*Investigación original* Vertex Rev Arg Psiquiatr. (2022). *33*(155): 13-24. https://doi.org/10.53680/vertex.v33i155.132

# Tratamiento con melatonina pre-pandemia por trastornos del sueño e infección por COVID-19. Estudio de corte transversal, retrospectivo

***Pre-pandemic melatonin treatment for sleep disorders and COVID-19 infection. A retrospective cross-sectional study***

**Stella Maris Valiensi[1], Agustín Folgueira[2], Vanesa Antonella Vera[3], Agustín González Cardozo[4], Daniel Pedro Cardinali[5], Marcelo Rugiero[6]**

https://doi.org/10.53680/vertex.v33i155.132

## Resumen

La melatonina es una medicación segura que tiene múltiples usos en medicina del sueño para el tratamiento de insomnios, diferentes alteraciones del ritmo circadiano y trastorno del comportamiento durante el sueño REM. Dado que durante la pandemia por COVID-19 se propusieron sus propiedades antiinflamatorias como coadyuvante, nuestro objetivo fue evaluar los antecedentes de infección por COVID-19 y requerimiento de internación hospitalaria en un grupo de pacientes adultos tratados previamente al inicio de la pandemia con melatonina por diversos trastornos del sueño. Material y métodos: Estudio de corte transversal, retrospectivo. Se analizaron datos de una población cerrada de un hospital universitario de pacientes adultos tratados con melatonina por diversos trastornos del sueño, hasta el inicio de la pandemia. Se analizaron variables demográficas, variables relacionadas con melatonina: dosis indicada, tiempo de tratamiento. Se los reevaluó durante el período de pandemia, por tele-consulta programada o telefónicamente, sobre diagnóstico, requerimiento de internación, variables relacionadas a infección por COVID-19 en forma previa a vacunación específica. Se describieron a las variables categóricas con frecuencias relativas y absolutas. Resultados: N=110 pacientes. Rango de edad= 40-96 años (media= 71 años ± 9,9), adultos mayores >65 años: N =87 (79,1%). Se registró infección por COVID-19 en 15 pacientes (13,5%) con requerimiento de internación en 5 de los infectados, sólo uno de ellos con neumonía grave. No se registraron óbitos por causa de COVID-19. No hubo diferencias entre infectados vs. no infectados en edad (p=0,74), índice de masa corporal (p=0,65) o dosis de melatonina (p=0,10). El rango de dosis de melatonina fue 3-150 mg/día (media=46,33 ± 34,1) recibiendo los adultos mayores una dosis media de 50,3 ±35,6. El 75.5% de los pacientes fueron tratados durante de doce meses con esta droga. Conclusión: Encontramos que 13.5% de pacientes tratados previamente con melatonina por diversos trastornos del sueño se infectaron por COVID-19, requiriendo internación con posterior alta médica un tercio de ellos. La tasa de letalidad en adultos mayores en agosto 2020 según los registros nacionales era de 10,5%. Ningún paciente tratado con melatonina falleció por dicha causa en esta muestra. No encontramos diferencias estadísticamente significativas en cuanto a dosis de melatonina indicada, edad o índice de masa corporal, al comparar los infectados con los no infectados. Los pacientes en general, eran mayoritariamente adultos mayores, tratados con dosis media mayor a 40 mg/día de melatonina por diversos trastornos del sue-

RECIBIDO 6/11/2021 - ACEPTADO 17/1/2022

[1] Médica Neuróloga. Sección Medicina del sueño. Hospital Italiano de Buenos Aires.
[2] Médico Neurólogo. Sección Medicina del Sueño. Hospital Italiano de Buenos Aires.
[3] Becaria de Perfeccionamiento en Medicina del sueño. Sección Medicina del sueño. Hospital Italiano de Buenos Aires.
[4] Becario de Perfeccionamiento en Medicina del sueño. Sección Medicina del sueño. Hospital Italiano de Buenos Aires.
[5] Facultad de Ciencias Médicas, Pontificia Universidad Católica Argentina, Buenos Aires.
[6] Médico Neurólogo. Jefe de Servicio de Neurología. Hospital Italiano de Buenos Aires.

**Autora de referencia:**
Stella Maris Valiensi
stellamaris.valiensi@hospitalitaliano.org.ar
Lugar de realización del estudio: Sección Medicina del Sueño. Hospital Italiano de Buenos Aires.

ño, principalmente por quejas de insomnio, durante más de 12 meses. Los resultados son compatibles con un posible efecto preventivo de la melatonina en la pandemia COVID-19.

**Palabras clave:** Melatonina - COVID-19 – Insomnios - Trastorno comportamental del sueño REM.

***Abtract***

*Melatonin is a safe medication with multiple uses in sleep medicine for the treatment of circadian rhythm disorders, insomnia, and REM sleep behavior disorder. In view that melatonin has been recommended as an adjuvant treatment in COVID-19 pandemic mainly due to its anti-inflammatory properties, the objective of the present study was to evaluate the history of COVID-19 infection and the requirement of hospitalization in a group of adult patients previously treated with melatonin for various sleep disorders. Material and methods: This is a retrospective cross-sectional study of data from a closed population of 110 adult patients at a University Hospital treated with melatonin for various sleep disorders, analyzed until the onset of COVID-19 pandemic. Demographic and melatonin-related variables (dose, treatment time) were analyzed and were reevaluated during the pandemic period, by scheduled tele-consultation regarding diagnosis, hospitalization requirements, variables related to COVID-19 infection prior to specific vaccination. Categorical variables were described as relative and absolute frequencies. Results: N = 110 patients. Age range = 40-96 years (mean = 71 years ± 9.9), older adults> 65 years: N =87 (79,1%). COVID-19 infection was recorded in 15 patients (13.5%) requiring hospitalization in 5 of those infected, only one of them with severe pneumonia. There were no deaths due to COVID-19. There were no differences between infected vs. uninfected in age (p = 0.74), body mass index (p = 0.65) or melatonin dose (p = 0.10). The melatonin dose range was 3-150 mg / day (mean = 46.33 ± 34.1), older adults receiving a mean dose of 50,3 ± 35,6. The 75.5% of the patients were treated for at least 12 months with melatonin. Conclusion: We found that 13.5% of patients previously treated with melatonin for various sleep disorders were infected by COVID-19, requiring hospitalization with subsequent medical discharge one third of them. According to national records the lethality rate in older adults in August 2020 was 10.5%. No patient treated with melatonin died for this cause in this sample. We did not find statistically significant differences in terms of indicated melatonin dose, age or body mass index, when comparing those infected with those not infected. The patients in general were mostly older adults, treated with a mean dose greater than 40 mg / day of melatonin for various sleep disorders, mainly for complaints of insomnia, for more than 12 months. The results are consistent with a possible preventive effect of melatonin in the COVID-19 pandemic.*

***Keywords:*** *Melatonin - COVID-19 – Insomnia - REM sleep behavior disorder.*

## Introducción

La melatonina (N-acetil-5-metoxitriptamina) es un metoxindol sintetizado a partir del triptófano y por una vía metabólica que incluye al 5-hidroxitriptófano, serotonina y N-acetil serotonina. Fue identificado inicialmente en la glándula pineal pero más tarde de verificó su síntesis en retina, tracto gastrointestinal, piel, médula espinal y los leucocitos. Hoy se ha encontrado que las mitocondrias son sitios de síntesis de melatonina, por lo que su distribución es universal en todos los tejidos del organismo. La melatonina detectada en circulación proviene de la glándula pineal y su producción presenta un máximo nocturno que disminuye con la edad (Pandi-Perumal et al., 2006). La melatonina producida en las mitocondrias no se distribuye a la circulación, sino que es utilizada por las células que la producen (Huang et al., 2020). Esta localización es responsable de los efectos antioxidantes y antinflamatorios reportados para la melatonina. Se atribuye que la salud de un individuo puede verse comprometida (Sedova et al., 2019) si no se generan cantidades suficientes de melatonina.

Según estudios farmacocinéticos (Rajaratnam et al., 2009) se ha visto que, tras la administración por vía oral de melatonina, ésta se absorbe desde el intestino delgado y es transportada a través de la vena porta hacia el hígado donde, antes de excretarse por vía renal, se metaboliza parcialmente a través de las enzimas CYP2A1, CYP1A2 y CYP2C19 a 6-hidroximelatonina, que es inactiva. La biodisponibilidad es sólo un 15% aproximadamente, llega a los tejidos periféricos a través de la circulación sistémica y cruza la barrera hematoencefálica (Rajaratnam et al., 2009). Las

concentraciones máximas de melatonina se observan entre los 30 y 60 minutos, tras su administración por vía oral en dosis de 2 mg, o entre los 60 y 150 minutos tras la administración de dosis de 80 mg. El tiempo de semivida oscila entre los 30 minutos y las 2 horas. Su administración produce somnolencia, disminución de la temperatura corporal y cambio en la fase del reloj biológico (sueño) (Ballester, 2015).

Durante la infección por SARS Cov2 se produce en el organismo una "tormenta" inflamatoria de citoquinas, aumenta el estrés oxidativo y disminuye la respuesta inmune (Diao et al., 2020). Todo esto produce en el enfermo por COVID-19, un aumento de la permeabilidad capilar que lleva a una falla multiorgánica. La potencialidad de la melatonina, una molécula de conservación filogenética inusual, presente en todos los organismos aeróbicos conocidos, ha sido propuesta para servir como agente preventivo y coadyuvante terapéutico en la pandemia COVID-19 (Reiter et al., 2021). La melatonina puede:

**a.** prevenir la infección por SARS-CoV-2;
**b.** es adecuada como agente antiinflamatorio/inmunorregulador/antioxidante eficaz (Cho et al., 2021);
**c.** contrarresta la crono-disrupción (Cardinali et al., 2020);
**d.** combate varias comorbilidades tales como diabetes, síndrome metabólico y enfermedades cardiovasculares que agravan la enfermedad COVID-19 (Cipolla-Neto et al., 2018; Prado et al., 2018; Imenshahidi et al., 2020);
**e.** ejerce un efecto neuroprotector, en pacientes con SARS-CoV-2 afectados de forma aguda y crónica; y
**f.** puede ser un adyuvante para potenciar las vacunas anti-SARS-CoV-2 (Reiter et al., 2021).

Mediante la implementación de una plataforma en red basada en la farmacología de sistemas, y la cuantificación de la interacción entre las proteínas de la envoltura y la nucleocápside del HCoV, se identificó a la melatonina para ser empleada en la infección por SARS-CoV-2 (Magnavita et al., 2021).

En otro estudio, se examinaron la estructura y las propiedades físico-químicas de la melatonina utilizando métodos electrónicos y herramientas de mecánica molecular como predictor de la bioactividad de la melatonina, contra las proteínas del coronavirus. Con base en las puntuaciones de acoplamiento obtenidas, se propuso que la melatonina pudiese ser eficaz para reducir la carga viral en poblaciones vulnerables (Zhou et al., 2020).

La principal proteasa del SARS-CoV-2 es una enzima conservada entre las especies de coronavirus. Mediante el uso de herramientas in silico para identificar nuevos posibles inhibidores de la proteasa principal del SARS-CoV-2, los estudios de acoplamiento molecular describieron los sitios de unión y las energías de interacción de 74 complejos de ligandos. La melatonina reveló una mejor energía de interacción con la proteasa principal del SARS-CoV-2 que los otros ligandos (Al-Zaqri et al., 2020).

Esta evidencia indirecta de la posible acción antiviral de la melatonina puede explicar los resultados obtenidos en un estudio de seguimiento de 11 672 pacientes con un modelo estadístico que predijo la infección por COVID-19. Los pacientes varones, afroamericanos, mayores y aquellos con exposición conocida a COVID-19 tenían un mayor riesgo de ser positivo para COVID-19, mientras que el riesgo se redujo en aquellos que estaban en tratamiento con melatonina, paroxetina o carvedilol (Feitosa et al., 2020) y así lo trataron de explicar varios autores en otras enfermedades respiratorias (Habtemariam et al., 2017; Huan et al., 2019; Schneider et al., 2020; Tan, & Hardeland, 2020).

En Argentina, la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT Argentina, 2016) determinó que las indicaciones off-label de medicamentos o preparados, son de exclusiva responsabilidad del médico tratante, quien las realiza en el pleno ejercicio de su actividad profesional, basándose en experiencia y en el conocimiento científico disponible, motivados por la necesidad de evaluar una respuesta a problemas de salud. Fue en base a ello que durante la pandemia por COVID-19 nos propusimos, como objetivo primario, en pacientes tratados con melatonina antes de la pandemia por COVID-19, evaluar antecedentes de infección por COVID-19, requerimiento de internación hospitalaria por dicho virus y otras variables relacionadas con la infección por COVID-19 , como objetivos secundarios nos propusimos: a) evaluar variables relacionadas al tratamiento con melatonina; b) evaluar comorbilidades en la población en estudio y c) evaluar el uso concomitante con melatonina de otros tratamientos relacionados con trastornos del sueño.

## Materiales y Métodos

Se realizó un estudio de corte transversal, retrospectivo. Se analizaron datos de una población cerrada del Hospital Italiano de Buenos Aires, evaluada y tratada por la Sección Medicina del Sueño con melatonina por diversos trastornos del sueño.

## *Variables evaluadas*

### *Demográficas*

- Edad en años.
- Sexo.
- Diagnóstico del trastorno de sueño: insomnios (ya sea trastornos de conciliación del sueño; trastornos en el mantenimiento del sueño y/o despertar precoz), parasomnias del sueño REM (trastorno conductual del sueño R) o diversos trastornos del ciclo circadiano.

### *Comorbilidades*

- Trastornos del humor: depresión y/o ansiedad.
- Cardiovasculares (hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca, otros).
- Trastornos metabólicos (diabetes, hipotiroidismo).
- Quejas cognitivas.
- Enfermedades neurológicas (Parkinsonismos/cefaleas, entre otros).

### *Comorbilidades de trastornos del sueño asociadas*

- Apneas/ Ronquidos.
- Pesadillas.
- Síndrome de piernas inquietas.
- RBD (trastornos del comportamiento del sueño REM).

### *Medicación/tratamiento habitual relacionado con trastornos del sueño*

- Dosis de melatonina indicada: mg/día.
- Medicación habitual para trastornos del sueño: medicación asociada al tratamiento con melatonina.

**a.** Benzodiacepinas (alprazolam, lorazepam, clonazepam, diazepam, bromazepan, otras).

**b.** Otros hipnóticos (antidepresivos con acción hipnótica, drogas Z).

**c.** Otras drogas antidepresivas con o sin acción hipnótica.

**d.** Antipsicóticos con acción para trastornos del sueño.

**e.** Otras drogas utilizadas en trastornos del sueño asociados a dolor (alfa 2 ligandos de canales de calcio, por ejemplo).

- Tiempo de tratamiento con melatonina: en meses.

## Criterios de inclusión y de exclusión

Los criterios de inclusión fueron: a) pacientes adultos, tratados previamente al inicio de la pandemia, con melatonina en dosis ≥ a 3 mg por diversos trastornos del sueño y b) mínimo cumplimiento de 3 meses de tratamiento antes del inicio de la pandemia.

Los criterios de exclusión fueron: pacientes de nuestra sección, medicados con melatonina, después del período considerado.

En los pacientes que se incluyeron se analizó variables demográficas, variables relacionadas con el tratamiento con melatonina como dosis indicada y tiempo de tratamiento.

Se los reevaluó a los pacientes de la sección Medicina del sueño de nuestro hospital, durante el período de pandemia, mediante la atención médica establecida por el hospital (tele-consulta médica programada o telefónicamente cuando la misma no funcionaba correctamente) durante el aislamiento social preventivo y obligatorio. Se interrogaba sobre antecedentes de infección por COVID-19 y si hubo requerimiento de internación.

## Criterios de búsqueda en las historias clínicas electrónicas

Se incluyeron pacientes con cobertura de medicina prepaga del Hospital Italiano de Buenos Aires, mayores de 18 años, medicados con melatonina cuyo problema o motivo de consulta haya sido trastornos del sueño, como insomnios, parasomnias del sueño REM, diversas alteraciones del ciclo circadiano, trastornos respiratorios durante el sueño, a quienes se les indicó tratamiento con melatonina comercial o preparados magistrales antes del inicio de la pandemia.

## Recolección y confidencialidad de los datos

La recolección de datos fue realizada por los investigadores y se volcaron los mismos a una base de datos creada ad hoc por y en la sección de Medicina del sueño, de un Hospital Universitario, con fines académicos. El grupo de profesionales involucrados en el estudio mantuvieron la confidencialidad de los datos sus pacientes. No se registraron los nombres que identificara a los pacientes.

## Análisis estadístico

Se describió a las variables categóricas con frecuencias relativas y absolutas. Variables numéricas con media y desvío estándar. Se realizó prueba de T para diferenciar algunas características de los pacientes infectados versus no infectados. Se utilizó software IBM SPSS Statistics (versión 20.0).

## Resultados

N=110 pacientes. Rango de edad= 40-96 años (media= 71 años ± 9,9). Dosis de melatonina: 3-150 mg (me-

dia=46,33 ± 34,1). Índice de masa corporal=18,1-54,6 (media=27,5±5,3), siendo obesos: n=27 (24,5%). Tiempo de tratamiento: el 75.5% hacía más de doce meses que estaba siendo tratado con esta droga.

En la *Tabla 1* se observa características generales de la población infectada por COVID-19. Se infectaron 15, mayoritariamente fueron de género masculino, requirieron internación 5 pacientes de los 4 fueron por neumonía leve, y el caso número 5 fue por neumonía severa que fue una mujer. Todos fueron dados de alta. No se constató óbito. El rango de edad fue de 58 a 19 años y el tratamiento de melatonina osciló entre los 7,5 a los 80 mg por día.

En la *Tabla 2* se procedió a comparar diferentes características de los pacientes positivos para infección por COVID-19 con aquellos que no tuvieron.

En la *Tabla 3* se procedió a evaluar características generales de la población de pacientes tratados con melatonina por diversos trastornos del sueño previo a la pandemia. El 93,6% convivía con otras personas en su hogar. Muy pocos vivían solos. Hubo pacientes enfermos por COVID-19: 15% y 8,2% tuvieron que internarse por otra causa no COVID. Un paciente se murió por cáncer (no COVID) durante el período analizado.

**Tabla 1.** Características de la población confirmada de infección por COVID-19 tratada previamente con melatonina por diversos trastornos del sueño

| **Características de pacientes positivos para COVID-19** | | **N** | % |
|---|---|---|---|
| Infectados por COVID-19 | | 15 | 13,6 |
| Requerimiento de internación | | 5 | 4,5 |
| Requerimiento de internación por neumonía leve | | 4 | 3,6 |
| Requerimiento de internación por neumonía grave | | 1 | 0,9 |
| Óbito por COVID19 | | 0 | 0 |
| Genero predominante de los infectados | masculino | 8 | 7,2 |
| Género predominante que requirió internación por COVID-19 | masculino | 4 | 3,6 |
| Convivencia con una o más personas en el hogar | | 14 | 99,0 |
| Convivencia en geriátrico | | 1 | 0,9 |
| **Otras variables relacionadas** | | | |
| Rango de edad de infectados por COVID | | 58-89 años | |
| Rango de dosis de melatonina utilizada pre-infección | | 7,5-80 Mg/día | |
| Tiempo de tratamiento con melatonina | | 3-36 meses | |

**Tabla 2.** Análisis comparativo de algunas variables entre pacientes positivos y negativos para COVID-19 tratados previamente con melatonina por diversos trastornos del sueño

| Variables analizadas | Positivos N=15 | | Negativo N=95 | | p |
|---|---|---|---|---|---|
| | Media | DE | Media | DE | |
| Edad | 70 | 8,8 | 71 | 10,2 | 0,74 |
| Índice de masa corporal | 26,9 | 4,4 | 27,6 | 5,5 | 0,65 |
| Dosis de melatonina | 32,9 | 22,2 | 48,4 | 35,3 | 0,10 |

**Tabla 3.** Características generales de la población general tratada previamente con melatonina por diversos trastornos del sueño

| Características generales de la población | N | % |
|---|---|---|
| Vivían acompañado en su hogar | 103 | 93,6 |
| Vivían solos o no obtuvimos datos | 5 | 4,5 |
| Vivían en un geriátrico | 2 | 1,8 |
| Infectados por COVID-19 | 15 | 13,6 |
| Fueron internados por otra causa no COVID-19 | 9 | 8,2 |
| Fueron internados por COVID-19 | 5 | 4,5 |
| Sin datos sobre infección y/o requerimiento de internación | 7 | 6,3 |
| Óbitos por causas no relacionadas a COVID-19 | 1 | 0,9 |
| Óbitos por causas relacionadas a COVID-19 | 0 | 0 |

En la *Tabla 4* se muestra a variables relacionadas con tratamiento realizado con melatonina. La mayoría recibía dosis de 11 a 40 miligramos y 45% más de 40 mg. Más de 100 miligramos recibía el 10,9%. Al 96,4% se le indicó por diferentes tipos de queja sobre todo insomnios. En cuento al tiempo de tratamiento con esta droga: el 75.5% hacía más de doce meses que estaba siendo tratado.

En la *Tabla 5* se diferenció la población en adultos y adultos mayores (mayor o igual a 65 años). Encontramos diferencia significativa en cuanto a la edad y dosis de melatonina indicada, pero no el resto de los parámetros analizados. La edad media en adultos fue de 57,9 (DE 7,3) y adultos mayores la media fue de 74,9 (DE 7,1). La dosis media de melatonina indicada en adultos fue de 31,4 mg/día (DE 22,5) y en adultos mayores la dosis fue de 50,3 mg/día (DE 35,6).

En la *Tabla 6* se expone las comorbilidades que presentaban estos pacientes a los cuales se indicó melatonina. El mayor porcentaje aparte de manifestar insomnios de diversa etiología, presentaban trastornos cardiovasculares principalmente hipertensión arterial, dislipemias, obesidad, trastornos respiratorios durante el sueño, quejas de trastornos del humor y alteraciones cognitivas *(ver Tabla 6)*.

En la *Tabla 7* se muestran las drogas concomitantes para tratamiento de diversos trastornos del sueño, concomitantes al uso de melatonina. Se observa que la mayoría estaba medicada con antidepresivos, seguido de benzodiazepinas, drogas Z, antipsicóticos y análogos de canales de calcio como pregabalina. Cabe acotar, que también investigamos sobre el uso específico de betabloqueantes, dado que disminuye la concentración de melatonina y hemos encontramos que n=25 (22,7%) recibían ese tipo de medicación *(ver Tabla 7)*.

**Tabla 4.** Análisis de características relacionadas con el tratamiento con melatonina pre-pandemia

| **Variables analizadas** | | **n** | **%** |
|---|---|---|---|
| Dosis indicada de melatonina | < 10 mg/día | 11 | 10,0 |
| | 11 a 40 mg/día | 54 | 49,1 |
| | > 40 mg/día | 33 | 30,0 |
| | 100 mg/día | 10 | 9,9 |
| | >100 mg/día | 2 | 1,8 |
| Tiempo de uso de melatonina | < 1 año | 27 | 24,5 |
| | 1 a 4 años | 63 | 57,3 |
| | > 4 años | 20 | 18,2 |
| Motivo de indicación de melatonina | Insomnios | 106 | 96,4 |
| | Trastorno comportamental del sueño REM | 4 | 3,6 |
| | Alteración del ritmo circadiano | 2 | 1,8 |

**Tabla 5.** Análisis comparativo de población adulta y población adulta mayor tratadas previamente con melatonina por diversos trastornos del sueño

| | Todos | | < 65 años | | ≥ 65 años | | p |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N=110 | | N=23 (20,9%) | | N=87 (79,1%) | | |
| | Media | DE | Media | DE | Media | DE | |
| Edad | 71,4 | 9,9 | 57,9 | 7,3 | 74,9 | 7,1 | 0,000 |
| Índice de masa corporal | 27,46 | 5,3 | 28,86 | 7,9 | 27,09 | 4,3 | 0,163 |
| Dosis de melatonina | 46,3 | 34,1 | 31,4 | 22,5 | 50,3 | 35,6 | 0,018 |
| Sexo Femenino | 73 | 66,4 | 16 | 14,5 | 57 | 51,8 | 0,715 |
| Obesidad | 27 | 24,5 | 7 | 6,4 | 20 | 18,2 | 0,461 |
| Deterioro Cognitivo | 29 | 26,4 | 4 | 3,6 | 25 | 22,7 | 0,272 |
| COVID19 Positivos | 15 | 13,6 | 3 | 2,7 | 12 | 10,9 | 0,926 |
| Tratamiento con CPAP por trastornos respiratorios durante el sueño | 36 | 32,7 | 6 | 5,5 | 30 | 27,3 | 0,445 |

**Tabla 6.** Comorbilidades de los pacientes tratados con melatonina por diversos trastornos del sueño pre-pandemia

| **Comorbilidades referidas** | **N** | **%** |
|---|---|---|
| Cardiovasculares | | |
| Hipertensión Arterial | 46 | 41,8 |
| Enfermedad Cardiovascular | 5 | 4,5 |
| Arritmias | 6 | 5,5 |
| Endócrino-metabólicas | | |
| Dislipidemias | 29 | 26,4 |
| Obesidad | 27 | 24,5 |
| Hipotiroidismo | 21 | 19,1 |
| Diabetes Mellitus | 14 | 12,7 |
| Trastornos del sueño | | |
| Insomnios de diversas causas | 106 | 96,4 |
| Trastornos respiratorios durante el sueño | 28 | 25,5 |
| Síndrome de piernas inquietas o movimientos periódicos de piernas | 7 | 6,4 |
| Parasomnias del sueño REM | 4 | 3,6 |
| Trastornos del humor | | |
| Depresión / Ansiedad | 17 | 15,5 |
| Trastornos neurológicos / cognitivos | | |
| Trastornos Neuro Cognitivos | 12 | 10,9 |
| Epilepsias | 3 | 2,7 |
| Parkinson / Parkinsonismos | 6 | 5,5 |
| Cefaleas | 2 | 1,8 |
| Otras comorbilidades referidas | | |
| Enfermedad/s Oncológica/s | 11 | 10,0 |
| Reflujo Gastroesofágico | 3 | 2,7 |

**Tabla 7.** Análisis de diversos tratamientos concomitantes con melatonina por diversos trastornos del sueño pre-pandemia

| **Tratamientos concomitantes al uso de melatonina** | **N** | **%** |
|---|---|---|
| Antidepresivos | 48 | 43,6 |
| Benzodiacepinas | 39 | 35,5 |
| Drogas Z | 30 | 27,3 |
| Antipsicóticos *(quetiapina)* | 15 | 13,6 |
| Agonista alfa 2 ligandos *(pregabalina)* | 14 | 12,7 |
| Tratamiento con CPAP por trastornos respiratorios durante el sueño | 36 | 32,7 |

## Discusión

En este estudio de corte transversal, retrospectivo, realizado durante el período de la pandemia por COVID-19 con pacientes previamente tratados con melatonina por diversos trastornos del sueño, encontramos que en nuestra población, de más de 100 pacientes, menos del 14% fueron diagnosticados de infección por COVID-19, siendo una población constituida mayoritariamente por hombres, requiriendo internación cuatro de ellos por neumonía leve y uno por neumonía severa, no constatándose óbito en ningún caso.

Desde el inicio de la pandemia por COVID-19 se sabe que la enfermedad afecta de manera más grave a las personas mayores debido a la inmunosenescencia, la multimorbilidad y su fragilidad general. Además, la infección se consideró más frecuente en aquellas personas en condiciones de proximidad y/o hacinamiento; exposición a eventos en brotes o aquellos asistidos por personal de salud o que tenían dependencia física. A principios de agosto 2020, según el Ministerio de Salud Pública de Argentina en su página oficial, "Situación COVID-19 (SE 32), Personas Mayores, informaba que la tasa de letalidad en adultos mayores era de: 10,5%, cinco veces más que en el resto de la población donde la letalidad encontrada era del 2%. La letalidad reportada entre 60 a 69 años, en hombres versus mujeres era de 6,3/3,7%; entre los 70 a 79 años era de 14,4/10,0%; entre 80-89 años era de 22,9/13,8% y en aquellos de 90 o más años fue de 17,4/17,5% (Ministerio de Salud Pública, 2020).

Cabe destacar que la mortalidad por COVID-19, fue de 0% en nuestra población, siendo la media de edad 70 años (rango 58 a 89 años), mayoritariamente adultos mayores. Para la misma época, se informaba que los mayores de 60 años "confirmados", representaban el 14,3% del total de casos positivos para COVID-19 % (Ministerio de Salud Pública, 2020). Nosotros constatamos en nuestra población de que el 13,6% de los infectados tenía una edad media de 70 años. Sólo el 4,5% de nuestra población con COVID-19 requirió internación, de los cuales uno fue por neumonía severa y los restantes por neumonía leve. Evaluamos que más del 99% de estos pacientes, convivían en su hogar con otras personas, y uno vivía en un geriátrico. La dosis media de melatonina que recibían los pacientes confirmados fue discretamente inferior a los COVID negativos, pero no hubo diferencia significativa. Tampoco encontramos diferencia significativa al comparar el índice de masa corporal y edad, entre ambos grupos.

Hoy día, se reconoce los efectos beneficiosos de la melatonina que derivan de sus propiedades antiinfla-

matorias, su actividad antioxidante y funciones inmunomoduladoras (Famoosh et al., 2021). Se ha demostrado que los altos niveles de melatonina en la sangre juegan un papel positivo en la salud y el envejecimiento (Halderland, 2013). Estos hallazgos apoyan una justificación para el uso de melatonina en ancianos que sufren de infección por COVID-19.

Se estimaron los parámetros farmacocinéticos de altas dosis de melatonina intravenosa (10 mg / 100 mg; 10 minutos, 2.5 ml / min) en voluntarios varones sanos y no se informaron efectos adversos en el estudio (Andersen et al., 2016). Ramos y colaboradores, al extrapolar dosis efectivas, usadas en animales, para un adulto de 70 kg, sugirieron el uso de 100 o 400 mg por día de melatonina, como terapia adyuvante, especialmente si no se disponía de un tratamiento antiviral directo eficaz en pacientes infectados por COVID-19 (Ramos et al., 2020). Nuestros pacientes venían recibiendo melatonina hacía más de doce meses.

El tratamiento preventivo con melatonina, favorecería la maximización de la respuesta inmune, junto con antiinflamatorios y efectos antioxidantes en procesos infecciosos como COVID-19 (Tesarik J, 2020; Zhang et al., 2020). El virus produce una reacción inflamatoria masiva, causa daño tisular irreversible y mortalidad. La melatonina es un potente regulador antioxidante e inmunológico que no solo suprime estrés oxidativo, también controla la respuesta inmune innata y promueve la respuesta inmune adaptativa (Sedova et al., 2019; Huang et al., 2020). La infección por COVID-19 puede disminuir los niveles de melatonina en un momento en que la melatonina es la más necesaria (Grunewald et al., 2020).

Al principio de la pandemia, cuando había carencias de tratamientos efectivos o fueron insuficientes, la melatonina, debido a sus múltiples acciones resumidas por Zhang et al. (Zhang et al., 2020), se planteó como beneficiosa para prevenir o atenuar la infección por COVID19 (Wu et al., 2010).

Ya se había demostrado que la melatonina fue clínicamente útil en la sepsis (Biancatelli et al., 2020). También se demostró un papel beneficioso en el manejo de algunas infecciones virales, dado que es un regulador de la autofagia (respuesta de defensa en diferentes etapas del ciclo de vida viral), como así también se señalaron sus propiedades como potente antioxidante y supresor de estrés oxidativo (Boga et al., 2019). También se la ha asociado en el tratamiento ante el virus del Ébola, el dengue, la encefalomiocarditis, la encefalitis equina venezolana, la enfermedad hemorrágica del conejo, el papiloma humano, y, si bien no hay evidencia de que la melatonina sea viricida, reduciría la gravedad de estas infecciones (Bartholomeusz, &Locarnini, 2006; Crepo et al., 2010; Valero et al., 2015; Paemanee et al., 2018). En cuanto al uso de melatonina en procesos infecciosos como el COVID-19, hubo estudios donde una dosis diaria de aproximadamente 40 mg o más, se planteó como dosis adecuada (Castillo et al 2020; Reiter et al 2021).

Reiter y colaboradores, propusieron que la melatonina tenía un profundo efecto en el proceso de envejecimiento probablemente debido al deterioro con la edad, a alteraciones de los ritmos circadianos y desincronización de los ritmos, hecho que se observan y contribuyen al envejecimiento (Reiter et al., 2021). La melatonina entonces, ayudaría a coordinar y sincronizar las respuestas adaptativas a los cambios ambientales, sin embargo, como agente gerontoprotectivo este autor consideró que debía utilizarse con precaución (Bubenik, &Konturek, 2011). Actualmente, se plantea con más énfasis, su función citoprotectora en adultos mayores (Cardinali, 2019). Nuestra población, por ejemplo, tenía una edad media de 71 años (adultos mayores en su mayoría) y estaba siendo tratada con melatonina con el objeto de mejorar la calidad del sueño e, indirectamente, en función citoprotectora, no como cronobiótico, por lo que la dosis media utilizada, durante varios meses, sin efectos colaterales que hayan provocado su retiro, fue superior a 40 mg/día. Un tercio, recibía tratamiento hasta de 100 miligramos/día. El promedio de tiempo de uso de la droga fue de entre 12 y 48 meses, en más de la mitad de los pacientes. Un pequeño porcentaje usaba 100 o más miligramos.

Se estimó, según cálculos derivados de estudios en animales que las dosis de melatonina citoprotectora para humanos, estaría en el rango de 40-100 mg / día, dosis utilizada en fase I, en voluntarios sanos para evaluar la tolerabilidad y la farmacocinética de las dosis orales de 20, 30, 50 y 100 mg de melatonina, donde no se observaron efectos adversos ni síntomas, salvo una somnolencia transitoria leve, sin efectos sobre los patrones de sueño. La melatonina, en este estudio, se eliminó rápidamente, con una eliminación media de 51,7 (29,5-63,2 minutos), en todas las dosis (Galley et al., 2014).

Hace años se habla de que la melatonina es una droga segura a corto plazo u uso ocasional (Buscemi et al., 2006). No se han comunicado complicaciones importantes con su uso (Gitto et al., 2006) y con infección por COVID-19, se propuso también como tratamiento (Cardinali, 2020). Nosotros encontramos que

más del 60% de los pacientes usaban dosis elevadas de melatonina, hacía más de un año previo, sin reportar efectos adversos que hayan motivado suspensión del tratamiento.

En cuanto a otros objetivos nos planteamos analizar otras comorbilidades en esta población. Encontramos que el 42% de nuestros pacientes eran hipertensos, seguidos por personas con dislipemias, trastornos respiratorios durante el sueño como apneas/hipopneas/ronquidos (téngase en cuenta que es un centro de derivación de trastornos del sueño), y trastornos endocrino-metabólicos como obesidad, hipotiroidismo y diabetes. También un porcentaje no menospreciable presentaba trastornos del humor, tales como síntomas de depresión/ansiedad, y queja cognitiva, en ese orden.

Se informó que los pacientes con hipertensión, obesidad y diabetes tienen más probabilidades de desarrollar una infección COVID-19 más grave, incluida la muerte (Madjid et al., 2020).

En cuanto a la hipertensión arterial, el efecto de la melatonina, fue estudiada en pacientes de edad avanzada en Japón, evaluándose la excreción urinaria de dicha droga y aquellos pacientes que tomaban melatonina, redujeron la presión sistólica nocturna, independiente de otros factores de riesgo cardiovascular (Obayashi et al., 2014).

En cuanto a la obesidad, la mayoría de nuestros pacientes tenían sobrepeso y un 24,5% era obesos. Se considera que la obesidad es un factor de riesgo de enfermedad cardiovascular. En diferentes estudios, se ha demostrado que la melatonina tiene efectos contra la obesidad (Gubin et al., 2016; Imenshahidi et al., 2020). La melatonina, reduce el depósito de grasa visceral intraabdominal y el peso corporal. Se cree que esto se debe a dos procesos: regulación de las reservas energéticas y regulación de los procesos fisiológicos de ritmo de vigilia/sueño (Prado et al., 2018). Además, la obesidad contribuye a diversas enfermedades crónicas; disminución de la inmunidad y mayor riesgo de infección( Huttunen, & Syrjänen, 2013).

Una dosis diaria de aproximadamente 40 mg de melatonina sería adecuada para pacientes con resistencia a la insulina o intolerancia a la glucosa (Reutrakul et al., 2017) en caso de COVID-19. En pacientes de edad avanzada con comorbilidades médicas, el tratamiento con melatonina es beneficioso, ya que fortalece la respuesta del sistema inmunológico (Cardinali, 2019b; Reiter et al., 2021).

En cuanto al análisis del uso concomitante de otros tratamientos relacionados con trastornos del sueño encontramos, para nuestra sorpresa, que muchos de estos pacientes usaban otros antidepresivos asociados a la melatonina, en menor número por tratamientos con benzodiazepinas y drogas Z. La farmacoterapia de los trastornos del sueño, como insomnio, constituye un problema no resuelto hasta la fecha. El 40 % de los adultos mayores consume hipnóticos por tiempos más prolongados y dosis más elevadas que los recomendados (Cardinali 2019).

Las disfunciones y los trastornos del sueño son muy prevalentes en la población que envejece (Cardinali, 2020). Las causas comunes de alteración del sueño durante el envejecimiento incluyen, entre otras, el estilo de vida (por ejemplo, la vida en jubilación), las enfermedades médicas y mentales preexistentes, la polifarmacia, los malos hábitos de sueño, los trastornos del sueño preexistentes y la angustia psicológica (Cornelissen, 2017), por lo que se debe realizar una anamnesis detallada antes de proceder a tratar con drogas que pueden ser perjudiciales. Nosotros al querer evaluar el uso concomitante con melatonina de otros tratamientos relacionados con trastornos del sueño encontramos que el 35,5% continuaba tomando benzodiazepinas. Hay que tener en cuenta que muchos de los fármacos habitualmente usados para inducir o mantener el sueño, por ejemplo, las benzodiacepinas (BDZ) y las drogas Z (zolpiden, zopiclona, etc.) producen mayores efectos adversos en el grupo de adultos mayores, como ser: aumento de las caídas, confusión, amnesia; generan dependencia y, producen rebote del insomnio tras su interrupción (Cardinali, 2014). En el sistema nervioso central, la melatonina actúa de manera dual ya sea reseteando el reloj circadiano, como también provocando supresión de la descarga neural. Si bien el efecto cronobiótico es el principal efecto, también favorece la iniciación del sueño. Se ha registrado incremento de los niveles de serotonina y de ácido gamma aminobutírico (GABA) tras la administración de melatonina (Rosenstein & Cardinali, 1999; Pazo et al., 2000). También se informó que interacciona con benzodiazepinas, con hipnóticos, con inhibidores (como fluvoxamina, quinolonas) o inductores (carbamazepina, rifampicina) del citocromo CYP1A2, inhibidores de CYP2D (como cimetidina, anticonceptivos o con fármacos para la menopausia) (Matura et al., 2021). Los beta bloqueantes, al contrario, disminuyen la producción pineal de melatonina (Ballester, 2015) y nosotros encontramos que 22,7% de nuestros pacientes estaban medicados por trastornos cardiovasculares con dicho medicamento. Por otra parte, más del 30% de nuestros pacientes utilizaban CPAP que es un tratamiento para los trastor-

nos respiratorios durante el sueño. Se plantea que el 25% de los pacientes con apneas obstructivas durante el sueño, presentan alteración en la secreción de melatonina y presentan disminución del pico de secreción de dicha hormona (Hernández et al., 2007).

Dada la situación mundial actual y en consideración de la medicina basada en la evidencia, la eficacia de melatonina y su alto perfil de seguridad farmacológica respalda su uso en el tratamiento de alteraciones en el sueño como así también, se ha visto que podría colaborar en el tratamiento de enfermedades infecciosas, como COVID-19, por ejemplo (Brusco et al., 2021).

## Sesgos

El ser un estudio retrospectivo y tener que basarse en datos aportados por la historia clínica hace que algunos detalles pudieron haberse "perdidos"; pero el hecho de contar con un número importante de pacientes, tratados hacía más de un año, con una dosis media de melatonina con propiedades antioxidantes, sin efectos colaterales de importancia, son motivos suficientes para solventar este sesgo.

## Conclusión

Encontramos que 13.5% de pacientes tratados previamente con melatonina por diversos trastornos del sueño se infectaron por COVID-19, requiriendo internación con posterior alta médica un tercio de ellos. No hubo óbitos por dicha causa. No encontramos diferencias estadísticamente significativas en cuanto a dosis de melatonina indicada, edad o índice de masa corporal, al comparar los infectados con los no infectados. Los pacientes eran mayoritariamente adultos mayores, tratados con dosis media mayor a 40 mg/día de melatonina por diversos trastornos del sueño, principalmente por quejas de insomnios, durante más de 12 meses. Las cifras oficiales de letalidad son 5 veces mayores en el grupo etario evaluado. Los resultados son compatibles con un posible efecto preventivo de la melatonina en la pandemia por COVID-19.

***Conflictos de intereses:*** *los autores declaran no tener conflictos de intereses.*

## Referencias bibliográficas

Al-Zaqri, N., Pooventhiran, T., Alsalme, A., Warad, I., John, A. M., & Thomas, R. (2020). Structural and physico-chemical evaluation of melatonin and its solution-state excited properties, with emphasis on its binding with novel coronavirus proteins. *Journal of Molecular Liquids, 318*, 114082. https://doi.org/10.1016/j.molliq.2020.114082

Andersen, L. P. H., Werner, M. U., Rosenkilde, M. M., Fenger, A. Q., Petersen, M. C., Rosenberg, J., & Gögenur, I. (2016). Pharmacokinetics of high-dose intravenous melatonin in humans. *Journal of Clinical Pharmacology, 56*(3), 324–329. https://doi.org/10.1002/jcph.592

Bartholomeusz, A., & Locarnini, S. (2006). Ebola virus: melatonin as a readily available treatment option. *Antiviral Therapy, 55*(November 2005), 52–55. https://doi.org/10.1002/jmv

Biancatelli, R. M. L. C., Berrill, M., Mohammed, Y. H., & Marik, P. E. (2020). Melatonin for the treatment of sepsis: The scientific rationale. *Journal of Thoracic Disease, 2*(Suppl 1), S54–S65. https://doi.org/10.21037/jtd.2019.12.85

Boga, J. A., Caballero, B., Potes, Y., Perez-Martinez, Z., Reiter, R. J., Vega-Naredo, I., & Coto-Montes, A. (2019). Therapeutic potential of melatonin related to its role as an autophagy regulator: A review. *Journal of Pineal Research, 66*(1), 1–21. https://doi.org/10.1111/jpi.12534

Brusco, L. I., Cruz, P., Cangas, A. V, Rojas, C. G., Vigo, D. E., & Cardinali, D. P. (2021). Efficacy of melatonin in non-intensive care unit patients with COVID-19 pneumonia and sleep dysregulation. *Melatonin Research, 4*(1), 173–188. https://doi.org/10.32794/mr11250089

Bubenik, G. A., & Konturek, S. J. (2011). Melatonin and aging: prospects for human treatment. *Journal of physiology and pharmacology : an official journal of the Polish Physiological Society, 62*(1), 13–19.

Buscemi, N., Vandermeer, B., Hooton, N., Pandya, R., Tjosvold, L., Hartling, L., Vohra, S., Klassen, T. P., & Baker, G. (2006). Efficacy and safety of exogenous melatonin for secondary sleep disorders and sleep disorders accompanying sleep restriction: Meta-analysis. *British Medical Journal, 332*(7538), 385–388. https://doi.org/10.1136/bmj.38731.532766.F6

Cardinali, D. (2014). *Qué es el Sueño*. Ediciones Paidós.

Cardinali, D.P. (2019). Are melatonin doses employed clinically adequate for melatonin-induced cytoprotection? *Melatonin Research, 2*(2), 106–132. https://doi.org/10.32794/mr11250025.

Cardinali, D. P., Brown, G. M., & Pandi-Perumal, S. R. (2020). Can Melatonin Be a Potential "Silver Bullet" in Treating COVID-19 Patients?. *Diseases (Basel, Switzerland), 8*(4), 44. https://doi.org/10.3390/diseases8040044

Castillo, R. R., Quizon, G. R. A., Juco, M. J. M., E, A. D., Leon, D. G. de, Punzalan, F. E. R., & Guingon, R. B. L. (2020). Melatonin as adjuvant treatment for coronavirus disease 2019 pneumonia patients requiring hospitalization ( MAC-19 PRO ): a case series. *Melatonin Research, 3*(Mv), 297–310. https://doi.org/10.32794/mr11250063

Cho, J. H., Bhutani, S., Kim, C. H., & Irwin, M. R. (2021). Anti-inflammatory effects of melatonin: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Brain, behavior, and immunity, 93*, 245–253. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.01.034

Cipolla-Neto, J., Amaral, F. G., Afeche, S. C., Tan, D. X., & Reiter, R. J. (2014). Melatonin, energy metabolism, and obesity: a review. *Journal of pineal research, 56*(4), 371–381. https://doi.org/10.1111/jpi.12137

Cornelissen, G., & Otsuka, K. (2017). Chronobiology of Aging: A Mini-Review. *Gerontology, 63*(2), 118–128. https://doi.org/10.1159/000450945

Crespo, I., Miguel, B. S., Laliena, A., Álvarez, M., Culebras, J. M., González-Gallego, J., & Tuñón, M. J. (2010). Melatonin prevents the decreased activity of antioxidant enzymes and activates nuclear erythroid 2-related factor 2 signaling in an animal model of fulminant hepatic failure of viral origin. *Journal of Pineal Research, 49*(2), 193–200. https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2010.00787.x.

Diao, B., Wang, C., Tan, Y., Chen, X., Liu, Y., Ning, L., Chen, L., Li, M., Liu, Y., Wang, G., Yuan, Z., Feng, Z., Zhang, Y., Wu, Y., & Chen, Y. (2020). Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Frontiers in immunology, 11*, 827. https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00827

Farnoosh, G., Akbariqomi, M., Badri, T., Bagheri, M., Izadi, M., Saeedi-Boroujeni, A., Rezaie, E., Ghaleh, H., Aghamollaei, H., Fasihi-Ramandi, M., Hassanpour, K., & Alishiri, G. (2021). Efficacy of a Low Dose of Melatonin as an Adjunctive Therapy in Hospitalized Patients with COVID-19: A Randomized, Double-blind Clinical Trial. *Archives of medical research*, S0188-4409(21)00141-7. Advance online publication. https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2021.06.006

Feitosa, E. L., Júnior, F. T. D. S. S., Neto, J. A. D. O. N., Matos, L. F. L., Moura, M. H. D. S., Rosales, T. O., & de Freitas, G. B. L. (2020). Covid-19: Rational discovery of the therapeutic potential of melatonin as a sars-cov-2 main protease inhibitor. *International Journal of Medical Sciences, 17*(14), 2133–2146. https://doi.org/10.7150/ijms.48053

Galley, H. F., Lowes, D. A., Allen, L., Cameron, G., Aucott, L. S., & Webster, N. R. (2014). Melatonin as a potential therapy for sepsis: A phase i dose escalation study and an ex vivo whole blood model under conditions of sepsis. *Journal of Pineal Research, 56*(4), 427–438. https://doi.org/10.1111/jpi.12134

Gitto, E., Aversa, S., Reiter, R. J., Barberi, I., & Pellegrino, S. (2011). Update on the use of melatonin in pediatrics. *Journal of Pineal Research, 50*(1), 21–28. https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2010.00814.x

Grunewald, M. E., Shaban, M. G., Mackin, S. R., Fehr, A. R., & Perlman, S. (2020). Murine Coronavirus Infection Activates the Aryl Hydrocarbon TCDD-Inducible-PARP Expression. *Journal of Virology, 94*(3), 1–17. https://doi.org/https://doi.org/10.1128/JVI .01743-19.

Gubin, D. G., Gubin, G. D., Gapon, L. I., & Weinert, D. (2016). Send Orders for Reprints to reprints@benthamscience.ae Daily Melatonin Administration Attenuates Age-Dependent Disturbances of Cardiovascular Rhythms. *Current Aging Sciense, 9*(1), 5–13. https://doi.org/10.2174/1874609809666151130220011

Habtemariam S, Daglia M, Sureda A. Melatonin and respiratory diseases: a review. *Curr Top Med Chem*. 2017;17:467–488.

Hardeland, R. (2013). Melatonin and the theories of aging: A critical appraisal of melatonin's role in antiaging mechanisms. J*ournal of Pineal Research, 55*(4), 325–356. https://doi.org/10.1111/jpi.12090

Hernández, C., Abreu, J., Abreu, P., Castro, A., Jiménez, A. (2007). Nocturnal melatonin plasma levels in patients with OSAS: the effect of CPAP. *The European Respiratory Journal, 30*(3), 496–500. https://doi.org/10.1183/09031936.00051906

Huang, H., Liu, X., Chen, D., Lu, Y., Li, J., Du, F., Zhang, C., & Lu, L. (2020). Corrigendum to "Melatonin prevents endothelial dysfunction in SLE by activating the nuclear receptor retinoic acid-related orphan receptor-α" [Int. Immunopharmacol. 83 (2020) 106365] International Immunopharmacology (2020) 83, (S1567576919321447), (10.101. I*nternational Immunopharmacology, 86*(July), 106817. https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106817

Huang S-H, Liao C-L, Chen S-J. (2019). Melatonin possesses an anti-influenza potential through its immune modulatory effect. *J Funct Foods, 2*(58), 189–198. https://doi.org/10.1016/j.jff.2019.04.062

Huttunen, R., & Syrjänen, J. (2013). Obesity and the risk and outcome of infection. *International Journal of Obesity, 37*(3), 333–340. https://doi.org/10.1038/ijo.2012.62

Imenshahidi, M., Karimi, G., & Hosseinzadeh, H. (2020). Effects of melatonin on cardiovascular risk factors and metabolic syndrome: a comprehensive review. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology, 393*(4), 521–536. https://doi.org/10.1007/s00210-020-01822-4

Madjid, M., Safavi-Naeini, P., Solomon, S. D., & Vardeny, O. (2020). Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System: A Review. *JAMA Cardiology, 5*(7), 831–840. https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1286

Magnavita, N., Chirico, F., Garbarino, S., Bragazzi, N. L., Santacroce, E., & Zaffina, S. (2021). SARS/MERS/SARS-CoV-2 Outbreaks and Burnout Syndrome among Healthcare Workers. An Umbrella Systematic Review. *International journal of environmental research and public health, 18*(8), 4361. https://doi.org/10.3390/ijerph18084361

Matura, J. M., Shea, L. A., & Bankes, V. A. (2021). Dietary supplements, cytochrome metabolism, and pharmacogenetic considerations. Irish journal of medical science, 10.1007/s11845-021-02828-4. Advance online publication. https://doi.org/10.1007/s11845-021-02828-4

Ministerio de Salud Pública. Situación COVID-2019 (SE2). Personas Mayores. https//www.argentina.gob.ar. Último acceso: 6 de noviembre de 2021.

Obayashi, K., Saeki, K., Tone, N., & Kurumatani, N. (2014). 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. *Hypertension Research, 37*(10), 908–913. https://doi.org/10.1038/hr.2014.99

Paemanee, A., Hitakarun, A., Roytrakul, S., & Smith, D. R. (2018). Screening of melatonin, α-tocopherol, folic acid, acetyl-l-carnitine and resveratrol for anti-dengue 2 virus activity. *BMC Research Notes, 11*(1), 1–7. https://doi.org/10.1186/s13104-018-3417-3

Pandi-Perumal, S. R., Srinivasan, V., Maestroni, G. J. M., Cardinali, D. P., Poeggeler, B., & Hardeland, R. (2006). Melatonin: Nature's most versatile biological signal? *FEBS Journal, 273*(13), 2813–2838. https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2006.05322.x

Pazo, D., Cardinali, D. P., García-Bonacho, M., Toso, C. R., & Esquifino, A. I. (2000). Effect of Melatonin Treatment on 24-hour Variations in Hypothalamic Serotonin and Dopamine Turnover during the Preclinical Phase of Freund's Adjuvant Arthritis in Rats. *Biological Rhythm Research, 31*(2). https://doi.org/10.1076/0929-1016(200004)31:2;1-U;FT202

Prado, N. J., Ferder, L., Manucha, W., & Diez, E. R. (2018). Anti-Inflammatory Effects of Melatonin in Obesity and Hypertension. *Current Hypertension Reports, 20*(45), 1–12. https://doi.org/10.1007/s11906-018-0842-6

Rajaratnam, S. M. W., Cohen, D. A., & Rogers, N. L. (2009). Melatonin and Melatonin Analogues. *Sleep Medicine Clinics, 4*(2), 179–193. https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2009.02.007

Ramos, E., Farré-Alins, V., Egea, J., López-Muñoz, F., Reiter, R. J., & Romero, A. (2020). Melatonin's efficacy in stroke patients; a matter of dose? A systematic review. *Toxicology and Applied Pharmacology, 39*2(February), 114933. https://doi.org/10.1016/j.taap.2020.114933

Reiter, R. J., Cardinali, D., Neel, R., Dominguez Rodriguez, A., Brown, G. M., Tesarik, J. (2021). Rationale for the continued use of melatonin to combat the delta variant of SARS-CoV-2. *Melatonin Res., 4* (3) 495-500; doi: 10.32794/mr112500107

Reiter, R. J., Ma, Q., & Sharma, R. (2020). Treatment of ebola and other infectious diseases: melatonin "goes viral." *Melatonin Research, 3*(1), 43–57. https://doi.org/10.32794/mr11250047.

Reutrakul, S., Sumritsopak, R., Saetung, S., Chanprasertyothin, S., Chailurkit, L. O., & Anothaisintawee, T. (2017). Lower nocturnal urinary 6-sulfatoxymelatonin is associated with more severe insulin resistance in patients with prediabetes. *Neurobiology of sleep and circadian rhythms, 4*, 10–16. https://doi.org/10.1016/j.nbscr.2017.06.001

Rosenstein, R. E., & Cardinali, D. P. (1990). Central gabaergic mechanisms as targets for melatonin activity in brain. *Neurochemistry International, 17*(3). https://doi.org/10.1016/0197-0186(90)90019-P

Sedova, K. A., Bernikova, O. G., Cuprova, J. I., Ivanova, A. D., Kutaeva, G. A., Pliss, M. G., Lopatina, E. V., Vaykshnorayte, M. A., Diez, E. R., & Azarov, J. E. (2019). Association between antiarrhythmic, electrophysiological, and antioxidative effects of melatonin in ischemia/reperfusion. *International Journal of Molecular Sciences, 2*0(24), 1–15. https://doi.org/10.3390/ijms20246331

Shneider, A., Kudriavtsev, A., & Vakhrusheva, A. (2020). Can melatonin reduce the severity of COVID-19 pandemic? I*nternational reviews of immunology, 39*(4), 153–162. https://doi.org/10.1080/08830185.2020.1756284

Tan, D.X. and Hardeland, R. (2020). Potential utility of melatonin in deadly

infectious diseases related to the overreaction of innate immune response and destructive inflammation: focus on COVID-19. *Melatonin Research. 3*, 1 (Mar. 2020), 120-143. DOI:https://doi.org/https://doi.org/10.32794/mr11250052.

Tesarik, J. (2020). Melatonin to reduce death toll due to COVID-19: From innate to adaptive immune response. *Glob J Med Res K Interdisciplinary 20* (8).

Valero, N., Mosquera, J., Alcocer, S., Bonilla, E., Salazar, J., & Álvarez-Mon, M. (2015). Melatonin, minocycline and ascorbic acid reduce oxidative stress and viral titers and increase survival rate in experimental Venezuelan equine encephalitis. *Brain Research, 1622*, 368–376. https://doi.org/10.1016/j.brainres.2015.06.034

Wu, J., Li, W., Shi, X., Chen, Z., Jiang, B., Liu, J., Wang, D., Liu, C., Meng, Y., Cui, L., Yu, J., Cao, H., & Li, L. (2020). Early antiviral treatment contributes to alleviate the severity and improve the prognosis of patients with novel coronavirus disease (COVID-19). *Journal of Internal Medicine, 288*(1), 128–138. https://doi.org/10.1111/joim.13063

Zhang, R., Wang, X., Ni, L., Di, X., Ma, B., Niu, S., Liu, C., & Reiter, R. J. (2020). COVID-19: Melatonin as a potential adjuvant treatment. *Life Sciences, 250*(February), 117583. https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117583

Zhou, Y., Hou, Y., Shen, J., Huang, Y., Martin, W., & Cheng, F. (2020). Network-based drug repurposing for human coronavirus. *Cell Discovery, 6*(14). https://doi.org/10.1101/2020.02.03.20020263

Zhou, Y., Hou, Y., Shen, J., Mehra, R., Kallianpur, A., Culver, D. A., Gack, M. U., Farha, S., Zein, J., Comhair, S., Fiocchi, C., Stappenbeck, T., Chan, T., Eng, C., Jung, J. U., Jehi, L., Erzurum, S., & Cheng, F. (2020). A network medicine approach to investigation and population-based validation of disease manifestations and drug repurposing for COVID-19. *PLoS Biology, 18*(11). https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000970.