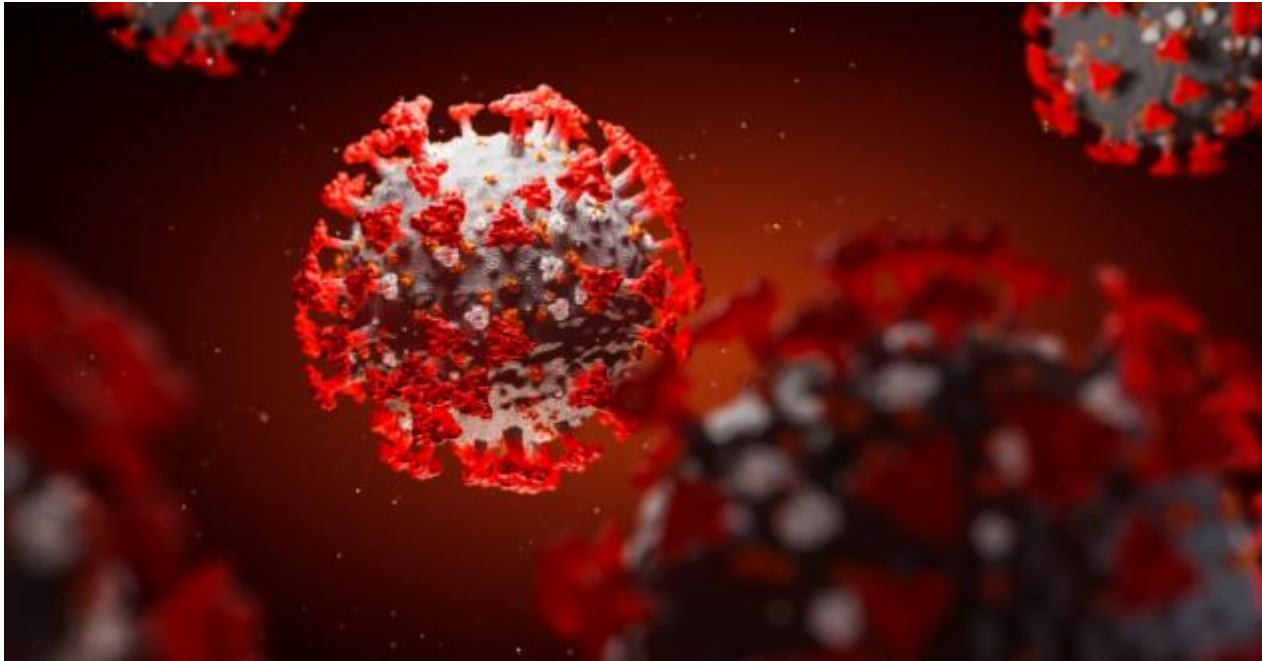


COVID-19: la melatonina como un posible tratamiento adyuvante

Medicina, 25/05/2020



El reciente brote de COVID-19 se ha convertido en una pandemia con decenas de miles de pacientes infectados.

Según las características clínicas, la patología, la patogénesis del trastorno respiratorio agudo inducido por coronavirus altamente homogéneos u otros patógenos, la evidencia sugiere que la inflamación excesiva, la oxidación y una respuesta inmune exagerada muy probablemente contribuyan a la patología COVID-19.

Esto conduce a una tormenta de citoquinas y la posterior progresión a lesión pulmonar aguda (ALI) / síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y, a menudo, la muerte. La melatonina, una conocida molécula antiinflamatoria y antioxidante, es protectora contra ALI / ARDS causada por virus y otros patógenos. La melatonina es efectiva en pacientes de cuidados críticos al reducir la permeabilidad de los vasos, la ansiedad, el uso de sedantes y mejorar la calidad del sueño, lo que también podría ser beneficioso para obtener mejores resultados clínicos para los pacientes con COVID-19. En particular, la melatonina tiene un alto perfil de seguridad. Hay datos significativos que muestran que la melatonina limita las enfermedades relacionadas con el virus y también podría ser beneficiosa en pacientes con COVID-19. Se requieren experimentos adicionales y estudios clínicos para confirmar esta especulación.

Los coronavirus (CoV) son virus de ARN que infectan tanto humanos como animales; Esta infección afecta el sistema nervioso respiratorio, gastrointestinal y central. El coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV) y el coronavirus del síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS-CoV) son infecciosos y letales, y han causado miles de muertes en las últimas dos décadas. El reciente brote fue descubierto en Wuhan, China; Esta enfermedad altamente contagiosa se ha extendido por toda China y otros país. Aunque se ha aplicado la terapia antiviral, la terapia con corticosteroides y la asistencia respiratoria mecánica, no existe un tratamiento específico para COVID.

La melatonina (N-acetil-5-metoxitriptamina) es una molécula bioactiva con una variedad de propiedades promotoras de la salud; La melatonina se ha utilizado con éxito para tratar trastornos del sueño, delirio, aterosclerosis, enfermedades respiratorias e infecciones virales. Investigaciones anteriores han documentado los efectos positivos de la melatonina en el alivio del estrés respiratorio agudo inducido por virus, bacterias, radiación, etc. Lo autores de este trabajo Rui Zhang, Xuebin Wang [...] y Russel J. Reiter, revisaron la evidencia que indica que la melatonina tendrá una utilidad adyuvante de apoyo en el

tratamiento de la neumonía inducida por COVID-19, la lesión pulmonar aguda (ALI) y el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA).

Se informa que los pacientes con COVID-19 (que fueron infectados por SARS-CoV-2) presentan fiebre, tos seca, mialgia, fatiga y diarrea, etc., con síntomas que varían un poco con la edad de los pacientes. En algunos casos, la progresión severa de la enfermedad produce ALI / SDRA, insuficiencia respiratoria, insuficiencia cardíaca, sepsis y paro cardíaco repentino en unos pocos días [2,7]. El examen patológico de muestras de pulmón de pacientes con COVID-19 leve (que se encontró retrospectivamente que tenían COVID-19 en el momento de la cirugía de cáncer de pulmón) mostró edema, exudado proteico con glóbulos, infiltración celular inflamatoria irregular y formación moderada de membranas hialinas. En una evaluación post mortem de un paciente con COVID-19 con SDRA grave, las muestras de pulmones infectados demostraron daño alveolar difuso bilateral con edema, descamación de neumocitos y formación de membrana hialina.

Aunque estos informes patológicos se informaron solo en un pequeño número de casos, los hallazgos se parecen a las características patológicas encontradas en la neumonía inducida por SARS y MERS. SARS-CoVs, MERS-CoVs y SARS-CoV-2 se clasifican en miembros de la familia del beta-coronavirus. Investigaciones recientes publicadas sugieren que SARS-CoV-2 comparte 79.0% de identidad de nucleótidos con SARS-CoV y 51.8% de identidad con MERS-CoV, lo que indica una alta homología genética entre SARS-CoV-2, MERS-CoV y SARS-CoV. En el modelo animal infectado con SARS-CoV y MERS-CoV, las marcadas respuestas inflamatorias e inmunitarias pueden activar una "tormenta de citoquinas" y la apoptosis de las células epiteliales y las células endoteliales; posteriormente, se producen fugas vasculares, respuestas anormales de células T y macrófagos e inducen ALI / ARDS o incluso la muerte.

Con base en la homología genética y las características patológicas del pulmón infectado, predijimos que una tormenta de citocinas también prevalece en pacientes con COVID-19. En la sangre de pacientes con COVID-19, hubo un marcado aumento en la interleucina 1 β (IL-1 β), interferón γ (IFN- γ), proteína inducible por interferón 10 (IP-10) y proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP-1), así como IL-4 e IL-10 en comparación con la de los pacientes con SARS. Esto sugiere alguna diferencia potencial de SARS y MERS en la patogénesis del coronavirus. También existe una función inmune reprimida potencial en pacientes con COVID-19 con hipoalbuminemia, linfopenia, neutropenia y disminución del porcentaje de células T CD8 $^{+}$. Informes recientes sugieren que en algunos pacientes con COVID-19, aunque son negativos para la prueba de ácido nucleico viral, a veces todavía presentan un alto nivel de inflamación. Un ensayo clínico con certolizumab pegol (un bloqueador del TNF) junto con otras terapias antivirales puede tener efectos beneficiosos en pacientes con COVID-19. Colectivamente, el hallazgo indica que la inflamación es una característica importante en pacientes con COVID-19. Por lo tanto, planteamos la hipótesis de que la inflamación excesiva, el sistema inmunitario deprimido y una tormenta de citoquinas activadas contribuyen sustancialmente a la patogénesis de COVID-19.

En las primeras etapas de la infección por coronavirus, las células dendríticas y las células epiteliales se activan y expresan un grupo de citocinas y quimiocinas proinflamatorias que incluyen IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, ambas IFN- γ / β , factor de necrosis tumoral (TNF), quimiocina motivo C-C 3 (CCL3), CCL5, CCL2 e IP-10, etc. Están bajo el control del sistema inmunitario. Por lo tanto, la sobreproducción de estas citocinas y quimiocinas contribuye al desarrollo de la enfermedad.

La IL-10, producida por T-helper-2 (Th2), es antiviral, con una infección de coronavirus que conduce a una disminución marcada de este agente. Curiosamente, los pacientes con COVID-19 a veces tienen un nivel significativamente elevado de IL-10. Se desconoce si esta es una característica de la infección por COVID-19 o el resultado del tratamiento médico. La amplificación de la respuesta inflamatoria promovería la apoptosis celular o la necrosis de las células afectadas, lo que aumentaría la inflamación, seguido de una mayor permeabilidad de los vasos sanguíneos y la acumulación aberrante de monocitos inflamatorios, macrófagos y neutrófilos en los alvéolos pulmonares. Este círculo vicioso intensificaría la situación ya que la regulación de la respuesta inmune se pierde y la tormenta de citoquinas se activa aún más, lo que tiene consecuencias nefastas.

Esta supuesta patología de "tormenta de citoquinas" asociada con coronavirus también está respaldada por modelos

experimentales de SARS-CoV, uno de los cuales mostró que la gravedad de ALI estuvo acompañada por una expresión elevada de genes relacionados con la inflamación en lugar de un aumento de los títulos virales. En otro caso, la ablación del receptor de IFN- γ o el agotamiento de los monocitos / macrófagos inflamatorios causaron un aumento marcado en la tasa de supervivencia del huésped coronavirus sin un cambio en la carga viral [19,20]. Ambas situaciones sugieren un posible mecanismo de amplificación involucrado en ALI / ARDS inducido por CoV, independientemente de la carga viral. Si también existe una patología similar en COVID-19, la atenuación de la tormenta de citocinas al enfocarse en varios pasos clave en el proceso podría producir mejores resultados.

La melatonina no es viricida, pero tiene acciones antivirales indirectas [3] debido a sus características antiinflamatorias, antioxidantes e inmunoestimulantes. Hay situaciones en las que la melatonina suprime las características de las infecciones virales. En ratones cuyo sistema nervioso central está infectado por virus (por ejemplo, encefalitis), el uso de melatonina causó menos viremia, redujo la parálisis y la muerte, y disminuyó la carga viral. En modelos anteriores de virus sincitial respiratorio, la melatonina causaba una baja regulación de la lesión oxidativa pulmonar aguda, la liberación de citocinas proinflamatorias y el reclutamiento de células inflamatorias. Estos hallazgos, junto con los resumidos recientemente por Reiter et al., respaldan una justificación del uso de melatonina en enfermedades virales. Además, las acciones antiinflamatorias, antioxidantes y de mejora de la inmunidad de la melatonina apoyan su potencial atenuación de la infección por COVID-19.

Patogenia de COVID-19 y posible uso adyuvante de melatonina. Postulamos que los pulmones infectados por SARS-CoV-2, y una respuesta inmune suprimida, inflamación elevada y estrés de oxidación excesiva no disminuyen.

La melatonina ejerce efectos antiinflamatorios a través de varias vías. La sirtuina-1 (SIRT1) puede mediar las acciones antiinflamatorias de la melatonina al inhibir la proteína 1 del grupo de movilidad alta boxe cromosomal (HMGB1) y, por lo tanto, reducir la polarización de los macrófagos hacia el tipo proinflamatorio. En ALI inducida por sepsis, la regulación adecuada de SIRT1 atenúa la lesión pulmonar y la inflamación, en los que la aplicación de melatonina podría ser beneficiosa. El factor nuclear kappa-B (NF- κ B) está estrechamente asociado con respuestas proinflamatorias y prooxidativas, mientras que es un mediador inflamatorio en ALI. El efecto antiinflamatorio de la melatonina implica la supresión de la activación de NF- κ B en el SDRA. Según los informes, la melatonina regula a la baja la activación de NF- κ B en las células T y el tejido pulmonar. La estimulación del factor 2 relacionado con NF-E2 (Nrf2) es crucial para proteger el pulmón de una lesión. En estudios relacionados, la melatonina induce la regulación positiva de Nrf2 con efectos terapéuticos en hepatoprotección, cardioprotección, etc. Se desconoce si Nrf2 está involucrado en el ALI inducido por CoV, pero la estrecha interacción de SIRT1, NF- κ B y Nrf2 sugiere su participación en el ALI / ARDS inducido por CoV. Como tal, los datos apoyan la posible acción antiinflamatoria de la melatonina. La inflamación se asocia comúnmente con una producción elevada de citocinas y quimiocinas, mientras que la melatonina causa una reducción en las citocinas proinflamatorias. TNF- α , IL-1 β , IL-6 e IL-8, y una elevación en el nivel de citocina antiinflamatoria IL-10. Sin embargo, puede haber algunas preocupaciones sobre las posibles acciones proinflamatorias de la melatonina cuando se usa en dosis muy altas o en condiciones inmunes suprimidas donde puede inducir un aumento de la producción de citocinas proinflamatorias, IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-12, TNF- α e IFN- γ [35]. Por el contrario, en los modelos de infección por ALI, la melatonina se presenta con acción antiinflamatoria y protectora.

El efecto antioxidante de la melatonina coopera con sus acciones antiinflamatorias al regular las enzimas antioxidantes (por ejemplo, la superóxido dismutasa), las enzimas prooxidativas a la baja (por ejemplo, óxido nítrico sintasa), y también puede interactuar directamente con radicales, que funcionan como carroñeros radicales libres. Las infecciones virales y su replicación generan constantemente productos oxidados. En un modelo ALI inducido por el SARS, la producción de lipoproteína oxidada de baja densidad activa la respuesta inmune innata por la sobreproducción de macrófagos alveolares IL-6 a través de la señalización del receptor tipo Toll 4 (TLR4) / NF- κ B, lo que conduce a ALI. TLR4 es un receptor para el sistema inmune innato, y también es un objetivo terapéutico para la melatonina. En los modelos de isquemia cerebral, gastritis y periodontitis, la melatonina ha documentado acciones antiinflamatorias a través de la señalización TLR4. El efecto antioxidante de la melatonina también se ha confirmado en ALI causado por radiación, sepsis e isquemia-reperfusión. En pacientes con ALI / SDRA, especialmente cuando la enfermedad está avanzada y en pacientes tratados en unidades de cuidados intensivos (UCI), la inflamación severa, la hipoxemia y la ventilación mecánica con altas concentraciones de oxígeno inevitablemente

aumentan la generación de oxidantes local y sistemáticamente. En consecuencia, especulamos que la oxidación excesiva también está involucrada en COVID-19. Los extensos estudios de Gitto et al., que utilizó melatonina para tratar a los recién nacidos con dificultad respiratoria, ha documentado las acciones antioxidantes y antiinflamatorias de la melatonina en los pulmones. Por lo tanto, es probable que la aplicación de melatonina sea beneficiosa para controlar la inflamación y la oxidación en sujetos infectados con coronavirus.

Cuando el virus se inhala e infecta las células epiteliales respiratorias, las células dendríticas fagocitan el virus y presentan antígenos a las células T. La función de las células T efectoras al matar las células epiteliales infectadas, y las células T CD8 + citotóxicas producen y liberan citocinas proinflamatorias que inducen la apoptosis celular. Tanto el patógeno (CoV) como la apoptosis celular desencadenan y amplifican la respuesta inmune. La exacerbación de la producción de citoquinas, el reclutamiento excesivo de células inmunes y el daño epitelial incontrolable genera un círculo vicioso para ALI / ARDS relacionado con la infección. Las características clínicas de COVID-19 sugieren que un nivel reducido de neutrófilos, linfocitos y células T CD8 + en sangre periférica. La melatonina ejerce acciones reguladoras sobre el sistema inmune y mejora directamente la respuesta inmune al mejorar la proliferación y maduración de las células destructoras naturales, linfocitos T y B, granulocitos y monocitos en la médula ósea y otros tejidos. En los macrófagos, la presentación del antígeno también aumenta después de la aplicación de melatonina, donde se detectó la regulación positiva del receptor del complemento 3, MHC clase I y clase II, y los antígenos CD4.

El inflammasoma del receptor 3 similar a NOD (NLRP3) es parte de la respuesta inmune innata durante la infección pulmonar. El patógeno, incluido un virus (todavía no se han probado los CoV), desencadena la activación de NLRP3 para amplificar la inflamación. Probablemente hay un equilibrio entre las acciones protectoras y perjudiciales de NLRP3 en el pulmón. Por lo tanto, en un experimento con ratones, la inhibición de NLRP3 en la fase temprana de la infección aumentó la mortalidad, mientras que la supresión de NLRP3 en el pico de la infección permitió un efecto protector [51]. Esto apoya el uso de melatonina en ALI / ARDS cuando la inflamación es más severa. Inflammasoma NLRP3 se correlaciona con enfermedades pulmonares causadas por infección, incluido el virus de la influenza A, el virus sincitial y las bacterias. La eficacia de la melatonina en la regulación de NLRP3 se ha demostrado en la lesión pulmonar inducida por radiación, inflamación alérgica de las vías respiratorias y ALI inducida por oxígeno y modelos de ALI inducida por LPS, en los que la melatonina reduce la infiltración de macrófagos y neutrófilos en el pulmón en ALI debido a la inhibición del inflammasoma NLRP3.

Aunque obviamente no hay ningún informe relacionado con el uso de melatonina en pacientes con COVID-19, en sujetos con otras enfermedades y un mayor nivel de inflamación, la aplicación de melatonina mostró resultados prometedores con respecto a la atenuación de los niveles de citocinas circulantes. En un ensayo controlado aleatorio, la ingesta oral de 8 mg de melatonina a las 8 semanas causó una disminución significativa en los niveles séricos de IL-6, TNF- α y proteína reactiva hs-C (hs-CRP) en pacientes con diabetes mellitus y periodontitis [56]. En otro ensayo con pacientes que padecen esclerosis múltiple grave, 25 mg / d de melatonina por vía oral durante 6 meses también promovieron una reducción significativa en las concentraciones séricas de TNF- α , IL-6, IL-1 β y lipoperóxidos [57]. En la fase aguda de la inflamación, incluso durante el estrés quirúrgico [58], la reperfusión cerebral [59] y la reperfusión de la arteria coronaria [60], la ingesta de melatonina de 10 mg / día, 6 mg / día y 5 mg / día de melatonina por menos más de 5 días indujo un nivel reducido de citocinas proinflamatorias. Un metaanálisis reciente de un total de 22 ensayos controlados aleatorios sugirió que un uso suplementario de melatonina se asocia con una reducción significativa del nivel de TNF- α e IL-6 [61]. Esta evidencia clínica sugiere que el uso de melatonina como suplemento puede reducir efectivamente los niveles de citocinas circulantes, y potencialmente también puede disminuir los niveles de citocinas proinflamatorias en pacientes con COVID-19.

La integridad de la barrera endotelial vascular es crucial en la inmunorregulación dentro de los alvéolos. La inflamación severa y las respuestas inmunes inducen la apoptosis de las células epiteliales y endoteliales, además de aumentar la producción de VEGF, que agrava el edema y la extravasación de las células inmunes de los vasos sanguíneos. La evidencia experimental sugiere que la melatonina media en la supresión de VEGF en las células endoteliales vasculares. Según los informes clínicos de COVID-19, los pacientes con ALI / SDRA grave también pueden tener un mayor riesgo de sepsis y paro cardíaco. Los informes publicados indican que la aplicación de melatonina puede mejorar el shock séptico a través de la vía NLRP3.

Específicamente, la melatonina puede tener un efecto preventivo contra la lesión renal inducida por sepsis, la miocardiopatía séptica y la lesión hepática. También se informó que la melatonina tenía beneficios en pacientes con infarto de miocardio, cardiomiopatía, enfermedades cardíacas hipertensivas e hipertensión pulmonar, y probablemente funciona a través de la vía de mejora del factor de activación del sobreviviente TLR4. Además, la melatonina ejerce protección neurológica al reducir la respuesta inflamatoria cerebral, el edema cerebral y la permeabilidad de la barrera hematoencefálica en una serie de condiciones experimentales. En la UCI, la sedación profunda se asocia con una mayor mortalidad a largo plazo, y la aplicación de melatonina reduce el uso de sedación y la frecuencia de dolor, agitación, ansiedad. Además, un metaanálisis reciente mostró que la melatonina mejora la calidad del sueño en pacientes en la UCI. Por lo tanto, la justificación del uso de melatonina en pacientes con COVID-19 no solo se centra en la atenuación de los trastornos respiratorios inducidos por la infección, sino también en una mejora general y prevención del bienestar de los pacientes y posibles complicaciones.

Cuando se considera el uso de melatonina para tratar COVID-19, la seguridad de la melatonina es de suma importancia a tener en cuenta. Como se revisó anteriormente, el uso a corto plazo de la melatonina es seguro, incluso en las dosis altas, y los efectos adversos informados se limitan a mareos, dolor de cabeza, náuseas y somnolencia ocasionales; en general, la seguridad de la melatonina en humanos es muy alta. En ensayos clínicos, las dosis de 3 mg, 6 mg y 10 mg de ingesta oral de melatonina por parte de pacientes en la UCI mostraron una seguridad satisfactoria en comparación con el placebo. Además, incluso cuando se administró melatonina a humanos a una dosis de 1 g / día durante un mes, no hubo informes adversos del tratamiento. Finalmente, no se registraron efectos adversos después del uso de melatonina en estudios en animales con ALI / ARDS. Si bien la seguridad de la melatonina se ha verificado en muchos estudios en humanos, su efecto cuando se administra a pacientes con COVID-19 debe controlarse cuidadosamente a pesar del perfil de seguridad muy alto de la melatonina.

Conclusión

Los posibles efectos beneficiosos de la melatonina como uso adyuvante en COVID-19 en la lucha contra la inflamación, la oxidación y la regulación de la respuesta inmune se ha demostrado repetidamente en modelos de trastornos respiratorios inducidos por infecciones y complicaciones asociadas. La melatonina tiene un alto perfil de seguridad. Aunque la evidencia directa de la aplicación de melatonina en COVID-19 no está clara, tanto su uso en modelos animales experimentales como en estudios en humanos ha documentado continuamente su eficacia y seguridad y su uso por parte de pacientes con COVID-19 previsiblemente sería altamente beneficioso, concluyen los autores.

Referencias

1. Cui J., Li F., Shi Z.-L. Origen y evolución de los coronavirus patógenos. *Nat. Rev. Microbiol.* 2019; 17: 181–192. doi: 10.1038 / s41579-018-0118-9. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
2. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., Zhang L., Fan G., Xu J., Gu X., Cheng Z., Yu T., Xia J., Wei Y., Wu W., Xie X., Yin W., Li H., Liu M., Xiao Y., Gao H., Guo L., Xie J., Wang G., Jiang R., Gao Z., Jin Q., Wang J., Cao B. Características clínicas de pacientes infectados con el nuevo coronavirus 2019 en Wuhan, China. *Lancet (Londres, Inglaterra)* 2020; 395: 497–506. doi: 10.1016 / S0140-6736 (20) 30183-5. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
3. Reiter R.J., Ma Q., Sharma R. Tratamiento del ébola y otras enfermedades infecciosas: la melatonina "se vuelve viral" *Melatonin Res.* 2020; 3: 43–57. doi: 10.32794 / mr11250047. [CrossRef] [Google Scholar]
4. Wu X., Ji H., Wang Y., Gu C., Gu W., Hu L., Zhu L. La melatonina alivia la lesión pulmonar inducida por la radiación mediante la regulación del eje miR-30e / NLRP3. *Med. Oxidativa Célula. Longev.* 2019; 2019: 4087298. doi: 10.1155 / 2019/4087298. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
5. Yip H.-K., Chang Y.-C., Wallace CG, Chang L.-T., Tsai T.-H., Chen Y.-L., Chang H.-W., Leu S., Zhen Y.-Y., Tsai C.-Y., Yeh

- K.-H., Sun C.-K., Yen C.-H. El tratamiento con melatonina mejora la terapia con células madre mesenquimales derivadas de tejido adiposo para la lesión aguda por isquemia-reperfusión pulmonar. *J. Pineal Res.* 2013; 54: 207–221. doi: 10.1111 / jpi.12020. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
6. Huang S.-H., Cao X.-J., Liu W., Shi X.-Y., Wei W. Efecto inhibitorio de la melatonina sobre el estrés oxidativo pulmonar inducido por la infección del virus sincitial respiratorio en ratones. *J. Pineal Res.* 2010; 48: 109-116. doi: 10.1111 / j.1600-079X.2009.00733.x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
7. Chen N., Zhou M., Dong X., Qu J., Gong F., Han Y., Qiu Y., Wang J., Liu Y., Wei Y., Xia J., Yu T., Zhang X., Zhang L. Características epidemiológicas y clínicas de 99 casos de neumonía por coronavirus novedosa de 2019 en Wuhan, China: un estudio descriptivo. *Lancet (Londres, Inglaterra)* 2020; 395: 507–513. doi: 10.1016 / S0140-6736 (20) 30211-7. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
8. Tian S., Hu W., Niu L., Liu H., Xu H., Xiao S. Preprints (Www.Preprints.Org); 2020. Patología pulmonar de la fase temprana de la neumonía por SARSCoV-2. [Epub antes de imprimir] [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
9. Xu Z., Shi L., Wang Y., Zhang J., Huang L., Zhang C., Liu S., Zhao P., Liu H., Zhu L., Tai Y., Bai C., Gao T., Song J., Xia P., Dong J., Zhao J., Wang F.-S. Hallazgos patológicos de COVID-19 asociados con el síndrome de dificultad respiratoria aguda. *Lancet Respir. Medicina.* 2020 doi: 10.1016 / S2213-2600 (20) 30076-X. Epub antes de la impresión. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
10. Liu J., Zheng X., Tong Q., Li W., Wang B., Sutter K., Trilling M., Lu M., Dittmer U., Yang D. Aspectos superpuestos y discretos de la patología y la patogénesis. de los coronavirus patógenos humanos emergentes SARS-CoV, MERS-CoV y 2019-nCoV. *J. Med. Virol* 2020 doi: 10.1002 / jmv.25709. Epub antes de la impresión. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
11. Chen J. Patogenicidad y transmisibilidad de 2019-nCoV-A resumen rápido y comparación con otros virus emergentes. *Los microbios infectan.* 2020 doi: 10.1016 / j.micinf.2020.01.004. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
12. Ren L.-L., Wang Y.-M., Wu Z.-Q., Xiang Z.-C., Guo L., Xu T., Jiang Y.-Z., Xiong Y., Li Y.-J., Li X.-W., Li H., Fan G.-H., Gu X.-Y., Xiao Y., Gao H., Xu J.-Y., Yang F., Wang X.-M., Wu C., Chen L., Liu Y.-W., Liu B., Yang J., Wang X.-R., Dong J., Li L., Huang C.-L., Zhao J.-P., Hu Y., Cheng Z.-S., Liu L.-L., Qian Z.-H., Qin C., Jin Q., Cao B., Wang J.- W. Identificación de un nuevo coronavirus que causa neumonía severa en humanos: un estudio descriptivo. *Barbilla. Medicina. J.* 2020 doi: 10.1097 / CM9.0000000000000722. Epub antes de la impresión. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
13. Channappanavar R., Perlman S. Infecciones patógenas por coronavirus humano: causas y consecuencias de la tormenta de citoquinas y la inmunopatología. *Semin. Inmunopathol.* 2017; 39: 529–539. doi: 10.1007 / s00281-017-0629-x. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
14. Cheung C.Y., Poon L.L.M., Ng I.H.Y., Luk W., Sia S.-F., Wu M.H.S., Chan K.-H., Yuen K.-Y., Gordon S., Guan Y., Peiris J.S.M. Respuestas de citocinas en macrófagos infectados con coronavirus agudo y grave del síndrome respiratorio in vitro: posible relevancia para la patogenia *J. Virol.* 2005; 79: 7819–7826. doi: 10.1128 / JVI.79.12.7819-7826.2005. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
15. Law H.K.W., Cheung C.Y., Ng H.Y., Sia S.F., Chan Y.O., Luk W., Nicholls J.M., Peiris J.S.M., Lau Y.L. Regulación positiva de quimiocinas en células dendríticas humanas derivadas de monocitos, infectadas con coronavirus SARS. *Sangre.* 2005; 106: 2366–2374. doi: 10.1182 / blood-2004-10-4166. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
16. Chu H., Zhou J., Wong BH-Y., Li CC, Chan JF-W., Cheng Z.-S., Yang D., Wang D., Lee AC-Y., Li CC, Yeung M.-L., Cai

- J.-P., Chan IH.-Y., Ho W.-K., To KK.-W., Zheng B.-J., Yao Y., Qin C., Yuen K. -Y. El coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio infecta eficazmente a los linfocitos T primarios humanos y activa las vías de apoptosis extrínseca e intrínseca. *J. Infect. Dis.* 2016; 213: 904–914. doi: 10.1093 / infdis / jiv380. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
17. Fehr AR, Channappanavar R., Jankevicius G., Fett C., Zhao J., Athmer J., Meyerholz DK, Ahel I., Perlman S. El macrodominio de coronavirus conservado promueve la virulencia y suprime la respuesta inmune innata durante la aguda aguda síndrome respiratorio infección por coronavirus. *MBio.* 2016; 7 doi: 10.1128 / mBio.01721-16. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
18. Chien J.-Y., Hsueh P.-R., Cheng W.-C., Yu C.-J., Yang P.-C. Cambios temporales en los perfiles de citocinas / quimiocinas y afectación pulmonar en el síndrome respiratorio agudo severo. *Respirología (Carlton, Vic.)* 2006; 11: 715–722. doi: 10.1111 / j.1440-1843.2006.00942.x. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
19. Channappanavar R., Fehr A.R., Vijay R., Mack M., Zhao J., Meyerholz D.K., Perlman S. Las respuestas desreguladas de interferón tipo I y monocito-macrófago inflamatorio causan neumonía letal en ratones infectados con SARS-CoV. *Cell Host Microbe.* 2016; 19: 181–193. doi: 10.1016 / j.chom.2016.01.007. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
20. Smits S.L., de Lang A., van den Brand J.M.A., Leijten L.M., van IJcken W.F., Eijkemans M.J.C., van Amerongen G., Kuiken T., Andeweg A.C., Osterhaus A.D.M.E., Haagmans B.L. Respuesta innata exacerbada del huésped al SARS-CoV en primates no humanos de edad avanzada. *PLoS Pathog.* 2010; 6 doi: 10.1371 / journal.ppat.1000756. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
21. Junaid A., Tang H., van Reeuwijk A., Abouleila Y., Wuelfroth P., van Duinen V., Stam W., van Zonneveld AJ, Hankemeier T., Mashaghi A. Ebola síndrome de shock hemorrágico-en- Una papa. *IScience.* 2020; 23 doi: 10.1016 / j.isci.2019.100765. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
22. Boga J.A., Coto-Montes A., Rosales-Corral S.A., Tan D.-X., Reiter R.J. Acciones beneficiosas de la melatonina en el tratamiento de las infecciones virales: ¿un nuevo uso para este "manitas molecular"? *Rev. Med. Virol* 2012; 22: 323–338. doi: 10.1002 / rmv.1714. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
23. Anderson G., Maes M., Markus R.P., virus Rodriguez M. Ebola: melatonina como una opción de tratamiento fácilmente disponible. *J. Med. Virol* 2015; 87: 537–543. doi: 10.1002 / jmv.24130. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
24. Reiter R.J., Ma Q., Sharma R. Melatonina en las mitocondrias: mitigando los peligros claros y presentes. *Fisiología (Bethesda)* 2020; 35: 86–95. doi: 10.1152 / fisiol.00034.2019. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
25. Ben-Nathan D., Maestroni G.J., Lustig S., Conti A. Efectos protectores de la melatonina en ratones infectados con virus de encefalitis. *Arco. Virol* 1995; 140: 223–230. doi: 10.1007 / bf01309858. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
26. Hardeland R. Melatonin y la historia de inflamación de una cuchilla de doble filo. *J. Pineal Res.* 2018; 65: e12525. doi: 10.1111 / jpi.12525. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
27. Wang Q.-L., Yang L., Peng Y., Gao M., Yang M.-S., Xing W., Xiao X.-Z. El ginsenósido Rg1 regula SIRT1 para mejorar la inflamación y lesión pulmonar inducida por sepsis mediante la inhibición del estrés y la inflamación del retículo endoplásmico. *Mediat. Inflamm.* 2019; 2019: 6453296. doi: 10.1155 / 2019/6453296. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
28. Sun C.-K., Lee F.-Y., Kao Y.-H., Chiang H.-J., Sung P.-H., Tsai T.-H., Lin Y.-C. , Leu S., Wu Y.-C., Lu H.-I., Chen Y.-L.,

Chung S.-Y., Su H.-L., Yip H.-K. El tratamiento sistémico combinado de melatonina y mitocondrias mejora el síndrome de dificultad respiratoria aguda en la rata. *J. Pineal Res.* 2015; 58: 137–150. doi: 10.1111 / jpi.12199. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

29. Ling Y., Li Z.-Z., Zhang J.-F., Zheng X.-W., Lei Z.-Q., Chen R.-Y., Feng J.-H. La inhibición de MicroRNA-494 alivia la lesión pulmonar aguda a través de la vía de señalización de Nrf2 a través de NQO1 en el síndrome de dificultad respiratoria aguda asociado a sepsis. *Life Sci.* 2018; 210: 1–8. doi: 10.1016 / j.lfs.2018.08.037. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

30. Pedrosa A.M. da C., Weinlich R., Mognol G.P., Robbs B.K., Viola J.P. de B., Campa A., Amarante-Mendes G.P. La melatonina protege a las células T CD4 + de la muerte celular inducida por la activación al bloquear la regulación positiva del ligando CD95 mediada por NFAT. *J. Immunol (Baltimore, Maryland: 1950)* 2010; 184: 3487–3494. doi: 10.4049 / jimmunol.0902961. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

31. Shang Y., Xu S.-P., Wu Y., Jiang Y.-X., Wu Z.-Y., Yuan S.-Y., Yao S.-L. La melatonina reduce la lesión pulmonar aguda en ratas endotoxémicas. *Barbilla. Medicina. J.* 2009; 122: 1388–1393. [PubMed] [Google Scholar]

32. Ahmadi Z., Ashrafizadeh M. Melatonin como modulador potencial de Nrf2. *Fondo. Clin. Pharmacol* 2020; 34: 11-19. doi: 10.1111 / fcp.12498. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

33. Habtemariam S., Daglia M., Sureda A., Selamoglu Z., Gulhan M.F., Nabavi S.M. Melatonina y enfermedades respiratorias: una revisión. *Curr. Parte superior. Medicina. Chem* 2017; 17: 467–488. doi: 10.2174 / 1568026616666160824120338. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

34. Hardeland R. Aging, melatonina y las redes pro y antiinflamatorias. En t. *J. Mol. Sci.* 2019; 20 doi: 10.3390 / ijms20051223. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

35. Carrascal L., Núñez-Abades P., Ayala A., Cano M. Papel de la melatonina en el proceso inflamatorio y su potencial terapéutico. *Curr. Pharm Diseño.* 2018; 24: 1563–1588. doi: 10.2174 / 1381612824666180426112832. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

Célula.

Toro. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

En t. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

J. Pineal Res. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

A.m. Res.

Interactuar. Th. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

[PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

Physiol [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

J. Pineal Res. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

A.m. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

Annu Rev. Virol. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

En t. J. Mol. Sci.

Sci.

En t. J. Exp. Pathol.

J. Pineal Res. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

Sci.

Frente.

[PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

J. Pineal Res. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

Inflamamofarmacología. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

Arco. Medicina. Res. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

J. Pineal Res. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

J. Pineal Res. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

Medicamento.

EUR.

En t. J. Mol. Medicina.

J. Pineal Res. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

En t. J. Mol. Medicina.

J. Cell. Physiol [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

Biomed. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

J. Pineal Res. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

Curr.

[PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

Clin. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

J. Pineal Res. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

