

ARTÍCULO DE REVISIÓN

MELATONINA: ¿ALGO MÁS QUE CICLO CIRCADIANO? ASPECTOS FISIOLÓGICOS, FISIOPATOLÓGICOS Y TERAPÉUTICOS

Escamilla León-Páez, Pamela¹; Murillo Rojas, Fernando¹; González Castellón, Abigail¹; Bartels Mora, Dylan¹ y Solís Vargas, Monserrat¹.

¹ Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad de Costa Rica. Montes de Oca, San José, Costa Rica.

Resumen: La melatonina, es una hormona sintetizada principalmente por la glándula pineal, su secreción tiene un ciclo circadiano definido y presenta valores séricos altos durante la noche y casi indetectables durante el día. En humanos este ciclo depende fundamentalmente de factores postraduccionales como la ubiquitinación y proteólisis de la enzima arilaquilamina N-acetiltransferasa. Durante años se consideró esta glándula como la única fuente endógena de melatonina. Actualmente, se conoce que es sintetizada también por la retina, el tracto gastrointestinal, la piel, las plaquetas, la médula ósea, el hígado y otras células. Existen dos tipos de receptores melatoninérgicos descritos en humanos, los cuales están distribuidos en múltiples sistemas orgánicos. Se ha descrito el rol que cumple la melatonina como regulador del tránsito gastrointestinal y como contribuyente al estado de euglucemia. También funge como agente antioxidante en el contexto del infarto agudo del miocardio y la encefalopatía hipóxica isquémica. Se cuenta con varios agonistas para esta molécula con indicaciones específicas. En este momento, existen múltiples estudios clínicos que buscan ampliar los horizontes terapéuticos de la melatonina.

Palabras clave: melatonina, antioxidante, ciclo circadiano. Fuente: MeSH.

Recibido: 11 Diciembre 2018. Aceptado: 2 Marzo 2019. Publicado: 25 Abril 2019.

Revista electrónica publicada por el Departamento de Farmacología de la Escuela de Medicina de la Universidad de Costa Rica, 2060 San José, Costa Rica. © All rights reserved. Licensed under a Creative Commons Unported License.



Contáctenos: rev.med.ucr@gmail.com. Tel: (506) 25-11 4492, Fax: 25-11-4489.

MELATONIN: ANYTHING MORE THAN CIRCADIAN CYCLE? PHYSIOLOGIC, PATOPHYSIOLOGIC AND THERAPEUTIC ASPECTS.

Abstract: Melatonin is a hormone synthesized mainly by the pineal gland. Its secretion has a defined circadian rhythm and it presents high serum values during the day but almost undetectable at night. This circadian rhythm in humans depends on posttranslational regulation as ubiquitination and aralkylamine N-acetyltransferase's proteolysis. For several years this gland was considered the only endogenous source of melatonin. Nowadays it is well known that melatonin is produced by the retina, gastrointestinal tract, skin, platelets, bone marrow, liver and other cells. There are two types of melatonin receptors, which are distributed in multiple organs. The role of melatonin as a regulator of gastrointestinal transit and as a contributor to the status of euglycemia has been described. It also acts as an antioxidant agent, in the context of acute myocardial infarction and hypoxic ischemic encephalopathy. Currently there are several melatonergic agonists with specific indications. At this time there are multiple clinical trials that seek to expand the therapeutic horizons of melatonin.

Key words: melatonin, antioxidants, circadian rhythm. Source: MeSH.

INTRODUCCIÓN

La melatonina o N-acetil-5-metoxitriptamina es una neurohormona derivada del triptófano [1,2]. Fue descubierta y aislada en la glándula pineal bovina por Aaron Lerner en 1958 [3]. Según la teoría de endosimbiosis, se presume que la capacidad de síntesis de melatonina ha evolucionado por aproximadamente 2.5 billones de años. Inicialmente, era sintetizada por bacterias procariontas *Rhodospirillum rubrum* [4], las cuales fueron fagocitadas por células eucariotas donde evolucionaron a mitocondrias [5]. Se especula que todas las mitocondrias de células eucariotas tienen la capacidad de sintetizar melatonina. A pesar de este proceso evolutivo, la melatonina no ha sufrido modificaciones en su estructura química [6,7].

Actualmente, ha resurgido el interés en la investigación sobre esta hormona debido a su función crítica en la regulación de múltiples sistemas biológicos, así como por sus posibles

beneficios farmacológicos. La melatonina regula el ciclo circadiano [8], el desarrollo puberal, el sistema inmune [9], el sistema cardiovascular [10,11], el control del daño oxidativo [12] y el envejecimiento. Se han descrito efectos antiinflamatorios, antitumorales, antioxidantes y analgésicos asociados al uso de melatonina [13,14].

REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN

La melatonina, es una molécula altamente lipofílica y no es almacenada de forma intracelular posterior a su síntesis; por esto existe una relación estrecha entre la síntesis y los niveles circulantes de la hormona [15]. Esta es secretada por la glándula pineal [16]. La cual es una estructura encefálica derivada de la porción caudal del diencéfalo y se encuentra fuera de la barrera hemato-encefálica [17]. Durante años se consideró como la única fuente endógena de melatonina. Actualmente, se considera que es sintetizada por la retina, el tracto

gastrointestinal, la piel, las plaquetas, la médula ósea, el hígado y otras células [13].

En la glándula pineal, la melatonina presenta un ritmo de secreción circadiano, con mayores niveles nocturnos y niveles basales casi indetectables durante el día [16]. En humanos la secreción inicia posterior al atardecer y alcanza un pico máximo entre las 2:00-4:00 h (20-22 Circadian Time) [18]. Sin embargo, a diferencia de la síntesis en la glándula pineal, los otros órganos no presentan un ritmo circadiano de producción de melatonina, ni la secretan en cantidades considerables al torrente sanguíneo, [16] sino que, ejercen sus efectos actuando a nivel paracrino [17].

REGULACIÓN DE LA SÍNTESIS

La glándula pineal recibe estímulos principalmente del núcleo supraquiasmático (NSQ), y del tracto retino hipotalámico [19]. Este tracto inicia con las células ganglionares fotorreceptoras intrínsecas de la retina, las cuales contienen el fotopigmento melanopsina, que capta luz con longitud de onda de 480 nm [20]. Estas neuronas proyectan sus axones hacia el núcleo supraquiasmático ventrolateral, donde al despolarizarse, liberan glutamato y polipéptido activador de la adenilato ciclase de la pituitaria (PACAP). Las neuronas del NSQ liberan ácido γ -aminobutírico (GABA) en la sinapsis con el núcleo paraventricular del hipotálamo, lo que genera que disminuya su función [8]. De este núcleo, se proyecta el haz medial del cerebro anterior hacia la columna celular intermedio lateral, de la lámina VII de Rexed entre los niveles T1 y T3 de la médula espinal. Asimismo, dentro de dicho nivel se encuentra la neurona preganglionar la cual, hace sinapsis a nivel del ganglio cervical superior con la neurona posganglionar. Esta sinapsis es de tipo excitatoria vía acetilcolina. De estos ganglios se originan los nervios pineales, los cuales son nervios simpáticos noradrenérgicos. En ausencia de luz el NSQ libera menor cantidad de GABA sobre el núcleo paraventricular, por lo tanto hay menos inhibición [21,22].

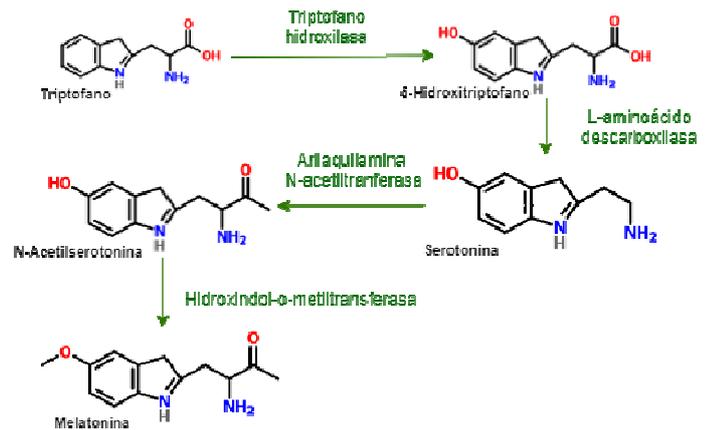


Figura No. 1. Vía de síntesis de melatonina.

El triptófano es captado del plasma por medio de un sistema de aminoácidos aromáticos de alta afinidad. Luego es hidroxilado por la enzima triptófano hidroxilasa, por medio de la enzima L-aminoácido descarboxilasa es convertido a serotonina. La serotonina es acetilada por la enzima arilaquilamina N-acetiltransferasa (AANAT) a N-acetilserotonina. Finalmente es convertida a melatonina por la enzima hidroxindol-o-metiltransferasa (HIOMT) [23,24].

La regulación de la síntesis de melatonina ha sido ampliamente estudiada y fue descrita inicialmente en roedores. Originalmente, se propuso que la única enzima limitante en la síntesis de la melatonina era la AANAT, por lo que la actividad de la enzima regulaba la producción rítmica de melatonina [25]. En la figura No. 2 se ejemplifica el proceso de síntesis de melatonina a partir de la estimulación simpática.

Se ha propuesto que en la glándula pineal de ratas existe modulación por nervios parasimpáticos que se originan del ganglio pterigopalatino (Ver Figura. No. 3) [27,28]. En humanos no se ha descrito una innervación parasimpática de la glándula pineal propiamente dicha. Sin embargo, se han descrito grupos de interneuronas intrapineales con actividad acetilcolinesterasa. Además, se han propuesto los ganglios de Marburg y Pastori, que están localizados sobre la glándula pineal, como parte de un sistema pineal parasimpático [27,28].

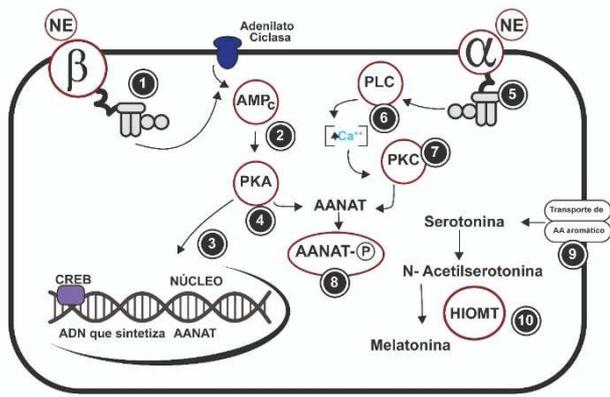


Figura No. 2. Modelo de síntesis de melatonina a partir del estímulo adrenérgico.

- (1) La norepinefrina (NE) es liberada desde el ganglio cervical superior y se une a su receptor β 1-adrenérgico en el pinealocito [26].
- (2) La actividad β 1 genera un aumento de adenosín monofosfato cíclico (AMPc) [26].
- (3) Este aumento de AMPc genera mayor actividad de Proteín Quinasa A (PKA), la cual fosforila a la enzima AANAT [26].
- (4) El AMPc se trasloca al núcleo y fosforila la proteína de unión al elemento de respuesta al AMPc (CREB, por sus siglas en inglés), el cual funciona como promotor en el gen de AANAT. Esto se ha observado de manera *in vitro* [26].
- (5) La NE se une también a receptores α -adrenérgicos en el pinealocito [26].
- (6) La acción α -adrenérgica estimula la fosfolipasa-C (PLC), que produce un aumento en las concentraciones de calcio iónico intracelular.
- (7) El aumento del calcio iónico estimula la Proteín Quinasa Dependiente de Calcio (PKC) [26].
- (8) La acción de PKA y PKC aumenta la actividad de la AANAT [23,24].
- (9) La serotonina entra al pinealocito por medio de un transportador activo para aminoácidos aromáticos. Esta es el precursor de la N-acetilserotonina, que es sustrato de la AANAT (Ver figura. No. 1) [23,24].
- (10) La HIOMT cataliza el paso final de la síntesis de melatonina [23,24].

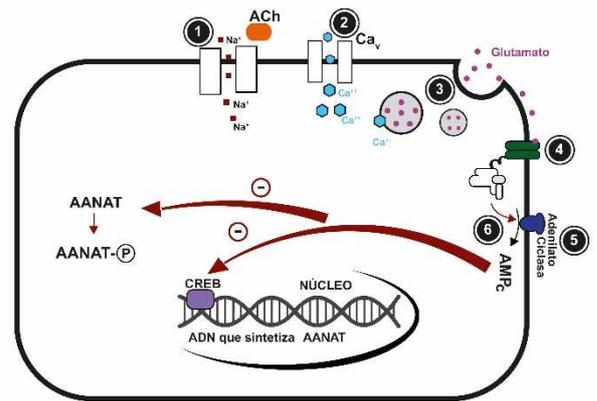


Figura No. 3. Efecto de la liberación de acetilcolina (ACh) sobre pinealocitos y modulación de la síntesis de melatonina.

- (1) Se libera ACh sobre receptores nicotínicos, generando despolarización de la membrana [27,28].
- (2) La despolarización abre canales de Calcio Ca_v , aumentando la concentración de calcio iónico intracelular [27,28].
- (3) El calcio se une a las vesículas de glutamato, lo que favorece su liberación [27,28].
- (4) El glutamato puede actuar de forma autocrina o paracrina, al unirse a receptores de glutamato tipo 3 (GLU3), los cuales se acoplan a proteínas G_i [27,28].
- (5) La actividad G_i inhibe la adenilato ciclasa, lo que reduce los niveles intracelulares de AMPc.
- (6) Esta disminución en la síntesis de AMPc inhibe la AANAT, la fosforilación de la AANAT y la síntesis de esta enzima desde el ADN [27,28].

Sin embargo, en humanos la regulación de la síntesis de melatonina no está bien descrita, se ha propuesto que la regulación de la enzima AANAT no se da a un nivel transcripcional, como se describió en roedores. En humanos depende más de factores postraduccionales. A pesar de que se ha demostrado una diferencia entre los niveles de actividad diurna y nocturna de la AANAT, los niveles de ARNm de AANAT y de HIOMT se mantienen constantes [29]. Esto explica en parte la dinámica de la actividad de la enzima en humanos, la cual aumenta casi inmediatamente con el cese del estímulo luminoso, lo que se opone a la dinámica lenta del proceso de transcripción [30].

Cuando se suspende el estímulo de NE, el CREB fosforilado disminuye hasta niveles basales en aproximadamente una hora, probablemente por la acción de fosfatasa [24].

Se han propuesto la ubiquitinación y la proteólisis de la enzima AANAT como factores reguladores postraduccionales de la síntesis de la melatonina [31]. El sistema de ubiquitinación de proteínas es particularmente importante en las enzimas que tienen vidas medias cortas. Consta de tres reacciones enzimáticas consecutivas, las cuales involucran una enzima activadora de ubiquitinación (E1), una enzima conjugadora de ubiquitinación (E2), y una enzima con actividad ubiquitin ligasa (E3). Una vez finalizado este proceso, la proteína es degradada por el proteosoma. Durante la noche el aumento de la actividad de la PKA fosforila la proteína 14-3-3 delta/épsilon, que al estar fosforilada se une a AANAT y evita que sea degradada por el proteosoma [32]. Además, esta unión aumenta la afinidad de la AANAT por sus sustratos, lo que es de especial importancia durante la noche, cuando los niveles de serotonina en la glándula pineal disminuyen hasta 10 veces comparados con los niveles diurnos por su consumo en la reacción [33].

RECEPTORES DE MELATONINA

Existen dos receptores de melatonina conocidos en humanos. En la tabla No. 1 se establecen las características de los receptores de melatonina. Al activar ambos receptores con análogos de melatonina se describió una disminución de los niveles de AMPc intracelular, mediado por una proteína Gi sensible a toxina Pertussis [37,38]. Se demostró también que a través de la activación de estos se puede estimular la Fosfolipasa C (PLC, por sus siglas en inglés) [39], así como la actividad de la Quinasa c-Jun N-terminal (JNK) vía proteína G₁₆ o vía Gi sensible a toxina Pertussis. La JNK es una proteína que pertenece al grupo de Quinasas Activadas por Mitógenos (MAPK, por sus siglas en inglés). Esto sugiere que la melatonina regula la expresión génica de múltiples proteínas al estimular esta quinasa [40].

Tabla No. 1. Características de los receptores de melatonina.

Característica	Tipos de receptores de melatonina.	
	MT1/Mel1a*	MT2/Mel1b*
Peso molecular (Da)	39,37 [34].	40,188 [35].
Clasificación	7TM, asociado a proteínas G [36].	7TM, asociado a proteínas G [35].
Secuencia	350 aa [34].	362 aa [35].
Expresión conocida		Retina, hipocampo y diversas zonas cerebrales en humanos [34].

Notas: (*) Hace referencia a nomenclatura actual y nomenclatura antigua.

Abreviaciones: MT1: receptor de melatonina tipo 1; MT2: receptor de melatonina tipo 2; TM: dominios transmembrana; aa: aminoácidos.

En el sistema nervioso central se describió la presencia del Receptor de Retinoides X (RXR), principalmente en la glándula pineal, NSQ, tálamo e hipotálamo, entre otros. Este receptor forma parte de la subfamilia de receptores nucleares huérfanos, los cuales al ser estimulados por ligandos inducen factores de transcripción. Por otra parte, se demostró que la melatonina puede estimular el RXR-β y de esta forma modular la transcripción génica [41]. Un ejemplo de esto es la regulación a la baja que genera la melatonina en la expresión de 5-lipoxygenasa en linfocitos tipo B [42].

FARMACOLOGÍA

La melatonina cuenta con la aprobación de la Food and Drugs Administration (FDA) y la European



Tabla No. 2. Parámetros farmacológicos y terapéutica de los agonistas melatoninérgicos.

Parámetro	Fármacos agonistas de la melatonina			
	Agomelatina.	Melatonina de liberación prolongada.	Análogos sintéticos de la melatonina.	Melatonina.
Mecanismo de acción	Agonista melatoninérgico MT1 y MT2; con acción antagonista serotoninérgica 5HT-2C [44].	Agonista melatoninérgico MT1 y MT2 [45,46].		
Vida media (h)	1 – 2 [44].	3,5 – 4 [45,47].	1 – 1,5 [48].	0,3 – 0,6 [45].
Metabolismo	Hepático, principalmente CYP1A2 [44].	Hepático, alto primer paso por sulfuración, genera 6-sulfatoximelatonina [45].	Hepático, principalmente CYP1A2 [46].	Hepático, se metaboliza a 6-sulfatoximelatonina [43,47].
Dosis de presentación	Tabletas de 25 mg [44].	Comprimidos de 2 mg [45,47].	Comprimidos de 4 y 8 mg [46,48].	Fuerza y dosificación variable [43].
Dosificación	1 a 2 tabletas/día HS VO [44].	1 comprimido/día VO, 2 horas previas a dormir [45,47].	1 comprimido/día VO, 2 horas previas a dormir [48].	Dosificación variable. VO, 2 h previas a dormir. [43].
Uso clínico aprobado	Fármaco antidepresivo [44].	Fármaco hipnótico: indicado en pacientes mayores de 55 años con insomnio crónico. Duración máxima del tratamiento por 13 semanas. También indicado para manejo del jet-lag [45,47].	Fármaco hipnótico [48].	Suplemento alimenticio [43].
Efectos adversos reportados	Náuseas y mareos. Hiperhidrosis. Aumento de las transaminasas hepáticas. Presenta baja tasa de disfunción sexual [44].	Cefalea, faringitis, astenia [45]. Asociado a disfunción sexual. [44].	Mareo, cefalea, fatiga, sedación y somnolencia [48]. Asociado a disfunción sexual [44].	Somnolencia excesiva [43].
Contraindicaciones	Insuficiencia hepática. Suspender de inmediato si se presenta elevación de transaminasas 3 veces por encima del límite superior del rango de normalidad [44].	Insuficiencia hepática y precaución en pacientes con enfermedades autoinmunes [45].	Insuficiencia hepática [46].	No se han descrito [43].
Otras características	Es neutro en ganancia de peso [44].	No se asocia a síndrome de abstinencia, efecto rebote, tolerancia, ni dependencia [47].	Cuando se administra en pacientes adultos mayores disminuye la incidencia de delirium [46].	

Abreviaciones: MT1: receptor de melatonina tipo 1; MT2: receptor de melatonina tipo 2; 5HT-2C: receptor de 5-hidroxitriptamina tipo 2C; CYP1A2: citocromo 1A2; HS: hora sueño; VO: vía oral.



Medicines Agency (EMA) para su venta y distribución como suplemento alimenticio [43]. Se han desarrollado otras moléculas que fungen como agonistas melatoninérgicos, que cuentan con aprobaciones específicas como fármacos. En el cuadro No. 2 se detallan los parámetros farmacológicos de algunas de estas moléculas.

USOS TERAPÉUTICOS

En múltiples estudios se ha intentado demostrar la utilidad de los agonistas melatoninérgicos en diversos contextos clínicos:

- Síndrome de abstinencia por uso de benzodiazepinas (BDZ)

Este síndrome cursa con un cuadro de hiperexcitabilidad del sistema nervioso central el cual provoca alteraciones en el sueño [48,49]. Se ha utilizado melatonina en el tratamiento de pacientes con cuadros de abstinencia por BDZ [49]. Los estudios no presentan resultados congruentes con respecto a si la melatonina disminuye la necesidad del uso de BDZ en el manejo del síndrome de abstinencia por BDZ [48,49]. A pesar de esto, se recomienda su uso como medida terapéutica en este síndrome, con un grado de evidencia: recomendación de expertos [50,51].

La evidencia muestra que el uso de melatonina mejora la calidad del sueño en aquellos pacientes que lograron discontinuar las BZD, esto se valoró por medio de la escala Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) de la calidad del sueño. En estudios de polisomnografía, los resultados no mostraron diferencia entre los sujetos a los que les administró melatonina contra los que se les administró placebo para discontinuar el uso de BDZ [52,53].

Algunas posibles causas por las cuales no se han obtenido resultados congruentes están en relación con: el desconocimiento de la forma óptima de regular la dosis de melatonina (niveles séricos o dosis ingerida), y la falta de estandarización del tipo de fármaco óptimo (de liberación prolongada o de acción inmediata) de acuerdo patologías específicas, entre otros factores [51].

- Gastrointestinal

La melatonina tiene la capacidad de producir contracción o relajación en el músculo liso del tracto gastrointestinal. Su función relajante estudiada en el músculo liso del fondo gástrico en ratas, se debe a la estimulación de canales de potasio dependientes de calcio y a la desensibilización hacia la serotonina [54]. Por otra parte, la melatonina puede inhibir la óxido nítrico sintasa neural, lo que disminuye la liberación del óxido nítrico hacia el músculo liso del colon de cobayo, lo que favorece su contracción [55].

Estudios realizados en intestino delgado de rata demuestran que la melatonina es capaz de inducir el Complejo Motor Migratorio (CMM) y reducir la actividad electromiográfica irregular en espigas del intestino. En el mismo estudio se utilizó un bloqueador de receptores de melatonina lo que induce a un comportamiento contrario [56]. De igual forma, se ha descrito que en pacientes con pinealectomía se altera el CMM (este puede aumentarse o disminuirse), y que con suplementación de melatonina se logra reestablecer el patrón usual [55].

Se demostró que el uso de melatonina es capaz de reducir el dolor abdominal en pacientes con Síndrome de Intestino Irritable (SII) [57]. Estudios clínicos en pacientes con SII y trastornos del sueño concomitante, han demostrado que la suplementación con melatonina aumenta el umbral de presión rectal, induce la sensación de defecar y reduce el dolor abdominal. Se presenta una tendencia hacia la disminución de la frecuencia defecatoria, mejora la consistencia de las heces y los síntomas del síndrome en general [58]. Es importante señalar que en el estudio mencionado no se reportó el espectro predominante del SII de los participantes (diarreico o constipatorio). Los resultados obtenidos pueden ser beneficiosos o perjudiciales para un espectro u otro, por lo que debe considerarse esto a la hora de hacer recomendaciones.

No se han encontrado receptores para melatonina en músculo liso gastrointestinal, a pesar de su papel regulador descrito en la motilidad intestinal; por lo que se cree que estos receptores de melatonina están en algún elemento neuronal del tracto, lo que también explicaría el efecto analgésico que esta presenta [55].

- Efecto Antioxidante

Los radicales libres y el estrés oxidativo se han asociado con gran número de enfermedades, incluidos el cáncer, la aterosclerosis, algunas enfermedades neurodegenerativas, diabetes mellitus, lesiones por isquemia-reperfusión, entre otras [59,60]. Existe evidencia del efecto antioxidante que desempeña no solo la melatonina, sino también los metabolitos derivados de esta [61]. Cuando la melatonina reacciona con el peróxido de hidrógeno forma N1-acetil-N2-formil-5-metoxikinuramina (AFMK), mediante una reacción oxidativa este puede formar N1-acetil-5-metoxikinuramina (AMK), que tiene aún más capacidad de eliminar radicales libres del óxido nítrico que sus precursores [59]. Es debido a esto que, en experimentos *in vitro*, se observó que la eliminación de radicales libres mediante melatonina es más prolongada que la observada con vitamina C, NADH, NADPH o glutatión [62].

La melatonina aumenta la expresión génica y actividad de otras moléculas antioxidantes como por ejemplo: catalasas, glutatión sintasa, glutatión peroxidasa, glutatión reductasa, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa y superóxido dismutasa [63,64]. Puede inhibir la expresión de enzimas pro-oxidantes como: el óxido nítrico sintasa y reducir niveles plasmáticos de malondialdehído [65]. La melatonina se sintetiza en grandes cantidades en la mitocondria y se plantea que constituye uno de los factores más importantes en la eliminación de especies reactivas de oxígeno [63]. Recientemente se describió que promueve la mitofagia, esta es una degradación selectiva de la mitocondria mediada por autofagia. Este proceso es crítico para la supervivencia celular, ya que, la acumulación de daño mitocondrial puede generar la liberación de

radicales libres de oxígeno que inducen piroptosis vía inflamasoma NLRP3 [66,67].

Debido a estas acciones la melatonina se ha propuesto como una medida terapéutica a considerar en la prevención de lesiones por isquemia-reperfusión en diferentes tejidos, entre ellos: el cerebro y el miocardio [68, 69, 70]. En un estudio realizado en corazones de ratas que fueron sometidos a isquemia y luego reperfusión, el tratamiento con melatonina disminuyó la incidencia, duración y severidad de las arritmias generadas por este tipo de lesión al miocardio [71]. Además, se documentó que la melatonina en estas células induce regulación a la alta de la vía de señalización JAK2/STAT3, acompañado de un aumento en el factor antiapoptótico Bcl2 y una reducción en el factor proapoptótica Bax [10].

En un estudio prospectivo y aleatorizado, se evaluó el uso de 100 mg/kg de peso corporal de melatonina vía oral por cinco días en neonatos prematuros con encefalopatía hipóxico-isquémica sometidos a protocolo de hipotermia. Se documentó una mejoría en los electroencefalogramas y resonancias magnéticas cerebrales de control; así como menor incidencia de convulsiones en los pacientes que recibieron melatonina en comparación con los que sólo recibieron hipotermia. Sin embargo, la diferencia no fue significativa. No se documentaron efectos adversos con el tratamiento [68]. En otro estudio aleatorizado, se evaluó el uso de una dosis de 20 mg de melatonina vía oral en pacientes con sepsis neonatal, se demostró una disminución significativa en el conteo total de glóbulos blancos, el conteo absoluto de neutrófilos y la proteína C reactiva 24 horas posteriores a la administración de melatonina versus el control. Es importante mencionar que ambos estudios contaron con muestras pequeñas y amplia variabilidad en la dosis y frecuencia de administración de melatonina. Por lo que es necesario ensayos estandarizados y con muestras de mayor tamaño antes de poder emitir recomendaciones con respecto al uso de melatonina como cotratamiento en estas patologías [72].

• Diabetes mellitus tipo 2 (DM-2)

La melatonina ha sido investigada por su posible participación en el metabolismo de los carbohidratos, ya que este también presenta comportamiento circadiano. Estudios demuestran que los receptores para melatonina son en gran medida responsables de la euglicemia [73].

Se ha logrado establecer relaciones epidemiológicas entre mutaciones del gen MTNR1B, que codifica para receptores de melatonina de tipo MT1 (presente en el cromosoma 11), y poblaciones con alta incidencia de DM-2 e intolerancia a carbohidratos [74-76]. Las mutaciones puntuales que han sido establecidas como factores de riesgo para DM-2 son:

- Polimorfismo de nucleótido simple (SNP, por sus siglas en inglés) rs10830963: se asocia a glicemia en ayuno elevada y disminuye la sensibilidad a los análogos del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) cuando es utilizado como tratamiento de DM-2 [75,77].
- SNP rs2166706: se asocia a niveles altos de hemoglobina glicosilada y reducción de la respuesta homeostática de la célula beta pancreática [78].
- SNP rs1387153 y rs11020107: se asocia a glicemia en ayuno elevada [77,79].

Se han descrito receptores de melatonina de tipo MT1 en el islote pancreático. Hay modelos animales que establecen que los polimorfismos en el gen MTNR1B pueden provocar que se sintetice un receptor con mayor afinidad hacia proteínas Gi en células alfa y beta pancreáticas. En células alfa aumenta la liberación de glucagón y en la célula beta pancreática al disminuir la actividad de la PKA, reduce la primera fase de liberación de insulina [73,76,80,81].

Altas concentraciones séricas de melatonina pueden aumentar el calcio intracelular en la célula beta por medio de PLC, lo que aumenta la secreción de insulina. Es por esto, que se ha

planteado la posibilidad de suplementar con melatonina a los sujetos en quienes se haya documentado alguno de estos polimorfismos [74,80].

CONCLUSIONES

A pesar de que esta molécula fue descubierta desde 1958, hoy en día se encuentra en auge de investigación debido a sus múltiples efectos farmacológicos. Se han descrito efectos antiinflamatorios, antitumorales, antioxidantes y analgésicos asociados a su uso. Debido a su importante efecto antioxidante, se ha propuesto como cotratamiento en múltiples enfermedades en las que su fisiopatología se explica por el estrés oxidativo, incluidos el cáncer, la aterosclerosis, algunas enfermedades neurodegenerativas, la diabetes mellitus, lesiones por isquemia-reperusión, entre otras.

La falta de estandarización con respecto a la dosis, frecuencia y presentación a utilizar de los agonistas melatoninérgicos, genera que los estudios clínicos publicados hasta el momento sean heterogéneos y con resultados poco comparables. Consideramos que, deben realizarse nuevos estudios con dosis estandarizadas y muestras de mayor tamaño antes de poder recomendar el uso de melatonina como tratamiento para las patologías antes descritas.

CONFLICTO DE INTERESES

Se declara que durante la realización de la presente revisión no hubo conflicto de intereses ni ha hubo financiamiento externo. La elaboración de este trabajo fue financiado por los autores.

FINANCIAMIENTO

No se recibió financiamiento para el desarrollo de este trabajo.

REFERENCIAS

1. Lerner AB, Case JD, Heitzelman R V. Structure of Melatonin. J Am Chem Soc [Internet]. 1959 Nov [Recuperado en 2018 Nov 27];81(22):6084-6085. Accedido de: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ja01531a060>.



2. Wang Z, Ni L, Wang J, Lu C, Ren M, Han W, et al. The protective effect of melatonin on smoke-induced vascular injury in rats and humans: a randomized controlled trial. *J Pineal Res* [Internet]. 2016 Mar [Recuperado en 2018 Oct 3];60(2):217-227. Accedido de: <http://doi.wiley.com/10.1111/jpi.12305>
3. Lerner AB, Case JD, Takahashi Y, Lee TH, Mori W. Isolation of melatonin, the pineal gland factor that lightens melanocytes. *J Am Chem Soc* [Internet]. 1958 May [Recuperado en 2018 Nov 27];80(10):2587-2587. Accedido de: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ja01543a060>
4. Manchester LC, Poeggeler B, Alvares FL, Ogden GB, Reiter RJ. Melatonin immunoreactivity in the photosynthetic prokaryote *Rhodospirillum rubrum*: implications for an ancient antioxidant system. *Cell Mol Biol Res* [Internet]. 1995 [Recuperado en 2018 Nov 27];41(5):391-395. Accedido de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8867786>
5. Manchester LC, Coto-Montes A, Boga JA, Andersen LPH, Zhou Z, Galano A, et al. Melatonin: An ancient molecule that makes oxygen metabolically tolerable. *J Pineal Res*. 2015;59(4):403-419.
6. Reiter RJ, Rosales-Corral S, Tan DX, Jou MJ, Galano A, Xu B. Melatonin as a mitochondria-targeted antioxidant: one of evolution's best ideas. *Cell Mol Life Sci*. 2017;74(21):3863-3881.
7. Tan DX, Manchester LC, Esteban-Zubero E, Zhou Z, Reiter RJ. Melatonin as a potent and inducible endogenous antioxidant: Synthesis and metabolism. *Molecules*. 2015;20(10):18886-18906.
8. Borjigin J, Samantha Zhang L, Calinescu A-A. Circadian regulation of pineal gland rhythmicity. *Mol Cell Endocrinol* [Internet]. 2012 Feb [Recuperado en 2018 Oct 4];349(1):13-19. Accedido de: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0303720711003856>
9. Calvo JR, González-Yanes C, Maldonado MD. The role of melatonin in the cells of the innate immunity: a review. *J Pineal Res*. 2013 Sep;55(2):103-120.
10. Yang Y, Sun Y, Yi W, Li Y, Fan C, Xin Z, et al. A review of melatonin as a suitable antioxidant against myocardial ischemia-reperfusion injury and clinical heart diseases. *J Pineal Res* [Internet]. 2014 Nov [Recuperado en 2018 Dic 3];57(4):357-366. Accedido de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25230580>
11. Sun H, Gusdon AM, Qu S. Effects of melatonin on cardiovascular diseases: Progress in the past year. *Curr Opin Lipidol*. 2016;27(4):408-413.
12. Aly H, Elmahdy H, El-Dib M, Rowisha M, Awny M, El-Gohary T, et al. Melatonin use for neuroprotection in perinatal asphyxia: A randomized controlled pilot study. *J Perinatol*. 2015;35(3):186-191.
13. Claustrat B, Brun J, Chazot G. The basic physiology and pathophysiology of melatonin. *Sleep Med Rev*. 2005;9(1):11-24.
14. Emet M, Ozcan H, Ozel L, Yayla M, Halici Z, Hacimuftuoglu A. A Review of Melatonin, Its Receptors and Drugs. *Eurasian J Med*. 2016;48(2):135-141.
15. Ganguly S, Coon SL, Klein DC. Control of melatonin synthesis in the mammalian pineal gland: The critical role of serotonin acetylation. *Cell Tissue Res*. 2002;309(1):127-137.
16. Reiter RJ, Tan DX, Galano A. Melatonin: Exceeding Expectations. *Physiology*. 2014;29(5):325-333.
17. Masters A, Pandi-Perumal SR, Seixas A, Girardin J-L, McFarlane SI. Melatonin, the Hormone of Darkness: From Sleep Promotion to Ebola Treatment. *Brain Disord Ther* [Internet]. 2015 [Recuperado en 2018 Oct 3];4(1). Accedido de: <http://www.omicsgroup.org/journals/melatonin-the-hormone-of-darkness-from-sleep-promotion-to-ebola-treatment-2168-975X.1000151.php?aid=36189>
18. Tordjman S, Chokron S, Delorme R, Charrier A, Bellissant E, Jaafari N, et al. Melatonin: Pharmacology, Functions and Therapeutic Benefits. *Curr Neuropharmacol* [Internet]. 2017 Feb 28 [Recuperado en 2018 Oct 3];15(3):434-443. Accedido de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28503116>
19. Johnston JD, Skene DJ. 60 Years Of Neuroendocrinology: Regulation of mammalian neuroendocrine physiology and rhythms by melatonin. *J Endocrinol* [Internet]. 2015 Aug [Recuperado en 2018 Oct 4];226(2):187-198. Accedido de: <https://joe.bioscientifica.com/view/journals/joe/226/2/T187.xml>
20. Domínguez-Solís CA, Alberto Pérez-León JA. Phototransduction mediated by melanopsin in intrinsically photosensitive retinal ganglion cells *Gac*



Med Mex. 2015;151:709-20.

21. Pandi-Perumal SR, Srinivasan V, Maestroni GJM, Cardinali DP, Poeggeler B, Hardeland R. Melatonin: Nature's most versatile biological signal? *FEBS J*. 2006;273(13):2813-2838.
22. Benarroch EE. Suprachiasmatic nucleus and melatonin: Reciprocal interactions and clinical correlations. *Neurology* [Internet]. 2008 Ago 19 [Recuperado en 2018 Nov 6];71(8):594-598. Accedido de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18711114>
23. Gutiérrez CI, Urbina M, Obregon F, Glykys J, Lima L. Characterization of tryptophan high affinity transport system in pinealocytes of the rat. Day-night modulation. *Amino Acids*. 2003;(25)1:95-105.
24. Stehle JH, Von Gall C, Schomerus C, Korf HW. Of rodents and ungulates and melatonin: Creating a uniform code for darkness by different signaling mechanisms. *J Biol Rhythms*. 2001;16(4):312-325.
25. Eckel-Mahan K, Sassone-Corsi P. Metabolism and the Circadian Clock Converge. *Physiol Rev*. 2013;93(1):107-135.
26. Schomerus C, Laedtke E, Korf HW. Norepinephrine-dependent phosphorylation of the transcription factor cyclic adenosine monophosphate responsive element-binding protein in bovine pinealocytes. *J Pineal Res*. 2003;34(2):103-109.
27. Mizutani H, Yamamura H, Muramatsu M, Kiyota K, Nishimura K, Suzuki Y, et al. Spontaneous and nicotine-induced Ca²⁺ oscillations mediated by Ca²⁺ influx in rat pinealocytes. *Am J Physiol Cell Physiol* [Internet]. 2014 Jun 1 [Recuperado en 2018 Oct 6];306(11):C1008-1016. Accedido de: <http://www.physiology.org/doi/10.1152/ajpcell.00014.2014>
28. Macchi MM, Bruce JN. Human pineal physiology and functional significance of melatonin. *Front Neuroendocrinol* [Internet]. 2004 Sep [Recuperado en 2018 Nov 12];25(3-4):177-195. Accedido de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15589268>
29. Ackermann K, Bux R, Ru U, Korf H, Kauert G, Stehle H. Characterization of Human Melatonin Synthesis Using Autoptic Pineal Tissue. *Endocrinology*. 2006 Jul;147(7):3235-3242.
30. Ackermann K, Stehle JH. Melatonin synthesis in the human pineal gland: Advantages, implications, and difficulties. *Chronobiol Int*. 2006;23(1-2):369-379.
31. Gastel JA, Roseboom PH, Rinaldi PA, Weller JL, Klein DC. Melatonin production: proteasomal proteolysis in serotonin N-acetyltransferase regulation. *Science* [Internet]. 1998 Feb 27 [Recuperado en 2018 Nov 26];279(5355):1358-1360. Accedido de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9478897>
32. Vriend J, Liu W, Reiter RJ. The pineal gland: A model for adrenergic modulation of ubiquitin ligases. *PLoS One* [Internet]. 2017 Feb 17 [Recuperado en 2018 Nov 12];12(2):e0172441. Accedido de: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0172441>
33. Obsil T, Ghirlando R, Klein DC, Ganguly S, Dyda F. Crystal Structure of the 14-3-3ζ:Serotonin N-Acetyltransferase Complex: A Role for Scaffolding in Enzyme Regulation. *Cell* [Internet]. 2001 Abr 20 [Recuperado en 2018 Nov 26];105(2):257-267. Accedido de: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867401003166?via%3Dihub>
34. Reppert SM, Weaver DR, Godson C. Melatonin receptors step into the light: cloning and classification of subtypes. *Trends Pharmacol Sci* [Internet]. 1996 Mar [Recuperado en 2018 Dic 2];17(3):100-102. Accedido de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8936344>
35. Reppert SM, Godson C, Mahle CD, Weaver DR, Slaugenhaupt SA, Gusella JF. Molecular characterization of a second melatonin receptor expressed in human retina and brain: the Mel1b melatonin receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 1995 Sep 12 [Recuperado en 2018 Dic 2];92(19):8734-8738. Accedido de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7568007>
36. Reppert SM, Weaver DR, Ebisawa T. Cloning and characterization of a mammalian melatonin receptor that mediates reproductive and circadian responses. *Neuron* [Internet]. 1994 Nov [Recuperado en 2018 Nov 28];13(5):1177-1185. Accedido de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7946354>
37. Carlson LL, Weaver DR, Reppert SM. Melatonin Signal Transduction in Hamster Brain: Inhibition of Adenylyl Cyclase by a Pertussis Toxin- Sensitive G Protein. *Endocrinology* [Internet]. 1989 Nov [Recuperado en 2018 Nov 28];125(5):2670-2676. Accedido de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2551662>
38. Dubocovich ML. Melatonin receptors: are there multiple subtypes? *Trends Pharmacol Sci* [Internet].



- 1995 Feb [Recuperado en 2018 Dic 1];16(2):50-56. Accedido de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7762083>
39. García-Pergañeda A, Pozo D, Guerrero JM, Calvo JR. Signal transduction for melatonin in human lymphocytes: involvement of a pertussis toxin-sensitive G protein. *J Immunol* [Internet]. 1997 Oct 15 [Recuperado en 2018 Dic 2];159(8):3774-3781. Accedido de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9378964>
40. Chan ASL, Lai FPL, Lo RKH, Voyno-Yasenetskaya TA, Stanbridge EJ, Wong YH. Melatonin mt1 and MT2 receptors stimulate c-Jun N-terminal kinase via pertussis toxin-sensitive and -insensitive G proteins. *Cell Signal* [Internet]. 2002 Mar [Recuperado en 2018 Dic 1];14(3):249-257. Accedido de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11812653>
41. Becker-André M, Wiesenberg I, Schaeren-Wiemers N, André E, Missbach M, Saurat JH, et al. Pineal gland hormone melatonin binds and activates an orphan of the nuclear receptor superfamily. *J Biol Chem* [Internet]. 1994 Nov 18 [Recuperado en 2018 Dic 2];269(46):28531-28534. Accedido de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7961794>
42. Steinhilber D, Brungs M, Werz O, Wiesenberg I, Danielsson C, Kahlen JP, et al. The nuclear receptor for melatonin represses 5-lipoxygenase gene expression in human B lymphocytes. *J Biol Chem* [Internet]. 1995 Mar 31 [Recuperado en 2018 Dic 2];270(13):7037-7040. Accedido de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7706239>
43. Tan D-X, Manchester LC, Terron MP, Flores LJ, Reiter RJ. One molecule, many derivatives: A never-ending interaction of melatonin with reactive oxygen and nitrogen species? *J Pineal Res* [Internet]. 2007 Ene 1 [Recuperado en 2018 Oct 4];42(1):28-42. Accedido de: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1600-079X.2006.00407.x>
44. Sansone RA, Sansone LA. Agomelatine: A Novel Antidepressant. *Innov Clin Neurosci* [Internet]. 2011 [Recuperado en 2018 Oct 4];8(11):10. Accedido de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3244295/>
45. Lemoine P, Zisapel N. Prolonged-release formulation of melatonin (Circadin) for the treatment of insomnia. *Expert Opin Pharmacother* [Internet]. 2012 Abr 19 [Recuperado en 2018 Oct 4];13(6):895-905. Accedido de: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1517/14656566.2012.667076>
46. Hatta K, Kishi Y, Wada K, Takeuchi T, Odawara T, Usui C, et al. Preventive Effects of Ramelteon on Delirium. *JAMA Psychiatry* [Internet]. 2014 Abr 1 [Recuperado en 2018 Oct 7];71(4):397. Accedido de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24554232>
47. Lyseng-Williamson KA. Melatonin Prolonged Release. *Drugs Aging* [Internet]. 2012 Nov 9 [Recuperado en 2018 Oct 4];29(11):911-923. Accedido de: <http://link.springer.com/10.1007/s40266-012-0018-z>
48. Winkelman JW. Insomnia Disorder. *N Engl J Med* [Internet]. 2015 Oct 8 [Recuperado en 2018 Oct 7];373(15):1437-1444. Accedido de: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMcp1412740>
49. Soyka M. Treatment of Benzodiazepine Dependence. Longo DL, editor. *N Engl J Med* [Internet]. 2017 Mar 23 [Recuperado en 2018 Oct 4];376(12):1147-1157. Accedido de: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1611832>
50. Kunz D, Bineau S, Maman K, Milea D, Toumi M. Benzodiazepine discontinuation with prolonged-release melatonin: hints from a German longitudinal prescription database. *Expert Opin Pharmacother* [Internet]. 2012 Ene 22 [Recuperado en 2018 Oct 4];13(1):9-16. Accedido de: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1517/14656566.2012.638284>
51. Baandrup L, Lindschou J, Winkel P, Gluud C, Glenthøj BY. Prolonged-release melatonin versus placebo for benzodiazepine discontinuation in patients with schizophrenia or bipolar disorder: A randomised, placebo-controlled, blinded trial. *World J Biol Psychiatry* [Internet]. 2015 Jun 18 [Recuperado en 2018 Oct 6];17(7):1-11. Accedido de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26086792>
52. Baandrup L, Glenthøj BY, Jennum PJ. Objective and subjective sleep quality: Melatonin versus placebo add-on treatment in patients with schizophrenia or bipolar disorder withdrawing from long-term benzodiazepine use. *Psychiatry Res* [Internet]. 2016 Jun 30 [Recuperado en 2018 Oct 6];240:163-169. Accedido de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27107670>
53. Peles E, Hetzroni T, Bar-Hamburger R, Adelson M, Schreiber S. Melatonin for perceived sleep disturbances associated with benzodiazepine withdrawal among patients in methadone



- maintenance treatment: a double-blind randomized clinical trial. *Addiction* [Internet]. 2007 Dic 1 [Recuperado en 2018 Oct 4];102(12):1947-1953. Accedido de: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1360-0443.2007.02007.x>
54. Storr M, Schusdziarra V, Allescher H-D. Inhibition of small conductance K⁺-channels attenuated melatonin-induced relaxation of serotonin-contracted rat gastric fundus. *Can J Physiol Pharmacol* [Internet]. 2000 Oct [Recuperado en 2018 Oct 6];78(10):799-806. Accedido de: <http://www.nrcresearchpress.com/doi/10.1139/y00-059>
55. Storr M, Koppitz P, Sibaev A, Saur D, Kurjak M, Franck H, et al. Melatonin reduces non-adrenergic, non-cholinergic relaxant neurotransmission by inhibition of nitric oxide synthase activity in the gastrointestinal tract of rodents in vitro. *J Pineal Res* [Internet]. 2002 Sep [Recuperado en 2018 Oct 6];33(2):101-108. Accedido de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12153444>
56. Merle A, Delagrangé P, Renard P, Lesieur D, Cuber JC, Roche M, et al. Effect of melatonin on motility pattern of small intestine in rats and its inhibition by melatonin receptor antagonist S 22153. *J Pineal Res* [Internet]. 2000 Sep 1 [Recuperado en 2018 Dec 3];29(2):116-124. Accedido de: <http://doi.wiley.com/10.1034/j.1600-079X.2000.290208.x>
57. Ford AC, Lacy BE, Talley NJ. Irritable Bowel Syndrome. Longo DL, editor. *N Engl J Med* [Internet]. 2017 Jun 29 [Recuperado en 2018 Oct 6];376(26):2566-2578. Accedido de: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1607547>
58. Song GH, Leng PH, Gwee KA, Moolchala SM, Ho Y. Melatonin improves abdominal pain in irritable bowel syndrome patients who have sleep disturbances: a randomised, double blind, placebo controlled study. *Gut* [Internet]. 2005 [Recuperado en 2018 Oct 6];54:1402-1407. Accedido de: www.gutjnl.com
59. Mahmood D. Pleiotropic Effects of Melatonin. *Drug Res (Stuttg)* [Internet]. 2018 Jul 30 [Recuperado en 2018 Oct 7]; Accedido de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30060265>
60. Singh M, Jadhav HR. Melatonin: functions and ligands. *Drug Discov Today* [Internet]. 2014 Sep [Recuperado en 2018 Oct 7];19(9):1410-1418. Accedido de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24792719>
61. Galano A, Tan D-X, Reiter RJ. Melatonin: A Versatile Protector against Oxidative DNA Damage. *Molecules* [Internet]. 2018 Feb 27 [Recuperado en 2018 Oct 7];23(3):530. Accedido de: <http://www.mdpi.com/1420-3049/23/3/530>
62. Manchester LC, Coto-Montes A, Boga JA, Andersen LPH, Zhou Z, Galano A, et al. Melatonin: an ancient molecule that makes oxygen metabolically tolerable. *J Pineal Res* [Internet]. 2015 Nov [Recuperado en 2018 Oct 3];59(4):403-419. Accedido de: <http://doi.wiley.com/10.1111/jpi.12267>
63. Carlomagno G, Minini M, Tilotta M, Unfer V. From Implantation to Birth: Insight into Molecular Melatonin Functions. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2018 Sep 17 [Recuperado en 2018 Oct 7];19(9):2802. Accedido de: <http://www.mdpi.com/1422-0067/19/9/2802>
64. Majidinia M, Sadeghpour A, Mehrzadi S, Reiter RJ, Khatami N, Yousefi B. Melatonin: A pleiotropic molecule that modulates DNA damage response and repair pathways. *J Pineal Res* [Internet]. 2017 Ago [Recuperado en 2018 Oct 7];63(1):e12416. Accedido de: <http://doi.wiley.com/10.1111/jpi.12416>
65. Sun H, Huang F, Qu S. Melatonin: a potential intervention for hepatic steatosis. *Lipids Health Dis* [Internet]. 2015 Dic 22 [Recuperado en 2018 Oct 7];14(1):75. Accedido de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26199093>
66. Cao S, Shrestha S, Li J, Yu X, Chen J, Yan F, et al. Melatonin-mediated mitophagy protects against early brain injury after subarachnoid hemorrhage through inhibition of NLRP3 inflammasome activation. *Sci Rep* [Internet]. 2017 Dic 25 [Recuperado en 2018 Dic 2];7(1):2417. Accedido de: <http://www.nature.com/articles/s41598-017-02679-z>
67. Raibel Suárez y Neudo Buelvas. El inflammasoma: mecanismos de activación. *acción clínica*. *Invest Clin* [Internet]. 2015 [Recuperado en 2018 Dic 2];56(1):074-99. Accedido de: http://www.scielo.org/ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0535-51332015000100009
68. Aly H, Elmahdy H, El-Dib M, Rowisha M, Awany M, El-Gohary T, et al. Melatonin use for neuroprotection in perinatal asphyxia: a randomized controlled pilot study. *J Perinatol* [Internet]. 2015 Mar 13 [Recuperado en 2018 Oct 7];35(3):186-191. Accedido de: <http://www.nature.com/articles/jp2014186>



69. Yang Y, Duan W, Jin Z, Yi W, Yan J, Zhang S, et al. JAK2/STAT3 activation by melatonin attenuates the mitochondrial oxidative damage induced by myocardial ischemia/reperfusion injury. *J Pineal Res* [Internet]. 2013 Oct [Recuperado en 2018 Oct 7];55(3):275–286. Accedido de: <http://doi.wiley.com/10.1111/jpi.12070>
70. Zhao Z, Lu C, Li T, Wang W, Ye W, Zeng R, et al. The protective effect of melatonin on brain ischemia and reperfusion in rats and humans: In vivo assessment and a randomized controlled trial. *J Pineal Res* [Internet]. 2018 Nov 11 [Recuperado en 2018 Oct 7];65(4):e12521. Accedido de: <http://doi.wiley.com/10.1111/jpi.12521>
71. Tan DX, Manchester LC, Reiter RJ, Qi W, Kim SJ, El-Sokkary GH. Ischemia/reperfusion-induced arrhythmias in the isolated rat heart: prevention by melatonin. *J Pineal Res* [Internet]. 1998 Oct [Recuperado en 2018 Dic 3];25(3):184–191. Accedido de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9745988>
72. Gitto E, Karbownik M, Reiter RJ, Tan DX, Cuzzocrea S, Chiurazzi P, et al. Effects of melatonin treatment in septic newborns. *Pediatr Res*. 2001;50(6):756–760.
73. She M, Laudon M, Yin W. Melatonin receptors in diabetes: A potential new therapeutical target? *Eur J Pharmacol* [Internet]. 2014 Dic 5 [Recuperado en 2018 Oct 7];744:220–223. Accedido de: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014299914006177>
74. Tuomi T, Nagorny CLF, Singh P, Bennet H, Yu Q, Alenkvist I, et al. Increased Melatonin Signaling Is a Risk Factor for Type 2 Diabetes. *Cell Metab* [Internet]. 2016 Jun [Recuperado en 2018 Oct 7];23(6):1067–1077. Accedido de: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1550413116301607>
75. Lyssenko V, Nagorny CLF, Erdos MR, Wierup N, Jonsson A, Spégel P, et al. Common variant in MTNR1B associated with increased risk of type 2 diabetes and impaired early insulin secretion. *Nat Genet* [Internet]. 2009 Ene 7 [Recuperado en 2018 Oct 7];41(1):82–88. Accedido de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19060908>
76. McCarthy MI. Genomics, Type 2 Diabetes, and Obesity. *N Engl J Med* [Internet]. 2010 Dic 9 [Recuperado en 2018 Oct 7];363(24):2339–2350. Accedido de: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra0906948>
77. Prokopenko I, Langenberg C, Florez JC, Saxena R, Soranzo N, Thorleifsson G, et al. Variants in MTNR1B influence fasting glucose levels. *Nat Genet* [Internet]. 2009 Ene 7 [Recuperado en 2018 Oct 7];41(1):77–81. Accedido de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19060907>
78. Chambers JC, Zhang W, Zabaneh D, Sehmi J, Jain P, McCarthy MI, et al. Common genetic variation near melatonin receptor MTNR1B contributes to raised plasma glucose and increased risk of type 2 diabetes among Indian Asians and European Caucasians. *Diabetes* [Internet]. 2009 Nov [Recuperado en 2018 Oct 7];58(11):2703–2708. Accedido de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19651812>
79. Bouatia-Naji N, Bonnefond A, Cavalcanti-Proença C, Sparsø T, Holmkvist J, Marchand M, et al. A variant near MTNR1B is associated with increased fasting plasma glucose levels and type 2 diabetes risk. *Nat Genet* [Internet]. 2009 Ene 7 [Recuperado en 2018 Oct 7];41(1):89–94. Accedido de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19060909>
80. Mulder H, Nagorny CLF, Lyssenko V, Groop L. Melatonin receptors in pancreatic islets: good morning to a novel type 2 diabetes gene. *Diabetologia* [Internet]. 2009 Jul 18 [Recuperado en 2018 Oct 7];52(7):1240–1249. Accedido de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19377888>
81. Persaud SJ, Jones PM. A Wake-up Call for Type 2 Diabetes? Phimister EG, editor. *N Engl J Med* [Internet]. 2016 Sep 15 [Recuperado en 2018 Oct 7];375(11):1090–1092. Accedido de: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMcibr1607950>

CORRESPONDENCIA

Murillo Rojas, Fernando
Correo: fredmr06@gmail.com

