

Review

EFICACIA DE LA APLICACIÓN DE MELATONINA PARA LA OSTEOREGENERACIÓN EN LA COLOCACIÓN DE IMPLANTES DENTALES EN MODELOS ANIMALES: REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS.

Jessica Burelo Zavala, Yoana Hoil Pech, Ricardo Sosa Martinez, Jany Jimenez del Valle, Wendy Alvarez Fernández.

RESUMEN

Objetivo: Este meta-análisis buscó evaluar la literatura existente acerca de la eficacia de la aplicación de melatonina para la osteoregeneración en la colocación de implantes dentales en modelos animales.

Métodos: Se realizó búsqueda en base de datos electrónicas EBSCOhost y PubMed para identificar artículos entre 1999 y 2017, las búsquedas fueron efectuadas buscando palabras clave en el idioma inglés. Los términos utilizados fueron "Melatonin" "Osteointegration (MeSH terms)", "Osseointegration (MeSH terms)", "Dental Implants" "Bone Formation" "Bone Cells" y "Osteoblast". Se revisaron las citas de 231 artículos identificados en la búsqueda, 39 artículos a texto completo, los resúmenes de los artículos más relevantes y se finalizó con la lectura completa y la selección de 6 artículos definiendo su inclusión. Se seleccionaron artículos de estudios de investigación animal.

Resultados: El meta-análisis demostró que los sujetos que utilizaron melatonina, presentan un BIC de 8.40% mayor a los sujetos que no la utilizaron. Siendo 4.43% el porcentaje mínimo y 12.38% el porcentaje máximo.

Conclusiones: Existe evidencia de que la melatonina es una opción de tratamiento viable y efectivo para aumentar la formación de hueso nuevo y los valores de BIC en implantes dentales.

Palabras clave: Melatonina, Osteointegración, Implantes dentales, Bone-to Implant contact (BIC).

ABSTRACT

Objective: This meta-analysis sought to evaluate the existing literature on the efficacy of melatonin application for osseointegration in dental implant placement in animal models.

Methods: EBSCOhost and PubMed electronic databases were searched to identify articles between 1999 and 2017, the searches were performed by searching for keywords in the English language. The terms used were "Melatonin" "Osseointegration (MeSH terms)", "Osseointegration (MeSH terms)", "Dental Implants" "Bone Formation" "Bone Cells" and "Osteoblast". We reviewed the citations of 231 articles identified in the search, 39 full text articles, the abstracts of the most relevant articles, and we finalized with the selection of 6 articles with the complete reading defining their inclusion. Articles from animal research studies were selected.

Results: The meta-analysis showed that the subjects who used melatonin had a BIC of 8.40% ($p < 0.001$) higher than the subjects who did not use it. The minimum percentage was 4.43% and the maximum percentage was 12.38%.

Conclusions: There is evidence that melatonin is a viable and effective treatment option to increase new bone formation and BIC values in dental implants.

Keywords: Melatonin, Osseointegration, Dental implants, Bone-to Implant contact (BIC).

INTRODUCCIÓN

La melatonina (N-acetil-5-metoxitriptamina) es una indolamina sintetizada y secretada por la glándula pineal y otros órganos, como la retina, la médula ósea y los intestinos, siguiendo un patrón circadiano y regulando la temperatura corporal,

esta secreción hormonal influye en el desarrollo sexual^(1,2) y el ciclo reproductivo en animales reproductores estacionales.^(3,4)

La melatonina influye en numerosas acciones fisiológicas que pueden estar mediadas por la unión de la indolamina a los receptores de membrana en

todos los tejidos.^(5,6) En los individuos sanos, la secreción máxima de melatonina se produce entre la medianoche y las 2 de la madrugada, y luego disminuye hasta un mínimo durante el día. La producción de melatonina disminuye a partir de los 40-45 años, con una reducción continua a medida que aumenta la edad.⁽⁵⁻⁷⁾

Estas acciones de la melatonina en el tejido óseo son de interés, ya que puede ser posible aplicar la melatonina durante la cirugía de implantes dentales endoóseos como agente biomimético.⁽⁸⁾

Se ha observado que en dosis farmacológicas, aumenta la masa ósea al suprimir la resorción a través de la regulación a la baja del receptor activador del ligando del factor nuclear kappa B (RANKL) mediada por la formación y activación de osteoclastos.

Estos datos apuntan hacia un efecto osteogénico debido a los vínculos entre el metabolismo de la melatonina y el hueso que se han documentado en muchos estudios, pueden ser de importancia clínica, ya que podría utilizarse como agente terapéutico en situaciones en las que la formación de hueso sería ventajosa, como el tratamiento de fracturas u osteoporosis para la colocación de implantes dentales.^(9,10)

Los implantes dentales son una alternativa de tratamiento en la rehabilitación dental, generalmente se intentan antes que otras opciones tales como prótesis fija o dentaduras removibles, esto para evitar dañar los dientes adyacentes y proporcionar una mejor masticación, sin embargo, la colocación de estos implica retos desde su colocación hasta su mantenimiento dentro del hueso.^(11,12)

El hueso es un tejido sometido a un proceso continuo de remodelación que implica la reabsorción del hueso viejo por los osteoclastos y la formación de hueso nuevo por los osteoblastos. Hay cuatro fases distintas en este proceso: activación, reabsorción, reversión y formación.^(4,13,14)

La cantidad y la calidad insuficientes del hueso es uno de los retos más frecuentes para la colocación de implantes dentales en los maxilares. La limitada cantidad de hueso está ligada a una calidad ósea inadecuada, con huesos atróficos y huesos osteoporóticos, esto podría conducir a una disminución de la capacidad de regeneración ósea, sin embargo, la osteointegración debe completarse rápidamente y, una vez completada, debe mantenerse durante el mayor tiempo posible.^(13,15)

Una fijación segura y duradera del implante colocado, requiere la formación de hueso nuevo adicional, que cubra rápidamente los defectos periimplantarios y el hueso nuevo dentro de la porosidad de la superficie del implante, además de la fijación interfacial hueso-implante.^(16,17)

Recientemente, la investigación odontológica se ha centrado en la mejora de los sustitutos óseos y las superficies de los implantes mediante modificaciones morfológicas o bioquímicas para lograr una mayor y más rápida osteointegración.⁽¹⁾

Ya mencionada, una buena osteointegración es un requisito previo para la carga inmediata de los implantes dentales, tanto a corto como largo plazo, esta depende de múltiples factores, tales como las características de la superficie del implante (físicoquímicas y topográficas) estas son de importancia clave. El complejo proceso de osteointegración se ve afectado por otros factores, como la estabilidad primaria del implante, descrita como la ausencia de movimiento del implante con respecto al hueso circundante inmediatamente después de su inserción. Sin embargo, esto se ve afectado por la densidad ósea, la geometría del implante, la técnica quirúrgica (especialmente la preparación del sitio) y la cantidad de hueso.⁽¹⁸⁾

La reparación ósea es un proceso complejo y continuo. Biológicamente, tiene lugar en tres etapas: fases inflamatoria, proliferativa y de remodelación, en este caso, como resultado, el proceso de cicatrización puede ser más precisa, se pueden mejorar las condiciones iniciales de los tejidos receptores y se puede acortar el periodo de osteointegración y asentamiento del implante.^(4,8)

Tomando en cuenta el metabolismo óseo, se pensó que la melatonina debido a su rol en la protección de la cavidad bucal al daño tisular debido al estrés oxidativo y como factor regenerativo del hueso alveolar podría ser un buen agente para estimular la respuesta ósea periimplantaria, de acuerdo a los autores que han realizado estudios sobre su uso en la odontología en implantes dentales.^(8,19,20)

La razón por la cual la melatonina tiene efectos tan positivos en el mecanismo de regeneración ósea es por que actúa de manera simultánea de cinco maneras:

1. Producción de marcadores de proteínas óseas: promueve la producción de sialoproteína ósea, la fosfatasa alcalina, osteopontina y osteocalcina.^(21,22)
2. Modulación del metabolismo del calcio: la melatonina actúa en el hueso como un factor de crecimiento local por sus efectos paracrinos en las células cercanas.^(2,23)
3. Inhibición de la actividad osteoclástica: la melatonina actúa directamente sobre el osteoclasto, una célula multinucleada que actúa sobre la matriz extracelular mediante la producción de radicales libres; la melatonina por su capacidad

antioxidante, interfiere sobre la función del osteoclasto y la reabsorción ósea. (24–26)

4. Aceleración de la actividad osteoblástica: se observa esta acción a concentraciones de 50 pg/ml. Está comprobado que reduce la diferenciación de los osteoblastos de 21 días a 12 días. (21,25,27)
5. Síntesis de colágeno tipo I: PICP es el péptido presente durante la síntesis del colágeno tipo I, representa uno de los marcadores de proteínas óseas que colabora durante el proceso extracelular de esta síntesis. (26) Se ha encontrado que en concentraciones micromolares, la melatonina promueve la proliferación y síntesis de fibras de colágeno tipo I en humanos en estudios in vitro. Es descrito en algunos estudios la presencia de melatonina en núcleos y mitocondrias de las células. (13,23)

MÉTODOS

1. Protocolo y registro

Para esta revisión sistemática utilizamos las directrices del formato PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses).

2. Criterios de elegibilidad

Para esta revisión sistemática se utilizaron artículos publicados desde el año 1999 al 2020, en idioma inglés, incluidos modelos animales, estudios de cohorte y revisiones de literatura que estaban concluidos.

3. Fuentes de información

Se utilizaron las bases de datos PubMed y EBSCOhost.

Fecha de la última búsqueda realizada: 24 de Marzo, 2021.

4. Búsqueda

Las búsquedas fueron efectuadas buscando palabras clave en el idioma inglés. Los términos utilizados fueron “Melatonin” “Osteointegration (MeSH terms)”, “Osseointegration (MeSH terms)”, “Dental Implants” “Bone Formation” “Bone Cells” y “Osteoblast”. Los operadores booleanos utilizados fueron “AND” y “OR”.

Se utilizó el límite “Dentistry And Oral Science Source” en la base de datos EBSCOhost y se delimitaron las fechas 2012 a 2021 en la búsqueda [“Melatonin” “AND” “Bone Formation”] y 2010 a 2021 para [“Melatonin” “AND” “Bone Cells”] en la base de datos PubMed.

Además se analizaron las listas de referencias bibliográficas de los artículos más relevantes.

5. Selección de los estudios

Se realizó, en primer lugar, una revisión de los títulos arrojados por la búsqueda en cada base de datos, posteriormente se revisaron los resúmenes de los artículos más relevantes y se finalizó esta selección con la lectura completa de los artículos definiendo su inclusión de acuerdo a los criterios por cada uno de los investigadores (JB, YH).

Criterios de inclusión: Se incluyeron estudios de cohorte en modelos animales que realizarán procedimiento de colocación de implantes dentales.

Criterios de exclusión: Se excluyeron revisiones sistemáticas, revisiones de literatura, estudios in vitro, estudios en modelos humanos, estudios que realizaran implantes que no fueran dentales y estudios que analizaron el proceso de osteo regeneración tratando otros procedimientos y patologías.

La lectura inicial de búsqueda fueron 231 artículos identificados, 39 artículos a texto completo, de estos 19 incluidos para su revisión de la síntesis cualitativa con los resúmenes de los artículos y se finalizó con la selección de 6 artículos con la lectura completa definiendo su inclusión. Se seleccionaron artículos de estudios de investigación animal. (Fig. 1)

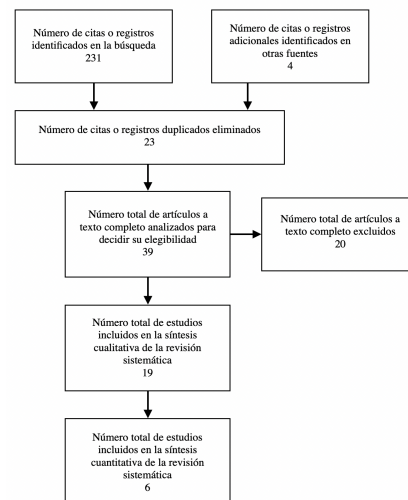


Fig. 1. Flujograma de la selección de los estudios.

6. Proceso de extracción de datos

Se realizó la extracción sistemática e individual de los datos de los estudios incluidos para su posterior análisis.

El formato de recolección de datos incluyó: título, primer autor, año, tipo de estudio, tipo de análisis estadístico, resultados estadísticos, sujetos, procedimiento tratado, aleatorización, agente biomimético, método de análisis y resultados.

7. Características de los estudios incluidos

Métodos. Las publicaciones que cumplen los criterios de inclusión fueron 6 investigaciones con animales.

Participantes. Los estudios incluidos involucraron a un total de 66 perros Beagle.

Intervención. Datos de cada artículo fueron analizados y la información sobre el tipo de estudio, modelos animales, número de implantes y porcentajes de contacto hueso-implante (BIC).

RESULTADOS

1. Sesgo en los estudios individuales

Cada estudio candidato para la revisión final, fue leído por los investigadores para verificar su calidad en el programa Review Manager 5.4 para determinar el riesgo de sesgo individual de cada estudio, se siguió el protocolo propuesto por la colaboración Cochrane 2020.

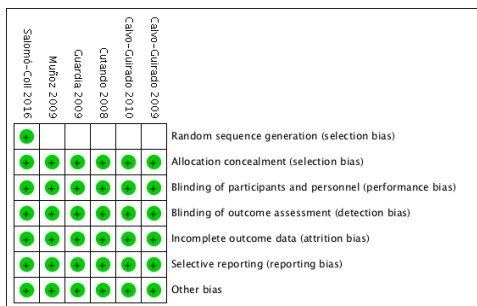


Fig. 2. Gráfica de Riesgo de sesgo en los estudios (Colaboración Cochrane 2020).

2. Sesgo entre los estudios

Para determinar el sesgo de los estudios, fue utilizado el programa Review Manager 5.4. Se siguió el protocolo propuesto por la colaboración Cochrane 2020.

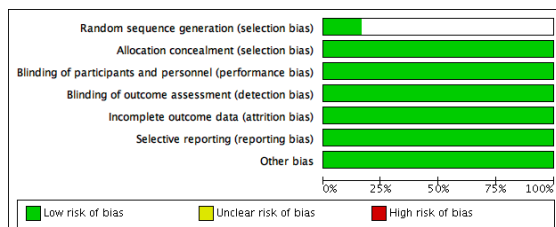


Fig. 3. Gráfica del riesgo de sesgo entre los estudios (Colaboración Cochrane 2020).

3. Resultados de los estudios individuales

Los resultados cualitativos y cuantitativos de los artículos incluidos se resumen en la Tabla 1. Expresan las características de los los resultados de BIC obtenidos en cada artículo, evidenciando los valores obtenidos en los grupos control en

comparación con los valores del grupo de intervención con melatonina.

Autor, año	Número de sujetos por grupo	Valores grupo control	Valores grupo intervención	Resultados
Calvo-Guirado 2010	12	68.4±1.5	80±2.5	Los parámetros de BIC aumentaron significativamente en el grupo de intervención.
Guardia 2009	12	31.47±3.09	34.29±2.49	Los parámetros de BIC aumentaron significativamente en el grupo de intervención.
Calvo-Guirado 2009	4	66.8±2.03	76.6±1.2	Disminuyó la reabsorción ósea y aumentó la formación de nuevo hueso trabecular en el grupo de intervención.
Cutando 2008	12	25.05±2.43	38.73±1.46	Los parámetros de BIC aumentaron significativamente en el grupo de intervención.
Salomó-Coll 2016	12	45.78±4.21	49.2±3.26	Aumentó la formación de nuevo hueso trabecular y disminuyó la reabsorción ósea alrededor de los implantes en el grupo de intervención.
Muñoz 2009	6	25.05±11.9	34.2±11.02	Los parámetros de BIC aumentaron significativamente en el grupo de intervención.

Tabla 1. Tabla de valores (Mean±SD) y resultados de los estudios.

4. Síntesis de los resultados

El estudio de Cutando del 2008 fue el que obtuvo el porcentaje de BIC mayor con un 13.68% y el estudio de Guardia del 2009 con BIC del 2.8% siendo el menor respectivamente.

Studies	Estimate	95% C.I.
Calvo Guirado 2010	11.600	(9.950, 13.250)
Guardia 2009	2.820	(0.575, 5.065)
Calvo Guirado 2009	9.800	(7.489, 12.111)
Cutando 2008	13.680	(12.073, 15.287)
Salomó-Coll 2016	3.420	(0.407, 6.433)
Muñoz 2009	9.150	(-3.828, 22.128)
Overall (I²=9385%, P<0.001)	8.409	(4.435, 12.382)

Tabla 2. Diferencia de porcentajes e intervalo de confianza de los estudios incluidos.

Las diferencias de medias de los estudios entre los grupos controles y los grupos de estudio se muestran en diagrama de bosque, midiendo el porcentaje de BIC de cada estudio. Todos los estudios se muestran desviados hacia la derecha, demostrando que los resultados de este parámetro son mayores en los grupos de intervención. En promedio, los sujetos que utilizaron melatonina, presentan un BIC de 8.40% (95% CI 4.43, 12.38], p <0.001) mayor a los sujetos que no la utilizaron.

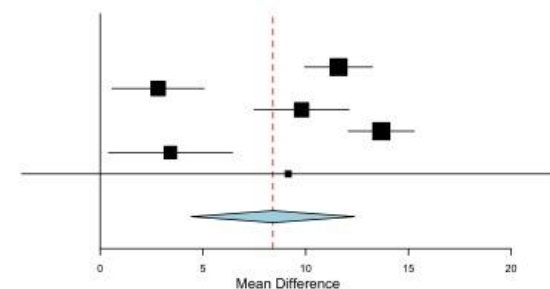


Fig. 4. Diagrama de bosque de los estudios incluidos.

DISCUSIÓN

Desde nuestro punto de vista, y basándonos en otros estudios, la referencia al BIC significa una acción directa de la melatonina sobre los osteoblastos que induce una mayor tasa de maduración de los preosteoblastos a osteoblastos tanto en cantidad como en velocidad con una mayor tasa de producción de la matriz ósea y su correspondiente calcificación. ⁽⁹⁾

Se han utilizado diversas sustancias para mejorar la respuesta ósea periimplantaria: factores de crecimiento, proteínas morfogenéticas y, más recientemente, hormonas, como la hormona del crecimiento y la melatonina. ⁽²⁹⁾

El hueso porcino colagenizado es uno de los sustitutos óseos más documentados, ha demostrado tener propiedades osteoconductoras y buena osteointegración en implantes dentales. ⁽²¹⁾

Sin embargo, algunos estudios clínicos indican que es un material no reabsorbible en el sentido de que desaparece completamente en un año, a pesar de presentar muy buena biocompatibilidad y osteoconductividad. ^(7,9,27)

El hueso porcino y la melatonina combinados podrían actuar de manera sinérgica en el proceso de osteoregeneración según el estudio de Calvo Guirado en 2010. ⁽⁹⁾

El efecto de la melatonina es más potente en las primeras etapas de la formación ósea, lo que puede explicarse por el hecho de que la melatonina estimula la producción celular y acelera la diferenciación celular de la matriz osteoide dando lugar a una síntesis y mineralización más temprana de la matriz ósea. ^(1,30)

Además, se ha comprobado que la indolamina es un importante modulador del metabolismo del calcio, y previene la osteoporosis y la hipocalcemia en ciertos casos, probablemente debido a su interacción con otros factores reguladores del hueso, como la parathormona, la calcitonina o las prostaglandinas. ⁽²³⁾

La melatonina, a concentraciones micromolares, promueve la proliferación de células mandibulares humanas, y de una línea celular osteoblástica; este efecto es dependiente de la dosis, y el efecto máximo se produce a una concentración de 50 μM . Estimula la diferenciación en las líneas de preosteoblastos; así, las células tratadas con melatonina maduran hasta convertirse en osteoblastos tras un periodo de 12 días, en comparación con los 21 días de los preosteoblastos que es el tiempo normal. ^(1,23)

Un aumento tan rápido de la formación ósea sugiere que la melatonina actúa a dos niveles diferentes simultáneamente en el proceso de remodelación.

Los macrófagos y los leucocitos de los vasos sanguíneos periimplantarios promueven un aumento de los radicales libres, que estimulan la resorción ósea por parte de los osteoclastos.

Es bien sabido que los osteoclastos, células multinucleadas responsables de la resorción ósea, contienen superóxido dismutasa y producen especies reactivas de oxígeno en el microambiente del hueso; esto puede contribuir a la degradación de los componentes de la matriz ósea, ya que las moléculas estructurales de la matriz, como el colágeno o el ácido hialurónico, son susceptibles de sufrir daños oxidativos por los radicales libres.

Además, los osteoclastos segregan otra enzima, la fosfatasa ácida resistente al tartrato ^(TRAP), que tiene un centro binucleado con un hierro activo que reacciona con el peróxido de hidrógeno y, mediante la reacción de Fenton, produce el radical hidroxilo

($\cdot\text{OH}$).

El ion férrico formado en esta reacción también interactúa con el H_2O_2 para producir el radical aniónico peróxido y un ion ferroso. Por lo tanto, a nivel de los osteoclastos se produce una secuencia de reacciones que dan lugar a $\text{HO}\cdot$ y $\text{O}_2\cdot$ a través de la continua oxidación y reducción del hierro activo presente en la TRAP; esto permite generar grandes cantidades de especies reactivas en función de la disponibilidad de H_2O_2 en el entorno.

La melatonina actúa a nivel de la laguna de los osteoclastos, debido a sus propiedades antioxidantes y a su capacidad para neutralizar las especies reactivas, inhibiendo así la resorción ósea. ⁽²³⁾

La forma activa de la vitamina D o calcitrol, tiene un papel fundamental en la homeostasis ósea y del calcio, actuando directamente sobre la absorción del calcio en el intestino y el riñón.

Los receptores de la vitamina D están presentes en los osteoblastos y tienen un efecto directo sobre las células al regular la expresión de los genes.

En el estudio de Salomó-Coll se demostró que la formación ósea alrededor de los implantes dentales inmediatos tratados con melatonina y vitamina D mejoró en comparación con los implantes de control no tratados. Los implantes tratados con melatonina mostraron mayores valores de contacto hueso-implante ($P = 0,026$), y más formación de hueso nuevo ($P = 0,045$). ⁽¹⁾

La hormona del crecimiento (GH) es una de las sustancias reguladoras más importantes en el crecimiento y la remodelación ósea. Sintetizada en la adenohipófisis y en casi todas las células, incluidos los osteoblastos, actúa directamente sobre el hígado y el tejido condral estimulando la síntesis y liberando el factor de crecimiento similar a la insulina I (IGF-I), que estimula la diferenciación de los osteoblastos, y el IGF-II, que mejora la

síntesis de colágeno y se encuentra en grandes concentraciones en la matriz ósea. ⁽³¹⁾

Gómez-Moreno y sus colegas demostraron que la aplicación tópica de la hormona de crecimiento alrededor de los implantes dentales producía un aumento de la relación de contacto y del área ósea, 2 semanas después de la implantación.

El estudio de Muñoz demostró una diferencia significativa de BIC entre el grupo control y el grupo tratado con administración local de melatonina y hormona del crecimiento después de la colocación del implante. Este descubrimiento, sugiere que estas dos moléculas actúan de manera potencialmente sinérgica en el proceso de remodelación ósea y neoformación en la colocación de implantes dentales. ⁽³¹⁾

Se realizó un ensayo clínico por Mona Y. El-Gammal, analizando 14 sitios de implante, divididos en un grupo control y uno de estudio, siendo el grupo tratado con melatonina el que presentó mejores valores de osteointegración y una mínima pérdida ósea marginal. ⁽⁸⁾

Otro ensayo clínico fue realizado por Hala H. A. Hazzaa, analizando 26 sitios de implantación inmediata en el sector anterior, evaluando pérdida ósea marginal y densidad ósea periimplantaria; se mostraron diferencias significativas entre el grupo control y el grupo tratado con melatonina tópica. ⁽¹²⁾

Limitaciones

Las limitaciones de esta revisión sistemática están en relación con las limitaciones propias de cada uno de los estudios incluidos, además de no haber encontrado estudios recientes de los últimos cuatro años, suficiente evidencia en humanos y un producto específico de melatonina que colabore con la práctica odontológica a pesar de encontrar una patente registrada en el país de España.

Para futuras investigaciones en esta línea de trabajo, recomendamos que se realicen ensayos clínicos estudiando la capacidad osteoregeneradora en humanos. También se recomienda realizar estudios clínicos en donde se ponga a prueba la eficacia de la melatonina en cirugías de implantes y tratamientos periodontales donde se ve comprometida la integración ósea.

CONCLUSIONES

En conclusión, en esta revisión sistemática se demuestra que existe evidencia de que la melatonina es una opción de tratamiento viable y efectivo para aumentar la formación de hueso nuevo y los valores de BIC en los implantes dentales.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Salomó-Coll O, Maté-Sánchez JEV, Ramírez-Fernández MP, Hernández-Alfaro F, Gargallo-Albiol J, Calvo-Guirado JL. Osseointductive elements around immediate implants for better osteointegration: a pilot study in foxhound dogs. *Clin Oral Implants Res.* noviembre de 2018;29(11):1061-9.
2. Yadegari A, Aminzadeh A, Seyyedkhamisi S, Aminian M. The effect of melatonin on prevention of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: an animal study in rats. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg.* 31 de agosto de 2020;46(4):266-74.
3. Satomura K, Tobiume S, Tokuyama R, Yamasaki Y, Kudoh K, Maeda E, et al. Melatonin at pharmacological doses enhances human osteoblastic differentiation in vitro and promotes mouse cortical bone formation in vivo. *J Pineal Res.* abril de 2007;42(3):231-9.
4. Liu J, Huang F, He H-W. Melatonin effects on hard tissues: bone and tooth. *Int J Mol Sci.* 10 de mayo de 2013;14(5):10063-74.
5. Gómez-Moreno G, Aguilar-Salvatierra A, Boquete-Castro A, Guardia J, Piattelli A, Perrotti V, et al. Outcomes of Topical Applications of Melatonin in Implant Dentistry: A Systematic Review. *Result Las Apl Locales Melatonina En Odontol Implant Una Revisión Sist.* febrero de 2015;24(1):25-30.
6. Najeeb S, Khurshid Z, Zohaib S, Zafar MS. Therapeutic potential of melatonin in oral medicine and periodontology. *Kaohsiung J Med Sci.* agosto de 2016;32(8):391-6.
7. Permy M, López-Peña M, González-Cantalapiedra A, Muñoz F. Melatonin: A Review of Its Potential Functions and Effects on Dental Diseases. *Int J Mol Sci.* 19 de abril de 2017;18(4).
8. El-Gammal MY, Salem AS, Anees MM, Tawfik MA. Clinical and Radiographic Evaluation of Immediate Loaded Dental Implants With Local Application of Melatonin: A Preliminary Randomized Controlled Clinical Trial. *J Oral Implantol.* abril de 2016;42(2):119-26.
9. Calvo-Guirado JL, Gómez-Moreno G, López-Marí L, Guardia J, Martínez-González JM, Barone A, et al. Actions of melatonin mixed with collagenized porcine bone versus porcine bone only on osteointegration of dental implants. *J Pineal Res.* abril de 2010;48(3):194-203.
10. López-Martínez F, Olivares Ponce PN, Rodríguez MG, Pedraza RM. Melatonin: Bone Metabolism in Oral Cavity. *Int J Dent.* enero de 2012;1-5.
11. Tresguerres IF, Clemente C, Blanco L, Khraisat A, Tamimi F, Tresguerres JAF. Effects of Local Melatonin Application on Implant Osseointegration. *Clin Implant Dent Relat Res.* junio de 2012;14(3):395-9.
12. Hazzaa HHA, El-Kilani NSH, Elsayed SA, Abd El Massieh PM. Evaluation of Immediate Implants Augmented with Autogenous Bone/Melatonin Composite Graft in the Esthetic Zone: A Randomized Controlled Trial. *J Prosthodont.* febrero de 2019;28(2):e637-42.
13. Takechi M, Tatehara S, Satomura K, Fujisawa K, Nagayama M. Effect of FGF-2 and melatonin on implant bone healing: a histomorphometric study. *J Mater Sci Mater Med.* 1 de agosto de 2008;19(8):2949-52.
14. ACIKAN I, GUL M, ARTAS G, YAMAN F, DENIZ G, BULMUS O, et al. Systemic melatonin application increases bone formation in mandibular distraction osteogenesis. *Braz Oral Res.* enero de 2018;32:1-8.
15. Dundar S, Yaman F, Saybak A, Ozupek MF, Toy VE, Gul M, et al. Evaluation of Effects of Topical

- Melatonin Application on Osseointegration of Dental Implant: An Experimental Study. *J Oral Implantol*. octubre de 2016;42(5):386-9.
16. Sun T, Li J, Xing H-L, Tao Z-S, Yang M. Melatonin improves the osseointegration of hydroxyapatite-coated titanium implants in senile female rats. *Z Gerontol Geriatr*. diciembre de 2020;53(8):770-7.
 17. Solá-Ruiz M-F, Pérez-Martínez C, Martín-del-Llano J-J, Carda-Batalla C, Labaig-Rueda C. In vitro preliminary study of osteoblast response to surface roughness of titanium discs and topical application of melatonin. *Med Oral Patol Oral Cirugia Bucal*. 1 de enero de 2015;20(1):e88-93.
 18. Rues S, Schmitter M, Kappel S, Sonntag R, Kretzer JP, Nadorf J. Effect of bone quality and quantity on the primary stability of dental implants in a simulated bicortical placement. *Clin Oral Investig*. 1 de marzo de 2021;25(3):1265-72.
 19. Cengiz Mİ, Cengiz S, Wang H-L. Melatonin and Oral Cavity [Internet]. Vol. 2012, *International Journal of Dentistry*. Hindawi; 2012 [citado 3 de marzo de 2021]. p. e491872. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/ijid/2012/491872/>
 20. Arora H, Ivanovski S. Melatonin as a pro-osteogenic agent in oral implantology: a systematic review of histomorphometric outcomes in animals and quality evaluation using ARRIVE guidelines. *J Periodontal Res*. abril de 2017;52(2):151-61.
 21. Calvo-Guirado JL, Gómez-Moreno G, Barone A, Cutando A, Alcaraz-Baños M, Chiva F, et al. Melatonin plus porcine bone on discrete calcium deposit implant surface stimulates osteointegration in dental implants. *J Pineal Res*. septiembre de 2009;47(2):164-72.
 22. Shino H, Hasuike A, Arai Y, Honda M, Isokawa K, Sato S. Melatonin enhances vertical bone augmentation in rat calvaria secluded spaces. *Med Oral Patol Oral Cirugia Bucal*. 1 de enero de 2016;21(1):e122-126.
 23. Cutando A, Gómez-Moreno G, Arana C, Muñoz F, López-Peña M, Stephenson J, et al. Melatonin stimulates osteointegration of dental implants. *J Pineal Res*. septiembre de 2008;45(2):174-9.
 24. Cutando A, Arana C, Gómez-Moreno G, Escames G, López A, Ferrera MJ, et al. Local application of melatonin into alveolar sockets of beagle dogs reduces tooth removal-induced oxidative stress. *J Periodontol*. marzo de 2007;78(3):576-83.
 25. Roth JA, Kim BG, Lin WL, Cho MI. Melatonin promotes osteoblast differentiation and bone formation. *J Biol Chem*. 30 de julio de 1999;274(31):22041-7.
 26. Reiter RJ, Rosales-Corral SA, Liu XY, Acuna-Castroviejo D, Escames G, Tan D-X. Melatonin in the oral cavity: physiological and pathological implications. *J Periodontal Res*. febrero de 2015;50(1):9-17.
 27. Reiter RJ, Tan D-X, Fuentes-Broto L. Melatonin: a multitasking molecule. *Prog Brain Res*. 2010;181:127-51.
 28. Nakade O, Koyama H, Arijji H, Yajima A, Kaku T. Melatonin stimulates proliferation and type I collagen synthesis in human bone cells in vitro. *J Pineal Res*. septiembre de 1999;27(2):106-10.
 29. Guardia J, Gómez-Moreno G, Ferrera MJ, Cutando A. Evaluation of Effects of Topic Melatonin on Implant Surface at 5 and 8 Weeks in Beagle Dogs. *Clin Implant Dent Relat Res*. diciembre de 2011;13(4):262-8.
 30. Calvo-Guirado J, Gómez-Moreno G, Maté-Sánchez J, López-Marí L, Delgado-Ruiz R, Romanos GE. New bone formation in bone defects after melatonin and porcine bone grafts: experimental study in rabbits. *Clin Oral Implants Res*. abril de 2015;26(4):399-406.
 31. Muñoz F, López-Peña M, Miño N, Gómez-Moreno G, Guardia J, Cutando A. Topical Application of Melatonin and Growth Hormone Accelerates Bone Healing around Dental Implants in Dogs. *Clin Implant Dent Relat Res*. abril de 2012;14(2):226-35.