacchiotti A., Rodella L.F., Rezzani R. Sirtuin1 Role in the Melatonin Protective Effects Against Obesity-Related Heart Injury. *Front. Physiol.* 2020;11:11. doi: 10.3389/fphys.2020.00103. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)] [Retracted](#)
163. McMullan C.J., Rimm E.B., Schernhammer E.S., Forman J.P. A Nested Case-Control Study of the Association between Melatonin Secretion and Incident Myocardial Infarction. *Heart.* 2016;103:694–701. doi: 10.1136/heartjnl-2016-310098. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
164. Talafi Noghani M., Namdar H. Migraine Associated with Gastrointestinal Disorders: A Pathophysiological Explanation. *Med. Hypotheses.* 2019;125:90–93. doi: 10.1016/j.mehy.2019.02.041. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
165. Yin J., Li Y., Han H., Chen S., Gao J., Liu G., Wu X., Deng J., Yu Q., Huang X., et al. Melatonin Reprogramming of Gut Microbiota Improves Lipid Dysmetabolism in High-Fat Diet-Fed Mice. *J. Pineal Res.* 2018;65:e12524. doi: 10.1111/jpi.12524. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
166. Hu Z.P., Fang X.L., Fang N., Wang X.B., Qian H.Y., Cao Z., Cheng Y., Wang B.N., Wang Y. Melatonin Ameliorates Vascular Endothelial Dysfunction, Inflammation, and Atherosclerosis by Suppressing the TLR4/NF-KB System in High-Fat-Fed Rabbits. *J. Pineal Res.* 2013;55:388–398. doi: 10.1111/jpi.12085. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
167. Chen W.R., Zhou Y.J., Yang J.Q., Liu F., Wu X.P., Sha Y. Melatonin Attenuates Calcium Deposition from Vascular Smooth Muscle Cells by Activating Mitochondrial Fusion and Mitophagy via an AMPK/OPA1 Signaling Pathway. *Oxidative Med. Cell. Longev.* 2020;2020:1–23. doi: 10.1155/2020/5298483. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
168. Xu F., Zhong J.Y., Lin X., Shan S.K., Guo B., Zheng M.H., Wang Y., Li F., Cui R.R., Wu F., et al. Melatonin Alleviates Vascular Calcification and Ageing through Exosomal MiR-204/MiR-211 Cluster in a Paracrine Manner. *J. Pineal Res.* 2020;68:1–20. doi: 10.1111/jpi.12631. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
169. Sallinen P., Mänttari S., Leskinen H., Ilves M., Vakkuri O., Ruskoaho H., Saarela S. The Effect of Myocardial Infarction on the Synthesis, Concentration and Receptor Expression of Endogenous Melatonin. *J. Pineal Res.* 2007;42:254–260. doi: 10.1111/j.1600-079X.2006.00413.x. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
170. Altun A., Yaprak M., Aktoz M., Vardar A., Betul U.A., Ozbay G. Impaired Nocturnal Synthesis of Melatonin in Patients with Cardiac Syndrome X. *Neurosci. Lett.* 2002;327:143–145. doi: 10.1016/S0304-3940(02)00368-3. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
171. Domínguez-Rodríguez A., Abreu-González P., García M.J., Sanchez J., Marrero F., De Armas-Trujillo D. Decreased Nocturnal Melatonin Levels during Acute Myocardial Infarction. *J. Pineal Res.* 2002;33:248–252. doi: 10.1034/j.1600-079X.2002.02938.x. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
172. Fernandes P.A., Tamura E.K., D’Argenio-Garcia L., Muxel S.M., Da Silveira Cruz-Machado S., Marçola M., Carvalho-Sousa C.E., Cecon E., Ferreira Z.S., Markus R.P. Dual Effect of Catecholamines and Corticosterone Crosstalk on Pineal Gland Melatonin Synthesis. *Neuroendocrinology.* 2016;104:126–134. doi: 10.1159/000445189. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
173. Yang J.B., Kang Y.M., Zhang C., Yu X.J., Chen W.S. Infusion of Melatonin into the Paraventricular Nucleus Ameliorates Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury by Regulating Oxidative Stress and Inflammatory Cytokines. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2019;74:336–347. doi: 10.1097/FJC.0000000000000711. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
174. Nduhirabandi F., Du Toit E.F., Blackhurst D., Marais D., Lochner A. Chronic Melatonin Consumption Prevents Obesity-Related Metabolic Abnormalities and Protects the Heart against

- Myocardial Ischemia and Reperfusion Injury in a Prediabetic Model of Diet-Induced Obesity. *J. Pineal Res.* 2011;50:171–182. doi: 10.1111/j.1600-079X.2010.00826.x. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
175. Li H.R., Wang C., Sun P., Liu D., Du G., Tian J.W. Melatonin Attenuates Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity through Preservation of YAP Expression. *J. Cell. Mol. Med.* 2020;24:3634–3646. doi: 10.1111/jcmm.15057. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
176. Stoschitzky K., Stoschitzky G., Brussee H., Bonell C., Dobnig H. Comparing Beta-Blocking Effects of Bisoprolol, Carvedilol and Nebivolol. *Cardiology.* 2006;106:199–206. doi: 10.1159/000093060. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
177. Stoschitzky K., Sakotnik A., Lercher P., Zweiker R., Maier R., Liebmann P., Lindner W. Influence of Beta-Blockers on Melatonin Release. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1999;55:111–115. doi: 10.1007/s002280050604. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
178. Drobniak J., Owczarek K., Piera L., Tosik D., Olczak S., Ciosek J., Hrabec E. Melatonin-Induced Augmentation of Collagen Deposition in Cultures of Fibroblasts and Myofibroblasts Is Blocked by Luzindole—A Melatonin Membrane Receptors Inhibitor. *Pharmacol. Rep.* 2013;65:642–649. doi: 10.1016/S1734-1140(13)71041-7. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
179. Drobniak J., Karbownik-Lewińska M., Szczepanowska A., Słotwińska D., Olczak S., Jakubowski L., Dąbrowski R. Regulatory Influence of Melatonin on Collagen Accumulation in the Infarcted Heart Scar. *J. Pineal Res.* 2008;45:285–290. doi: 10.1111/j.1600-079X.2008.00588.x. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
180. Drobniak J., Tosik D., Piera L., Szczepanowska A., Olczak S., Zielinska A., Liberski P.P., Ciosek J. Melatonin-Induced Glycosaminoglycans Augmentation in Myocardium Remote to Infarction. *J. Physiol. Pharm.* 2013;64:737–744. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
181. Feigin V.L., Nichols E., Alam T., Bannick M.S., Beghi E., Blake N., Culpepper W.J., Dorsey E.R., Elbaz A., Ellenbogen R.G., et al. Global, Regional, and National Burden of Neurological Disorders, 1990–2016: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2019;18:459–480. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30499-X. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
182. Hurtado-Alvarado G., Domínguez-Salazar E., Pavon L., Velázquez-Moctezuma J., Gómez-González B. Blood-Brain Barrier Disruption Induced by Chronic Sleep Loss: Low-Grade Inflammation May Be the Link. *J. Immunol. Res.* 2016;2016:1–15. doi: 10.1155/2016/4576012. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
183. Ali T., Rehman S.U., Shah F.A., Kim M.O. Acute Dose of Melatonin via Nrf2 Dependently Prevents Acute Ethanol-Induced Neurotoxicity in the Developing Rodent Brain. *J. Neuroinflamm.* 2018;15:119. doi: 10.1186/s12974-018-1157-x. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
184. Tyagi E., Agrawal R., Nath C., Shukla R. Effect of Melatonin on Neuroinflammation and Acetylcholinesterase Activity Induced by LPS in Rat Brain. *Eur. J. Pharmacol.* 2010;640:206–210. doi: 10.1016/j.ejphar.2010.04.041. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
185. Guzman-Martinez L., Maccioni R.B., Andrade V., Navarrete L.P., Pastor M.G., Ramos-Escobar N. Neuroinflammation as a Common Feature of Neurodegenerative Disorders. *Front. Pharmacol.* 2019;10:1008. doi: 10.3389/fphar.2019.01008. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
186. Tan S.H., Karri V., Tay N.W.R., Chang K.H., Ah H.Y., Ng P.Q., Ho H.S., Keh H.W., Candasamy M. Emerging Pathways to Neurodegeneration: Dissecting the Critical Molecular Mechanisms in Alzheimer's Disease, Parkinson's Disease. *Biomed. Pharmacother.* 2019;111:765–777. doi: 10.1016/j.biopha.2018.12.101. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
187. Rudnitskaya E.A., Maksimova K.Y., Muraleva N.A., Logvinov S.V., Yanshole L.V., Kolosova N.G., Stefanova N.A. Beneficial Effects of Melatonin in a Rat Model of Sporadic Alzheimer's Disease. *Biogerontology.* 2015;16:303–316. doi: 10.1007/s10522-014-9547-7. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
188. Cardinali D.P. Melatonin: Clinical Perspectives in Neurodegeneration. *Front. Endocrinol.* 2019;10:480. doi: 10.3389/fendo.2019.00480. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
189. Alghamdi B.S. The Neuroprotective Role of Melatonin in Neurological Disorders. *J. Neurosci. Res.* 2018;96:1136–1149. doi: 10.1002/jnr.24220. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
190. Sayre L., Smith M., Perry G. Chemistry and Biochemistry of Oxidative Stress in Neurodegenerative Disease. *Curr. Med. Chem.* 2012;8:721–738. doi: 10.2174/0929867013372922. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
191. Maurizi C.P. Alzheimer's Disease: Roles for Mitochondrial Damage, the Hydroxyl Radical, and Cerebrospinal Fluid Deficiency of Melatonin. *Med. Hypotheses.* 2001;57:156–160. doi: 10.1054/mehy.2001.1324. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

192. Wongprayoon P., Govitrapong P. Melatonin Attenuates Methamphetamine-Induced Neurotoxicity. *Curr. Pharm. Des.* 2016;22:1022–1032. doi: 10.2174/1381612822666151214125657. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
193. Şirin F.B., Kumbul Doğuc D., Vural H., Eren İ., İnanlı İ., Sütçü R., Delibaş N. Plasma 8-IsoPGF2 α and Serum Melatonin Levels in Patients with Minimal Cognitive Impairment and Alzheimer Disease. *Turk. J. Med. Sci.* 2015;45:1073–1077. doi: 10.3906/sag-1406-134. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
194. Menegardo C.S., Friggi F.A., Scardini J.B., Rossi T.S., Vieira T.D.S., Tieppo A., Morelato R.L. Sundown Syndrome in Patients with Alzheimer's Disease Dementia. *Dement. Neuropsychol.* 2019;13:469–474. doi: 10.1590/1980-57642018dn13-040015. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
195. Paul R., Phukan B.C., Justin Thenmozhi A., Manivasagam T., Bhattacharya P., Borah A. Melatonin Protects against Behavioral Deficits, Dopamine Loss and Oxidative Stress in Homocysteine Model of Parkinson's Disease. *Life Sci.* 2018;192:238–245. doi: 10.1016/j.lfs.2017.11.016. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
196. Dowling G.A., Mastick J., Colling E., Carter J.H., Singer C.M., Aminoff M.J. Melatonin for Sleep Disturbances in Parkinson's Disease. *Sleep Med.* 2005;6:459–466. doi: 10.1016/j.sleep.2005.04.004. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
197. Chang C.F., Huang H.J., Lee H.C., Hung K.C., Wu R.T., Lin A.M.Y. Melatonin Attenuates Kainic Acid-Induced Neurotoxicity in Mouse Hippocampus via Inhibition of Autophagy and α -Synuclein Aggregation. *J. Pineal Res.* 2012;52:312–321. doi: 10.1111/j.1600-079X.2011.00945.x. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
198. Lin A.M.Y., Fang S.F., Chao P.L., Yang C.H. Melatonin Attenuates Arsenite-Induced Apoptosis in Rat Brain: Involvement of Mitochondrial and Endoplasmic Reticulum Pathways and Aggregation of α -Synuclein. *J. Pineal Res.* 2007;43:163–171. doi: 10.1111/j.1600-079X.2007.00456.x. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
199. Brito-Armas J.M., Baekelandt V., Castro-Hernández J.R., González-Hernández T., Rodríguez M., Fuentes R.C. Melatonin Prevents Dopaminergic Cell Loss Induced by Lentiviral Vectors Expressing A30P Mutant Alpha-Synuclein. *Histol. Histopathol.* 2013;28:999–1006. doi: 10.14670/HH-28.999. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
200. Hu W., Ma Z., Jiang S., Fan C., Deng C., Yan X., Di S., Lv J., Reiter R.J., Yang Y. Melatonin: The Dawning of a Treatment for Fibrosis? *J. Pineal Res.* 2016;60:121–131. doi: 10.1111/jpi.12302. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
201. Zhao X., Sun J., Su W., Shan H., Zhang B., Wang Y., Shabanova A., Shan H., Liang H. Melatonin Protects against Lung Fibrosis by Regulating the Hippo/YAP Pathway. *Int. J. Mol. Sci.* 2018;19:1118. doi: 10.3390/ijms19041118. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
202. Yildirim Z., Kotuk M., Erdogan H., Iraz M., Yagmurca M., Kuku I., Fadillioglu E. Preventive Effect of Melatonin on Bleomycin-Induced Lung Fibrosis in Rats. *J. Pineal Res.* 2006;40:27–33. doi: 10.1111/j.1600-079X.2005.00272.x. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
203. Wang R., Zhou S., Wu P., Li M., Ding X., Sun L., Xu X., Zhou X., Zhou L., Cao C., et al. Identifying Involvement of H19-MiR-675-3p-IGF1R and H19-MiR-200a-PDCD4 in Treating Pulmonary Hypertension with Melatonin. *Mol. Ther. Nucleic Acids.* 2018;13:44–54. doi: 10.1016/j.omtn.2018.08.015. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
204. Gonzalez-Candia A., Veliz M., Carrasco-Pozo C., Castillo R.L., Cárdenas J.C., Ebensperger G., Reyes R.V., Llanos A.J., Herrera E.A. Antenatal Melatonin Modulates an Enhanced Antioxidant/pro-Oxidant Ratio in Pulmonary Hypertensive Newborn Sheep. *Redox Biol.* 2019;22:101128. doi: 10.1016/j.redox.2019.101128. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
205. Hung M.W., Yeung H.M., Lau C.F., Poon A.M.S., Tipoe G.L., Fung M.L. Melatonin Attenuates Pulmonary Hypertension in Chronically Hypoxic Rats. *Int. J. Mol. Sci.* 2017;18:1125. doi: 10.3390/ijms18061125. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
206. Maarman G., Blackhurst D., Thienemann F., Blauwet L., Butrous G., Davies N., Sliwa K., Lecour S. Melatonin as a Preventive and Curative Therapy against Pulmonary Hypertension. *J. Pineal Res.* 2015;59:343–353. doi: 10.1111/jpi.12263. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
207. He B., Zhang W., Qiao J., Peng Z., Chai X. Melatonin Protects against COPD by Attenuating Apoptosis and Endoplasmic Reticulum Stress via Upregulating SIRT1 Expression in Rats. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2019;97:386–392. doi: 10.1139/cjpp-2018-0529. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
208. De Matos Cavalcante A.G., De Bruin P.F.C., De Bruin V.M.S., Nunes D.M., Pereira E.D.B., Cavalcante M.M., Andrade G.M. Melatonin Reduces Lung Oxidative Stress in Patients with Chronic

- Obstructive Pulmonary Disease: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *J. Pineal Res.* 2012;53:238–244. doi: 10.1111/j.1600-079X.2012.00992.x. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
209. Gattinoni L., Chiumello D., Caironi P., Busana M., Romitti F., Brazzi L., Camporota L. COVID-19 Pneumonia: Different Respiratory Treatments for Different Phenotypes? *Intensive Care Med.* 2020;46:1099–1102. doi: 10.1007/s00134-020-06033-2. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
210. Wichmann D., Sperhake J.-P., Lütgehetmann M., Steurer S., Edler C., Heinemann A., Heinrich F., Mushumba H., Kniep I., Schröder A.S., et al. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19. *Ann. Intern. Med.* 2020;173:268–277. doi: 10.7326/M20-2003. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
211. Ye Q., Wang B., Mao J. The Pathogenesis and Treatment of the ‘Cytokine Storm’ in COVID-19. *J. Infect.* 2020;80:607–613. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.037. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
212. Shneider A., Kudriavtsev A., Vakhrusheva A. Can Melatonin Reduce the Severity of COVID-19 Pandemic? *Int. Rev. Immunol.* 2020;39:153–162. doi: 10.1080/08830185.2020.1756284. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
213. Zhang R., Wang X., Ni L., Di X., Ma B., Niu S., Liu C., Reiter R.J. COVID-19: Melatonin as a Potential Adjuvant Treatment. *Life Sci.* 2020;250:117583. doi: 10.1016/j.lfs.2020.117583. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
214. Zhang Y., Li X., Grailer J.J., Wang N., Wang M., Yao J., Zhong R., Gao G.F., Ward P.A., Tan D.-X., et al. Melatonin Alleviates Acute Lung Injury through Inhibiting the NLRP3 Inflammasome. *J. Pineal Res.* 2016;60:405–414. doi: 10.1111/jpi.12322. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
215. Wirtz P.H., Bärtschi C., Spillmann M., Ehlert U., Von Känel R. Effect of Oral Melatonin on the Procoagulant Response to Acute Psychosocial Stress in Healthy Men: A Randomized Placebo-Controlled Study. *J. Pineal Res.* 2008;44:358–365. doi: 10.1111/j.1600-079X.2007.00535.x. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
216. Bekyarova G., Tancheva S., Hristova M. The Effects of Melatonin on Burn-Induced Inflammatory Responses and Coagulation Disorders in Rats. *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.* 2010;32:299–303. doi: 10.1358/mf.2010.32.5.1437717. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
217. Baumgartner L., Lam K., Lai J., Barnett M., Thompson A., Gross K., Morris A. Effectiveness of Melatonin for the Prevention of Intensive Care Unit Delirium. *Pharmacotherapy.* 2019;39:280–287. doi: 10.1002/phar.2222. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
218. Martínez-González M.A., Gea A., Ruiz-Canela M. The Mediterranean Diet and Cardiovascular Health: A Critical Review. *Circ. Res.* 2019;124:779–798. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313348. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
219. Guerrini S., Mangani S., Romboli Y., Luti S., Pazzagli L., Granchi L. Impact of *Saccharomyces Cerevisiae* Strains on Health-Promoting Compounds in Wine. *Fermentation.* 2018;4:26. doi: 10.3390/fermentation4020026. [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
220. Papada E., Forbes A., Amerikanou C., Torović L., Kalogeropoulos N., Tzavara C., Triantafyllidis J., Kaliora A. Antioxidative Efficacy of a *Pistacia Lentiscus* Supplement and Its Effect on the Plasma Amino Acid Profile in Inflammatory Bowel Disease: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Nutrients.* 2018;10:1779. doi: 10.3390/nu10111779. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
221. Treatment Protocol—Frontline COVID-19 Critical Care Alliance. [(accessed on 24 July 2020)]; Available online: <https://covid19criticalcare.com/treatment-protocol/>