

REVISIÓN

MELATONINA : BASES CIENTÍFICAS PARA SU USO EN EL COVID 19

SCIENTIFIC BASIS FOR THE USE OF MELATONIN IN COVID 19

Jesús A. Fernández-Tresguerres Hernández^{1,2}; Lisa Rancan²; Sergio Paredes²; Elena Vara²; Miguel Sánchez García^{2,3}.

¹ Académico de Número de la Real Academia Nacional de Medicina de España - Endocrinología Experimental

² Dptos de Fisiología, y Bioquímica y Biología Molecular y Unidad de Medicina Intensiva. Hospital Clínico San Carlos. Facultad de Medicina Universidad Complutense de Madrid.

³ Académico de Número de la Real Academia Nacional de Medicina de España - Medicina Intensiva

Palabras clave:

Covid 19;
Infección;
Carga viral;
Melatonina;
Inflamación;
Estrés oxidativo;
Apoptosis.

Keywords:

Covid 19;
Infection;
Viral load;
Melatonin;
Inflammation;
Oxidative stress;
Apoptosis.

Resumen

La Melatonina es una hormona que actúa facilitando la aparición del sueño fisiológico. Además presenta potentes acciones antiinflamatoria y antioxidante, con lo que ha demostrado ya ser capaz de ejercer efectos muy beneficioso sobre las alteraciones ligadas al envejecimiento que aparecen en el sistema cardiovascular y especialmente en pulmón, donde nuestro grupo ha podido constatar un efecto protector frente a procesos de estrés oxidativo, inflamatorios y de muerte celular programada (apoptosis).. Aunque no es una sustancia antivírica, sin embargo ha demostrado tener efectos muy positivos en algunos modelos experimentales de infección por virus disminuyendo la carga viral y también reduciendo la oxidación y la inflamación con lo que atenúa la gravedad de la enfermedad. En el COVID 19 es capaz también de interferir en el proceso infeccioso que ocurre a través de los receptores de ACE2 y de EGF pues es capaz de bloquear dichas interacciones con lo que disminuye la viremia. Concretamente reduce la actividad del inflammasoma NLRP3 con lo que bloquea la liberación masiva de citoquinas disminuyendo el proceso inflamatorio lo que supone una mejoría de la evolución de la enfermedad. Por todo ello la melatonina puede desempeñar un importante papel en el tratamiento del COVID 19.

Abstract

Melatonin is a hormone that acts facilitating the appearance of physiological sleep. It has also a very evident antiinflammatory and antioxidant capacities that result in beneficial actions on the aging processes in the cardiovascular system and in the lungs where our group has detected a protective action against oxidative stress, inflammation and apoptosis. Although melatonin is not viricidal by itself in some models of viral infections it has demonstrated its ability to reduce viral load and also inflammation and oxidation, reducing the severity of the disease. In COVID 19 melatonin has been shown to be able to interfere with the infectious process that takes place through ACE2 and EGF receptors being able to block these interactions thus reducing viremia. It is able to block the activation of the NLRP3 inflammasome thus dramatically reducing the massive secretion of cytokines and markedly reducing hyperinflammation and apoptosis leading to a better evolution of the disease. For all these reasons melatonin could play an important role in the treatment of COVID 19.

INTRODUCCIÓN

La melatonina es una hormona de naturaleza indólica secretada básicamente por la glándula pineal pero también por otros órganos y tejidos. La melatonina pineal está directamente implicada en la regulación de los ritmos biológicos, mientras que la de origen extrapineal ha sido objeto de mucha mayor atención a raíz del descubrimiento de sus

muy destacadas propiedades antioxidantes y antiinflamatorias. Es capaz de atravesar las membranas celulares con facilidad, llegando hasta las mitocondrias que es donde se producen la mayoría de los radicales libres(1)

La función más conocida de la melatonina es su papel regulador de los ciclos biológicos, a través de una acción como de "reloj biológico" ((2,3,4) Por lo que sus acciones juegan un papel en la inducción del

Autor para la correspondencia

Jesús A. Fernández-Tresguerres Hernández
Real Academia Nacional de Medicina de España
C/ Arrieta, 12 · 28013 Madrid

Tlf.: +34 91 159 47 34 | E-Mail: guerres@med.ucm.es

sueño y la sincronización circadiana, entre otras. En ese sentido desde Julio de 2007 está registrado tanto por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) como por la agencia española del medicamento como fármaco para el tratamiento de las alteraciones del sueño.

Desde la década de los 90 (5,6) se sabe que la melatonina es también capaz de neutralizar directamente diversas especies reactivas de oxígeno y nitrógeno, (2,3,7,8) como hemos podido comprobar ampliamente en nuestro grupo (9).

Al lado de todas estas propiedades bloqueantes directas, la melatonina estimula además toda una serie de enzimas antioxidantes incluyendo superóxido dismutasa (SOD), catalasa, glutatión peroxidasa (GPx) y glutatión reductasa (GRd), (7;8) e inhibe además la óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) haciendo posible luchar contra los radicales libres de manera efectiva y contra la inflamación, apoptosis y además alteraciones relacionadas con la edad como también hemos visto nosotros (9,10,11)

Los niveles plasmáticos de melatonina comienzan un descenso a partir de los 25-35 años en los seres humanos, y a la edad de 40-60 años se alcanzan unos niveles que son un 35-50% de los presentes en individuos jóvenes (3,12) Como la melatonina se produce en la glándula pineal fundamentalmente durante la oscuridad generando un pico secretorio que disminuye de manera más evidente todavía con la edad (13).

Es precisamente la disminución de sus niveles con la edad lo que motiva pérdida de la capacidad de defensa inmunitaria que parece contribuir de manera señalada a la patogenia de muchas enfermedades vinculadas al proceso de envejecimiento.

Es probablemente la disminución de melatonina que ocurre durante el envejecimiento fisiológico y también durante el transcurso de muchas enfermedades asociadas a él, que puede observarse la presencia creciente de un proceso inflamatorio de bajo grado con aumento de las citoquinas pro-inflamatorias y quimioquinas, que a la larga serán responsables del deterioro paulatino de los tejidos y del agravamiento de la enfermedad. De hecho en estudios previos de nuestro grupo se puede ver que en los ratones SAMP8 el envejecimiento acelerado produce un aumento de las citoquinas inflamatorias (Factor de necrosis tumoral (TNF- α), Interleuquina 1 b (IL-1 β), Interleuquina 2 (IL-2), Interleuquina 6 (IL-6) y Proteína quimioatrayente de monocitos (MCP1) en el corazón (14,15) y en el pulmón (16) y también en el páncreas con un descenso en la expresión de IL-10 antiinflamatoria (17).

Los niveles de expresión del factor nuclear kappa b (NFkB) que están íntimamente relacionados con la inflamación también se encuentran aumentados en diversos tejidos (18) lo que facilita la inflamación.

En los organismos saludables existe un equilibrio entre apoptosis y proliferación celular (19). Sin embargo en el envejecimiento o enfermedades

varias predominan los procesos apoptóticos que pueden llegar a alterar las funciones fisiológicas de los distintos órganos y sistemas. Tanto en el envejecimiento como en procesos patológicos los marcadores pro-apoptóticos aumentan significativamente mientras que Bcl-2 antiapoptótica disminuye, por lo tanto el equilibrio se encuentra desplazado hacia la muerte celular (20).

MELATONINA Y PULMÓN

El proceso de envejecimiento se asocia con un aumento de la inflamación y del estrés oxidativo que precisamente en el pulmón es particularmente importante en virtud del contacto permanente de sus estructuras tisulares con el oxígeno del aire atmosférico. Hemos estudiado el envejecimiento pulmonar investigando diversos marcadores de inflamación y también de apoptosis en un modelo de ratón el SAMP8 que presentan un envejecimiento acelerado. Se pudo constatar un aumento significativo de TNF- α , IL-1 β , NFkB2, 8 hidroxil guanosina (8-OHG) y Hemoxigenasa 1 (HO-1) en el tejido pulmonar de los animales viejos al compararlos con los jóvenes o con sus controles los ratones SAMR1. Tras 30 días de tratamiento con melatonina oral se produjo una reducción significativa de todos sus parámetros inflamatorios oxidativos y apoptóticos incrementados, a la vez que se restablecían los de BCL2 antiapoptóticos. El envejecimiento del pulmón se asocia también con un aumento de las lesiones en el RNA que se manifiestan como aumentos de 8-OHG que no aparecían en los animales tratados con melatonina (16).

Todos estos datos apoyan firmemente el hecho que melatonina es capaz de reducir los efectos inflamatorios, oxidativos y apoptóticos asociados al envejecimiento pulmonar protegiéndoles de las lesiones vinculadas con la edad (16).

SISTEMA INMUNITARIO

Muchos investigadores incluyendo nuestro grupo han visto que el envejecimiento se asocia a una cierta situación de inmunosenescencia, con una disminución marcada de la proliferación de células T y la producción de IL-1, 2 y 6 tanto en animales de experimentación como en humanos, y esto se asocia precisamente a una mayor susceptibilidad a infecciones que a su vez son la causa de una mortalidad aumentada en los mismos (21).

Con la edad la actividad de las Células asesinas por naturaleza (NK) disminuye lo que explicaría la mayor frecuencia de cáncer y de infecciones con el envejecimiento. Además también disminuye la capacidad quimiotáctica con la edad (22).

La administración de melatonina oral es capaz de restablecer en animales viejos los valores de respuesta

inmunitaria de animales mucho más jóvenes (21) con lo que los protege de enfermedades fundamentalmente infecciosas.

MELATONINA Y COVID 19

El COVID-19 que se inició a finales de 2019 en Wuhan, China se ha convertido en una pandemia con millones de pacientes infectados por todo el mundo y con una elevada mortalidad que ha conducido al fallecimiento de millones de personas en todo el mundo (23,24). Se trata fundamentalmente del coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave SARS COV 2 que presenta también afectación de otras estructuras del organismo, como pueden ser el corazón o incluso el cerebro. La inflamación excesiva con una respuesta inmunitaria innata exagerada así como aumento del estrés oxidativo exagerado contribuyen a la patogenia de la enfermedad COVID 19 (23). Se produce una liberación masiva de citoquinas, que a su vez desencadena la lesión pulmonar aguda que deviene en un síndrome de distrés respiratorio y frecuentemente a la muerte. Además los pacientes COVID 19 tienen alterada la respuesta inmunitaria. (23,24) lo que conduce a una inflamación excesiva y la activación de la denominada “tormenta de citoquinas” responsable del agravamiento de la enfermedad.

La melatonina, que tiene unas muy destacadas propiedades antiinflamatorias y antioxidantes, es capaz de ejercer un efecto protector contra el distrés respiratorio, la permeabilidad vascular, y además mejora la calidad del sueño y reduce la ansiedad lo que beneficia la evolución clínica de los pacientes con COVID 19. Desde la aparición de la pandemia de COVID 19 apuntamos a su utilización en esta enfermedad, ya que uno de los problemas desencadenantes de los agravamientos de la misma era precisamente la activación del inflammasoma NLRP3 que desencadena una “tormenta de citoquinas” en el organismo que se potencia por una respuesta excesiva de la inmunidad innata a la infección. Todas estas reacciones se ha comprobado que son perfectamente controlable por la melatonina (20).

De hecho muy pronto empezaron a aparecer trabajos justificando su utilización tanto en prevención como en tratamiento del COVID 19 (25,26, 27).

La melatonina puede interferir también con alguno de los mecanismos que facilitan la entrada del virus SARS COV 2 al interior celular por lo que puede ser también útil para prevenir la infección.

El virus SARS-COV-2 entra en las células epiteliales pulmonares o en otros tejidos anclándose al receptor de enzima convertidora de angiotensina tipo 2 (ACE2) (28). De esta forma a la vez que se produce la fijación del virus a la célula también inactiva el sistema ACE2/angiotensina (1-7)/Mas con lo que se potencia la acción de la angiotensina II y esto determina las lesiones tisulares varias. El receptor ACE2 está en la membrana celular unida a la calmodulina. La melatonina bloquea a la calmodulina con lo que el receptor

se suelta de la membrana y deja de ser capaz de facilitarle la entrada al virus (29,30).

La melatonina podría considerarse pues como un inhibidor indirecto del acoplamiento entre ACE2 y -SARS-COV-2 durante el proceso de la infección (30,31) bloqueando la calmodulina (31,32,33) que mantiene el ACE2 en la membrana (34) con lo que conseguimos una reducción importante de la carga viral (25). También hay un estudio reciente que informa del importante papel que juega el receptor del Factor de crecimiento epidérmico (EGF) en el proceso de replicación del virus SARS-CoV-2 en las células infectadas (35), de manera que el bloqueo de dicha interacción impide la replicación del virus hasta que el punto de haberse convertido en una diana terapéutica importante. La melatonina ha demostrado poder interferir eficazmente en la vía EGF para bloquear la acción infectiva (36).

La melatonina no es antivírica pero ha demostrado presentar acciones indirectas de ese tipo [25] debido a sus acciones antiinflamatorias, antioxidantes y efectos potenciadores del sistema inmunitario (21, 37, 38). La utilización de la melatonina en ratones infectados con el virus de la encefalitis determina una disminución de la viremia de la parálisis, de mortalidad y de la carga viral (39). Todos estos hechos además de los recientemente resumidos por Reiter et al. (26), apoyan el uso de la melatonina en enfermedades virales. También las acciones antiinflamatoria, anti-oxidante y estimulante del sistema inmunitario apoyan su efecto de mejorar la evolución de la enfermedad.

Sin embargo es muy importante la dosis de melatonina a utilizar. Por ejemplo en el trabajo de Garcia Garcia et al (40) se pretende prevenir la infección por SARS COV 2 en sanitarios utilizando 2 mg de melatonina y no se consiguen resultados positivos. Esto es debido a que la dosis de melatonina necesaria para inhibir la tormenta de citoquinas es muy superior a la necesaria para inducir el sueño como es el caso de la dosis utilizada en este estudio.

Hay sin embargo otros estudios que con dosis de 9 mg diarias consiguen efectos beneficiosos en el COVID 19 (41).

Se ha podido comprobar experimentalmente que para restablecer los valores preischemia hepática de TNF alfa o de IL1 B la dosis necesaria es de 50 mg / kilo en rata lo que equivale a una dosis entre 50 y 100 mg en la especie humana que es la que hemos utilizado en el estudio cuasi experimental que hemos llevado a cabo.

Se ha llevado a cabo un ensayo clínico abierto de diseño cuasi experimental en el Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Clínico San Carlos, en el que se está evaluando la seguridad y eficacia de una dosis de 50, 100 o 200 mg de melatonina oral diaria en pacientes con COVID-19 grave. En los 350 pacientes críticos ingresados en la UCI del Hospital Clínico San Carlos de la Universidad Complutense de Madrid (Prof Miguel Sánchez), que han recibido melatonina, hasta la fecha no se han detectado ninguna alerta de seguridad y han tenido excelentes resultados.

CONCLUSIONES

La gran cantidad de información importante de que disponemos a propósito de los efectos beneficiosos de la melatonina en la enfermedad por SARS COV 2 y que hemos mencionado a lo largo de este trabajo unido a la ausencia de efectos secundarios hacen a la melatonina un excelente candidato para el tratamiento del COVID19.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cardinali D, Brusco L, Cutrera R. Ritmos biológicos. En: Tresguerres JAF, Aguilar Benítez de Lugo E, Devesa Múgica J, Moreno Esteban B, eds. Tratado de endocrinología básica y clínica. Madrid: Síntesis; 2000, p. 163-189.
2. Reiter RJ. Melatonin: Clinical relevance: Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2003; 17: 273-285.
3. Acuña Castroviejo D, Escames G. Melatonina. En: Tresguerres JAF, ed. Fisiología humana. New York: Mc Graw Hill Interamericana; 2020.
4. Golombek D Cardinali D. Ritmos circadianos. En: Tresguerres JAF, ed. Fisiología humana. 5ª ed. New York: Mc Graw Hill; 2020.
5. Ianas O, Olinescu R, Badescu I. Melatonin involvement in oxidative processes. Endocrinologie. 1991; 29: 147-153.
6. Tan D, Chen L, Poeggeler B, Manchester L, Reiter R. Melatonin: a potent, endogenous hydroxyl radical scavenger. Endocr J. 1993; 1: 60-87.
7. Reiter RJ, Tan D, Kim SJ et al. Augmentation of indices of oxidative damage in life-long melatonin-deficient rats. Mech Ageing Dev. 1999; 110: 157-173.
8. Reiter RJ, D X Tan, S Burkhardt. Reactive oxygen and nitrogen species and cellular and organismal decline: Amelioration with melatonin. Mech Ageing Dev. 2002; 123: 1007-1019.
9. Kireev RA, Tresguerres AC, García C et al. Hormonal regulation of pro-inflammatory and lipid peroxidation processes in liver of old ovariectomized female rats. Biogerontology. 2010; 11(2): 229-243.
10. Kireev RA, Tresguerres AF, Vara E, Ariznavarreta C, Tresguerres JA. Effect of chronic treatments with GH, melatonin, estrogens and phytoestrogens on oxidative stress parameters in liver from aged female rats. Biogerontology. 2007; 8(5): 469-482.
11. Kireev RA, Bitoun S, Vara E, Tresguerres AF. Melatonin treatment protects steatotic liver after ischemia/reperfusion by diminishing inflammation, oxidative stress and apoptosis. Clinical Nutrition. 2013; 32: S45-S46.
12. Kennaway DJ, Lushington K, Dawson D, Lack L, van den Heuvel C, Rogers N. Urinary 6-sulfatoxymelatonin excretion and aging: New results and a critical review of the literature. J Pineal Res. 1999; 27(4): 210-220.
13. Magri F, Sarra S, Cinchetti W, V et al. Qualitative and quantitative changes of melatonin levels in physiological and pathological aging and in centenarians. J Pineal Res. 2004; 36(4): 256-261.
14. Forman K, Vara E, García C et al. Beneficial effects of melatonin treatment on the cardiologic alterations in a murine model of accelerated aging. J Pineal Res. 2010; 49(3): 312-320.
15. Paredes SD, Forman KA, García C, Vara E, Escames G, Tresguerres JA. Protective actions of melatonin and growth hormone on the aged cardiovascular system. Horm Mol Biol Clin Investig. 2014; 18(2): 79-88.
16. Puig A, Rancan L, Paredes SD et al. Melatonin decreases the expression of inflammation and apoptosis markers in the lung of a senescence-accelerated mice model. Exp Gerontol. 2016; 75: 1-7.
17. Cuesta S, Kireev R, García C et al. Beneficial effect of melatonin treatment on inflammation, apoptosis and oxidative stress on pancreas of a senescence accelerated mice model. Mech Ageing Dev. 2011; 132(11-12): 573-582.
18. Forman K, Vara E, García C et al. Influence of aging and growth hormone on different members of the NFkB family and Ikb expression in the heart from a murine model of senescence-accelerated aging. Exp Gerontol. 2016; 73: 114-120.
19. Heimberg H, Heremans Y, Jobin C et al. Inhibition of cytokine-induced NF-kappaB activation by adenovirus-mediated expression of a NF-kappaB super-repressor prevents beta-cell apoptosis. Diabetes. 2001; 50(10): 2219-2224.
20. Tresguerres JAF, Kireev R, Forman K, Cuesta S, Tresguerres AF, Vara E. Effect of chronic melatonin administration on several physiological parameters from old wistar rats and Samp8 mice. Current Aging Science. 2012; 5(3): 240-251.
21. De la Fuente M, Baeza I, Guayerbas N et al. Changes with ageing in several leukocyte functions of male and female rats. Biogerontology. 2004; 5(6): 389-400.
22. Malaguarnera L, Ferlito L, Imbesi RM et al. Immunosenescence: a review. Arch Gerontol Geriatr. 2001; 32(1): 1-14.
23. Huang C, Wang Y, Li X et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China, Lancet. 2020;395(10223): 497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
24. Chen N, Zhou M, Dong X et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet. 2020; 395: 507-513. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
25. Cardinali DP. High doses of melatonin as a potential therapeutic tool for the neurologic sequels of covid-19 infection. Melatonin Res. 2020; 3: 311-317.
26. Reiter RJ, Sharma R Ma Q et al. Plasticity of glucose metabolism in activated immune cells: Advantages for melatonin inhibition of COVID-19 disease. Melatonin Res. 2020; 3: 362-379.
27. Zhang R, Wang X, Ni L et al. COVID-19: Me-

- latonin as a potential adjuvant treatment. *Life Sci.* 2020; 250:117583. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117583>
28. Wong SK, Li W, Moore MJ, Choe H, Farzan M. A 193-amino acid fragment of the SARS coronavirus S protein efficiently binds angiotensin-converting enzyme 2. *J Biol Chem.* 2004; 279(5): 3197-3201.
 29. Yan R, Zhang Y, Li Y, Xia L, Guo Y, Zhou Q. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science.* 2020; 367(6485): 1444-1448.
 30. Gurwitz, D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. *Drug Dev Res.* 2020; 81: 537-540.
 31. Benítez-King G, Ríos A, Martínez A, Antón-Tay F. In vitro inhibition of Ca²⁺/calmodulin dependent kinase II activity by melatonin. *Biochim Biophys Acta Gen Subj.* 1996; 1290(2): 191-196.
 32. Benítez-King G, Huerto-Delgadillo L, Antón-Tay F. Binding of 3H-melatonin to calmodulin. *Life Sci.* 1993; 53: 201-207.
 33. Romero MP, García-Perganeda A, Guerrero JM, Osuna C. Membrane bound calmodulin in *Xenopus Laevis* oocytes as a novel binding domain for melatonin. *FASEB J.* 1998;12(13): 1401-1408. <https://faseb.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1096/fasebj.12.13.1401>
 34. Lambert DW, Clarke NE, Hooper NM, Turner AJ. Calmodulin interacts with angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) and inhibits the shedding of its ectodomain. *FEBS Lett.* 2008; 582(2): 385-390.
 35. Klann K, Bojkova D, Tascher G, Ciesek S, Münch C, Cinatl J. Growth factor receptor signaling inhibition prevents SARS-CoV-2 replication. *Mol Cell.* 2020; 80(1):164-174.e4. doi: 10.1016/j.molcel.2020.08.006.
 36. Tesarik J. Melatonin attenuates GRF signaling required for SARS-CoV-2 replication. *Melatonin Res.* 2020; 3(4): 534-537.
 37. Boga JA, Coto-Montes A, Rosales-Corral SA, Tan D-X, Reiter RJ. Beneficial actions of melatonin in the management of viral infections: a new use for this “molecular handyman”? *Rev Med Virol.* 2012; 22(5): 323-338.
 38. Anderson G, Maes M, Markus RP, Rodriguez M. Ebola virus: Melatonin as a readily available treatment option. *J Med Virol.* 2015; 87(4): 537-543. <https://doi.org/10.1002/jmv.24130>
 39. Ben-Nathan D, Maestroni GJ, Lustig S, Conti A. Protective effects of melatonin in mice infected with encephalitis viruses. *Arch Virol.* 1995; 140(2): 223-230. <https://doi.org/10.1007/bf01309858>
 40. García-García I, Seco-Meseguer E, Ruiz-Seco P et al. Melatonin in the prophylaxis of SARS-CoV-2 infection in healthcare workers: a randomized clinical trial. *J Clin Med.* 2022; 11(4): 1139. doi: 10.3390/jcm11041139
 41. Bagheri M, Izadi M, Saeedi-Boroujeni A et al. Efficacy of a low dose of melatonin as an adjunctive therapy in hospitalized patients with COVID 19: a randomized double blind clinical trial. *Arch Medical Research.* 2022; 53: 79-85.

DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

Los autores/as de este artículo declaran no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en el presente trabajo.

Si desea citar nuestro artículo:

Fernández-Tresguerres JA, Rancan L, Paredes S, Vara E, Sánchez García M. Melatonina: bases científicas para su uso en el Covid 19. *An RANM.* 2022;139(02): 135-139. DOI: 10.32440/ar.2022.139.02.rev03
