

Melatonina en cirugía oral y maxilofacial: una revisión narrativa de la literatura

Carlos Ulloa-Luchsinger¹, Manuel Concha Vera¹, Alan Polanco-Hurtado²

Melatonin in oral and maxillofacial surgery: a narrative literature review

Objective: To describe, through a narrative review, the biological mechanisms of melatonin, analyze its clinical relevance in the surgical context, and integrate the available evidence regarding its use as an adjuvant in oral and maxillofacial surgery. **Methods:** A search was conducted in PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, and the Cochrane Central Register of Controlled Trials up to April 30, 2026, with no language restrictions. Original articles, clinical trials, quasi-experimental studies, and preclinical studies with translational relevance were included. Primary outcomes were postoperative pain and inflammation/edema; secondary outcomes included neurosensory recovery, perioperative anxiety, and bone regeneration and implantology parameters. **Results:** Twenty-eight studies were included, covering third molar surgery, maxillofacial trauma, orthognathic surgery, dental implantology, and bone regeneration. Melatonin showed anxiolytic and analgesic effects in third molar surgery, with preservation of cognitive function compared to midazolam. In maxillofacial trauma and orthognathic surgery, more favorable neurosensory recovery and reduced oxidative stress were observed. In implantology and bone regeneration, studies with topical application reported greater periimplant bone gain, better implant stability, and reduced marginal bone loss in the first months of follow-up. **Discussion:** Studies show significant heterogeneity in dosages, routes of administration, evaluated outcomes, and follow-up duration. Most have small sample sizes, which limits direct comparison between studies and the formulation of uniform clinical recommendations. **Conclusion:** Available evidence suggests that melatonin is a promising perioperative adjuvant in oral and maxillofacial surgery.

Keywords: melatonin; oral surgery; maxillofacial surgery; dental implants; analgesia.

Resumen

Objetivo: Describir, mediante revisión narrativa, los mecanismos biológicos de la melatonina, analizar su relevancia clínica en el contexto quirúrgico e integrar la evidencia disponible sobre su uso como coadyuvante en cirugía oral y maxilofacial. **Material y Métodos:** Se realizó una búsqueda en *PubMed/MEDLINE*, *Scopus*, *Web of Science* y *Cochrane Central Register of Controlled Trials* hasta el 30 de abril de 2026, sin restricción de idioma. Se incluyeron artículos originales, ensayos clínicos, estudios cuasiexperimentales y estudios preclínicos con relevancia traslacional. Los desenlaces primarios fueron dolor postoperatorio e inflamación/edema; los secundarios incluyeron recuperación neurosensorial, ansiedad perioperatoria y parámetros de regeneración ósea e implantología. **Resultados:** Se incluyeron 28 estudios que abarcaron cirugía del tercer molar, trauma maxilofacial, cirugía ortognática, implantología dental y regeneración ósea. La melatonina mostró efectos ansiolíticos y analgésicos en cirugía del tercer molar, con preservación de funciones cognitivas frente al midazolam. En trauma maxilofacial y cirugía ortognática se observó recuperación neurosensorial más favorable y reducción del estrés oxidativo. En implantología y regeneración ósea, estudios con aplicación tópica reportaron mayor ganancia ósea periimplantaria, mejor estabilidad implantaria y menor pérdida ósea marginal en los primeros meses de seguimiento. **Discusión:** Los estudios presentan heterogeneidad importante en dosis, vías de administración, desenlaces evaluados y duración del seguimiento. La mayoría cuenta con tamaños muestrales reducidos, lo que limita la comparación directa entre estudios y la formulación de recomendaciones clínicas uniformes. **Conclusión:** La evidencia disponible sugiere que la melatonina es un coadyuvante perioperatorio prometedor en cirugía oral y maxilofacial. **Palabras clave:** melatonina; cirugía oral; cirugía maxilofacial; implantes dentales; analgesia.

¹Pontificia Universidad Católica de Chile.

²Universidad Autónoma de Chile. Santiago, Chile.

Recibido el 2026-05-26 y
aceptado para publicación el
2026-06-23

Correspondencia a:

Dr. Carlos Ulloa-Luchsinger
ca.ulloa@uc.cl

E-ISSN 2452-4549



Introducción

La melatonina, o N-acetil-5-metoxitriptamina, es una hormona indolaminica sintetizada principalmente por la glándula pineal bajo control del ritmo circadiano, con secreción nocturna mediada por el núcleo supraquiasmático¹. Aunque su función principal es regular el ciclo sueño-vigilia, también participa en procesos biológicos fundamentales para la respuesta tisular frente al trauma quirúrgico. Destacan su acción antioxidante, mediante la neutralización de radicales libres y estimulación de enzimas endógenas (superóxido dismutasa, glutatión peroxidasa y catalasa)²; su efecto antiinflamatorio, por la modulación de citocinas proinflamatorias y la vía NF-κB³; y su actividad osteotrópica, que regula la diferenciación osteoblástica y la actividad osteoclástica a través de los receptores MT1 y MT2⁴ (Figura 1).

En cirugía oral y maxilofacial, la respuesta inflamatoria y oxidativa postquirúrgica se relaciona directamente con dolor, edema, trismo, alteraciones neurosensoriales y regeneración ósea. Procedimien-

tos como exodoncias, tratamiento de fracturas, cirugía ortognática e instalación de implantes generan morbilidad variable que impacta la recuperación funcional. Actualmente, el dolor y la inflamación se manejan con antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y corticosteroides, cuyo uso presenta limitaciones clínicas por el riesgo de efectos adversos gastrointestinales, nefrotoxicidad, alteraciones hemostáticas e inmunosupresión ante dosis prolongadas.

Resulta imperativo explorar alternativas farmacológicas más seguras que reduzcan el consumo de analgésicos convencionales. Dado su perfil biológico, la melatonina se ha propuesto como coadyuvante perioperatorio por sus efectos sobre el estrés oxidativo, inflamación, dolor, ansiedad y metabolismo óseo⁵. No obstante, su aplicación en cirugía maxilofacial es un campo en desarrollo con protocolos heterogéneos. Esta revisión tiene como objetivo describir los mecanismos de la melatonina e integrar la evidencia disponible sobre su aplicación en procedimientos dentoalveolares, trauma maxilofacial, implantología y cirugía ortognática.

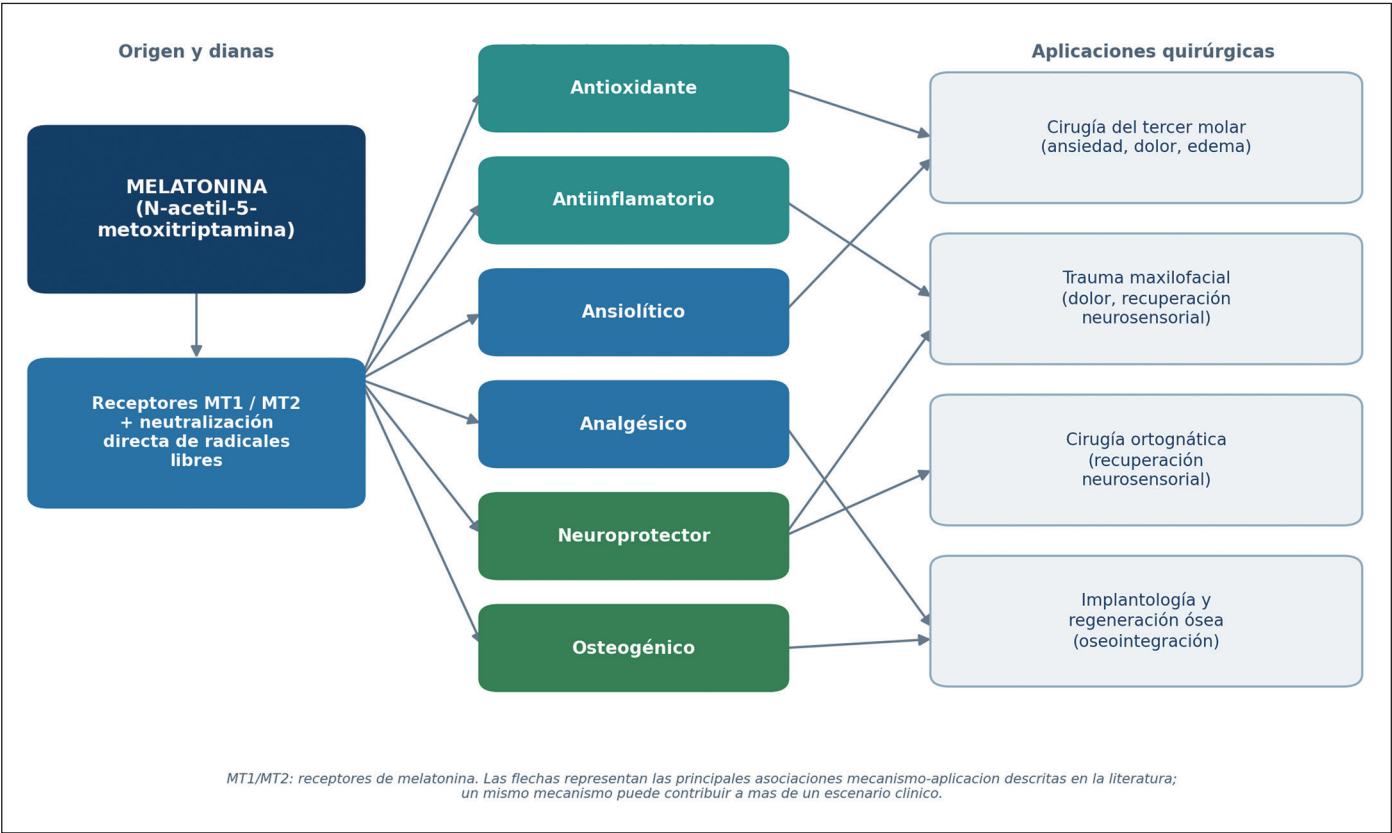


Figura 1. Mecanismos de acción propuestos de la melatonina (antioxidante, antiinflamatorio, ansiolítico, analgésico, neuroprotector y osteogénico), mediados por los receptores MT1/MT2 y por la neutralización directa de radicales libres, y su correlato con las distintas áreas de la cirugía oral y maxilofacial (creada por los autores).

Material y Métodos

Se realizó una revisión narrativa de la literatura científica de orientación clínico-traslacional. Aunque se describen los mecanismos biológicos de la melatonina como marco conceptual, la síntesis de la evidencia se centró en desenlaces clínicos y traslacionales. Se efectuó una búsqueda exhaustiva en las bases de datos *PubMed/MEDLINE*, *Scopus*, *Web of Science* y *Cochrane Central Register of Controlled Trials* para artículos publicados hasta el 30 de abril de 2026, sin restricción de idioma y considerando estudios con acceso a texto completo. La estrategia de búsqueda combinó términos MeSH (*Medical Subject Headings*) y palabras clave libres mediante los operadores booleanos AND y OR. Los términos utilizados incluyeron: *melatonin*, *oral surgery*, *maxillofacial surgery*, *dental implant*, *third molar*, *orthognathic surgery*, *facial fracture*, *zygomatic fracture*, *mandibular fracture*, *distraction osteogenesis*, *osseointegration*, *nerve regeneration* y *anxiolytic*. Como complemento, se realizó una revisión manual de las listas de referencias de los artículos seleccionados con el fin de identificar literatura relevante no recuperada en la búsqueda primaria.

Se incluyeron artículos originales, ensayos clínicos, estudios cuasiexperimentales y estudios preclínicos con relevancia traslacional directa que evaluaran la administración de melatonina en alguno de los escenarios quirúrgicos de interés, así como revisiones sistemáticas y metaanálisis que sintetizaran dicha evidencia. Se excluyeron editoriales, cartas al editor, resúmenes de congresos sin texto completo, estudios *in vitro* sin correlato traslacional, trabajos que no evaluaran la melatonina como intervención y publicaciones duplicadas.

La selección fue realizada de forma independiente por dos revisores, primero por título y resumen y posteriormente a texto completo; las discrepancias se resolvieron por consenso. De cada estudio se extrajeron, mediante una matriz estandarizada, el autor y año, el diseño, la población o modelo experimental, el procedimiento quirúrgico, la vía y dosis de melatonina, el comparador, los desenlaces evaluados, los resultados y el tiempo de seguimiento. Tras este proceso se seleccionaron 31 referencias: tres de carácter fisiológico, empleadas únicamente como sustento conceptual de los mecanismos de acción, y 28 estudios que constituyen el cuerpo de evidencia analizado. Estos 28 estudios comprenden 21 estudios primarios –19 clínicos y 2 preclínicos en modelos animales– y 7 síntesis de evidencia (revisiones sistemáticas y metaanálisis). Los estudios

primarios se resumen en la Tabla 2 y las síntesis de evidencia en la Tabla 1. De manera complementaria, y sin formar parte del cuerpo de evidencia sobre melatonina, se incorporaron dos referencias de contexto epidemiológico local (referencias 32 y 33) para situar la relevancia del problema en la población chilena.

Dado el carácter narrativo de esta revisión, no se aplicó una herramienta formal de puntuación del riesgo de sesgo ni se realizó un metaanálisis. No obstante, cada estudio fue valorado críticamente considerando su diseño, el tamaño muestral, la presencia y el tipo de cegamiento, la idoneidad del comparador y la duración del seguimiento, tomando como referencia conceptual los dominios de las herramientas RoB 2 (para ensayos clínicos aleatorizados) y ARRIVE (para estudios en animales). Esta valoración cualitativa se incorpora en la Tabla 2 y en la discusión de cada apartado, y se reconoce como una limitación en el apartado correspondiente.

Para estructurar la síntesis de la evidencia, se definieron como desenlaces clínicos primarios el dolor postoperatorio –evaluado mediante la Escala Visual Analógica (EVA) o el requerimiento analgésico acumulado– y el grado de inflamación o edema tisular. Como desenlaces secundarios se consideraron la recuperación neurosensorial (tanto objetiva como subjetiva), los niveles de ansiedad perioperatoria y los parámetros histomorfométricos o radiográficos de la regeneración ósea y la estabilidad en implantología dental.

Por la naturaleza del diseño de este estudio (revisión narrativa de literatura secundaria ya publicada), no se requirió la intervención directa en seres humanos, el uso de expedientes clínicos ni la aprobación por parte de un Comité de Ética Científico.

Resultados y Discusión

Melatonina en cirugía del tercer molar

La exodoncia quirúrgica del tercer molar constituye uno de los procedimientos ambulatorios más frecuentes en cirugía bucal. Su morbilidad postoperatoria se relaciona principalmente con ansiedad preoperatoria, dolor, edema y trismo. En este contexto, la melatonina ha sido estudiada por sus efectos ansiolíticos y analgésicos sistémicos, así como por su posible influencia local sobre la cicatrización alveolar. Caglar Torun y Yuceer, evaluaron la administración oral de melatonina en pacientes sometidos a exodoncia de tercer molar bajo anestesia local, comparándola con midazolam y placebo.

Tabla 1. Revisiones sistemáticas y metaanálisis sobre el uso de melatonina en cirugía oral, maxilofacial e implantología dental hasta abril de 2026

Ref.	Primer autor, año	Tipo de estudio	Área de enfoque	N.º de estudios	Hallazgos principales	Limitaciones
27	Gómez-Moreno G et al., 2015	Revisión sistemática	Implantología dental preclínica	10 estudios: 9 en animales y 1 revisión	La melatonina tópica aumentó el contacto hueso-implante y la formación ósea periimplantaria en modelos animales (perros Beagle, ratas y conejos). Se evaluaron 352 implantes.	Evidencia exclusivamente preclínica, con alta heterogeneidad entre modelos animales.
28	Arora H, Ivanovski S, 2017	Revisión sistemática de estudios animales (criterios ARRIVE)	Histomorfometría implantaria	8 estudios	Seis de los ocho estudios reportaron un efecto positivo de la melatonina sobre el contacto hueso-implante. La mayoría presentó riesgo de sesgo alto o incierto según criterios ARRIVE.	Evidencia exclusivamente animal y calidad metodológica limitada.
4	López-Valverde N et al., 2021	Metaanálisis	Remodelado óseo periimplantario en implantes de titanio	14 estudios	La melatonina mejoró significativamente el contacto hueso-implante en implantes de titanio. La escasez de ensayos clínicos aleatorizados de alta calidad limita su aplicabilidad clínica.	Predominio de estudios animales e insuficiente evidencia clínica de alta calidad.
29	Madsen BK et al., 2020	Metaanálisis Cochrane	Ansiedad perioperatoria en cirugía general	27 ECA, n = 2.319	La melatonina redujo la ansiedad pre- y postoperatoria, con eficacia comparable al midazolam, sin deterioro psicomotor ni cognitivo relevante y con un perfil de seguridad favorable.	Heterogeneidad en dosis (2-15 mg) y tipos de cirugía. No corresponde específicamente a cirugía oral o maxilofacial.
30	Oh SN et al., 2020	Metaanálisis	Eficacia analgésica en cirugía general y dolor crónico	30 ECA, n = 1.967	La melatonina mostró efecto favorable en dolor crónico. En dolor agudo postoperatorio el efecto fue significativo solo en el análisis global, no al considerar exclusivamente ensayos de alta calidad.	Alta heterogeneidad clínica. La conclusión sobre dolor agudo postoperatorio es limitada.
31	de Oliveira PHC et al., 2022	Revisión sistemática	Procedimientos dentales periodontales, quirúrgicos, implantarios y oncológicos	25 estudios	Diecinueve estudios reportaron efectos positivos sobre inflamación y cicatrización; 3 resultados neutros y 3 negativos.	Heterogeneidad en diseño, dosis y desenlaces. Riesgo de sesgo moderado a alto.

ARRIVE: Animal Research: Reporting of In Vivo Experiments; ECA: ensayo clínico aleatorizado; n: tamaño muestral.

Tabla 2. Estudios primarios sobre melatonina en cirugía oral y maxilofacial incluidos en la revisión, ordenados por escenario clínico y separados en estudios clínicos y preclínicos

Autor, año [ref]	Diseño	Procedimiento / modelo	Dosis y vía	Comparador	Desenlace principal y resultado	Seguim.
Estudios clínicos						
Caglar Torun & Yuceer, 2019 ⁶	ECA	Exodoncia de tercer molar mandibular (anestesia local)	Melatonina oral	Midazolam y placebo	Ambos activos redujeron la ansiedad vs placebo; midazolam con mayor ansiólisis; la melatonina preservó la función cognitiva/psicomotora.	Perioperatorio
Seet et al., 2015 ⁷	ECA	Exodoncia de 4 terceros molares (anestesia general)	Melatonina oral (premedicación)	Placebo	Reducción de dolor y ansiedad observada principalmente en mujeres.	Postop. inmediato
Mukherjee et al., 2025 ⁸	ECA doble ciego	Exodoncia de tercer molar mandibular incluido	Melatonina oral	Musicoterapia y sin intervención	Menor cortisol salival postoperatorio con melatonina.	Perioperatorio

Ruppel et al., 2025 ⁹	ECA doble ciego	Cirugía de tercer molar mandibular	Melatonina 15 mg preoperatoria, sublingual	Placebo	Sin diferencias significativas en dolor, edema ni trismo.	Postop. corto
Cobo-Vázquez et al., 2014 ¹⁰	Estudio piloto	Alvéolo post-exodoncia de tercer molar	Melatonina en gel (alveolar)	Control	Sin diferencias significativas en IL-6 ni en densidad ósea radiográfica.	Corto
Refahee et al., 2023 ¹¹	ECA	Alvéolo de tercer molar mandibular incluido	Melatonina local	Control	Mayor apertura bucal, menor inflamación, aumento de osteoprotegerina y menor dolor.	Postoperatorio
Nogueira et al., 2019 ¹²	ECA	Fracturas del complejo cigomático (perioperatorio)	Melatonina oral perioperatoria	Control	Mejor sueño preoperatorio y menor consumo intraoperatorio de opioides; mayor tiempo hasta extubación.	Perioperatorio
Nogueira et al., 2022 ¹³	ECA	Fracturas del complejo cigomático	Melatonina oral	Control	Sin diferencias significativas en cortisol, ansiedad, dolor ni analgesia de rescate.	Perioperatorio
Ashokkumar et al., 2024 ¹⁴	ECA	Fracturas del complejo cigomático-maxilar	Melatonina oral	Control	Menor dolor postoperatorio y mejor recuperación sensitiva (pruebas objetivas).	Postoperatorio
Potturi et al., 2024 ¹⁵	ECA prospectivo	RAFI de fracturas mandibulares anteriores	Melatonina oral	Control	Recuperación sensitiva nerviosa más favorable.	Postoperatorio
Hazaa et al., 2019 ¹⁷	ECA	Implantes inmediatos, zona estética	Injerto autólogo + melatonina (local)	Injerto autólogo	Mayor ganancia ósea y menor pérdida marginal radiográfica.	Meses
El-Gammal et al., 2016 ¹⁸	ECA preliminar	Implantes de carga inmediata	Melatonina local	Control	Mayor estabilidad implantaria y mejores niveles de hueso marginal.	Primeros meses
Ravi Kiran et al., 2022 ¹⁹	Ensayo clínico (CBCT)	Implantes inmediatos	Melatonina tópica	Control	Mayor ganancia ósea periimplantaria (CBCT).	Meses
Ravella et al., 2022 ²⁰	Ensayo clínico	Implantes dentales	Melatonina local	Control	Mejor estabilidad implantaria y menor pérdida ósea marginal.	Meses
Ismail et al., 2023 ²¹	ECA	Oseointegración de implantes	Melatonina en gel (local)	Fibrina rica en plaquetas; control	Mejoría de grosor gingival y densidad ósea con melatonina y con PRF; la preservación del hueso marginal fue mayor con melatonina.	6 meses
El Gendy et al., 2020 ²²	ECA doble ciego	Implante inmediato, región premolar	Melatonina (gránulos) + xenoinjerto + PRF (local)	Xenoinjerto + PRF	Tendencia favorable en densidad ósea en el grupo de estudio; ambos grupos no lograron minimizar la pérdida ósea marginal.	6 meses
Prasad et al., 2024 ²³	ECA piloto split-mouth	Implantes dentales (20 sitios)	Microesferas de melatonina (PLGA), local	Microesferas placebo	↓Malondialdehído (6,01 vs 9,08 ng/mL; p<0,05) y ↑fosfatasa alcalina a los días 30 y 90 (p<0,001).	90 días
ElSholkamy et al., 2026 ²⁵	ECA	Elevación de seno maxilar	Melatonina en gel + xenoinjerto (local)	Xenoinjerto	Mejor calidad ósea histológica (mayor proporción de hueso maduro); el grupo control mostró mayor ganancia radiográfica de altura ósea.	8 meses
Lee & Curtin, 2020 ²⁶	ECA triple ciego	Cirugía ortognática	Melatonina oral postoperatoria	Placebo	Menor dolor inicial y entumecimiento, recuperación neurosensorial más rápida; ↓H2O2 y ↑SOD/GPx/catalasa.	Postoperatorio
Estudios preclínicos (modelos animales)						
Goksu et al., 2024 ¹⁶	Experimental (modelo animal)	Lesión traumática del nervio facial	Melatonina (y acetato de glatiramer)	Control	Preservación de parámetros electrofisiológicos, menor desmielinización y mejor colágeno endoneural.	Experimental
Acikan et al., 2018 ²⁴	Experimental (modelo animal)	Osteogénesis por distracción mandibular	Melatonina sistémica	Control	Aumento de densidad mineral ósea y volumen mineralizado.	Experimental

CBCT: tomografía computarizada de haz cónico; ECA: ensayo clínico aleatorizado; GPx: glutatión peroxidasa; H2O2: peróxido de hidrógeno; IL-6: interleucina-6; PLGA: ácido poliláctico-co-glicólico; PRF: fibrina rica en plaquetas; RAFI: reducción abierta y fijación interna; SOD: superóxido dismutasa.

Ambos fármacos activos redujeron la ansiedad frente al placebo; sin embargo, el midazolam presentó mayor efecto ansiolítico. La melatonina, en cambio, mostró como principal ventaja la preservación de las funciones cognitivas y psicomotoras, aspecto relevante en procedimientos ambulatorios donde se busca una recuperación funcional rápida⁶. Esta diferencia podría relacionarse con el perfil farmacocinético de la melatonina, cuya vida media de eliminación es más corta que la del midazolam, lo que en teoría se asociaría a un menor riesgo de sedación residual; no obstante, dado que dicho desenlace no fue evaluado directamente en el estudio, esta inferencia debe interpretarse con cautela. En esta misma línea, Seet et al, analizaron la administración de melatonina en pacientes sometidos a exodoncia de los cuatro terceros molares bajo anestesia general. En este estudio, la reducción de dolor y ansiedad se observó principalmente en mujeres, lo que sugiere que la respuesta farmacológica podría estar influida por diferencias biológicas relacionadas con el sexo⁷. Aunque este hallazgo requiere confirmación en estudios diseñados específicamente para evaluar dicha variable, introduce un elemento relevante para futuras investigaciones.

El efecto de la melatonina sobre el estrés perioperatorio también ha sido explorado mediante marcadores bioquímicos. Mukherjee et al, compararon melatonina, musicoterapia y ausencia de intervención, observando una reducción del cortisol salival postoperatorio en el grupo tratado con melatonina⁸. Este resultado sugiere una posible modulación del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal. En contraste, Ruppel et al, no observaron diferencias significativas con una dosis única de melatonina sublingual en dolor, edema o trismo⁹. Estas discrepancias probablemente se relacionan con diferencias en dosis, vía de administración, momento de esta y características de los desenlaces evaluados.

Por otro lado, la aplicación local de melatonina también ha sido investigada con resultados mixtos. Cobo Vázquez et al, realizaron un estudio piloto con aplicación alveolar de melatonina en gel, sin observar diferencias significativas en los niveles de interleucina-6 ni en la densidad ósea radiográfica¹⁰. Por el contrario, Refahee et al, reportaron mejoría en la apertura bucal, menor inflamación facial, aumento de osteoprotegerina y reducción del dolor tras la aplicación local de melatonina en el alvéolo del tercer molar mandibular¹¹. En conjunto, la evidencia disponible sugiere un posible beneficio en la cirugía del tercer molar, aunque la heterogeneidad de los protocolos impide establecer una recomendación clínica uniforme.

Trauma maxilofacial y recuperación neurosensorial

El trauma maxilofacial representa un escenario de interés para el estudio de la melatonina debido a la coexistencia de dolor, inflamación, estrés perioperatorio y posible compromiso neurosensorial. En fracturas del complejo cigomático-maxilar, Nogueira et al, evaluaron la administración perioperatoria de melatonina oral. En un primer estudio, se observó mejoría del sueño preoperatorio y menor consumo intraoperatorio de opioides, aunque con prolongación del tiempo hasta la extubación segura¹². En un segundo estudio del mismo grupo, no se identificaron diferencias significativas en cortisol, ansiedad, dolor ni uso de analgésicos de rescate¹³. Esta divergencia metodológica subraya que los efectos analgésicos y ansiolíticos sutiles de la melatonina pueden verse enmascarados por la potencia de los fármacos inductores y la analgesia preventiva utilizados en la anestesia general. Esto evidencia la necesidad de diseñar ensayos con protocolos anestésicos estrictamente estandarizados para aislar el verdadero efecto del coadyuvante.

Por otro lado, Ashokkumar et al, reportaron que la administración de melatonina oral en pacientes con fracturas del complejo cigomático-maxilar se asoció con menor dolor postoperatorio y mejor recuperación sensitiva evaluada mediante pruebas clínicas objetivas¹⁴. En una línea similar, Potturi et al, observaron una recuperación sensitiva más favorable en pacientes sometidos a reducción abierta y fijación interna de fracturas mandibulares anteriores tratados con melatonina¹⁵.

Estos hallazgos son consistentes con estudios experimentales orientados a la lesión nerviosa periférica. Goksu et al, demostraron en un modelo animal de lesión traumática del nervio facial que la melatonina preservó parámetros electrofisiológicos y se asoció con menor desmielinización y mejor organización del colágeno endoneural¹⁶. La convergencia entre evidencia clínica y preclínica respalda la plausibilidad de un efecto neuroprotector, aunque aún se requieren estudios con seguimiento prolongado y mediciones neurosensoriales estandarizadas.

Implantología dental y regeneración ósea

La relación entre melatonina y metabolismo óseo ha sido ampliamente estudiada. Su acción sobre receptores MT1 y MT2 se ha vinculado con estimulación de la diferenciación osteoblástica, reducción de la actividad osteoclástica y disminución del estrés oxidativo local⁴. Estos mecanismos han sustentado su evaluación como coadyuvante en implantología dental y regeneración ósea. En implantes inmedia-

tos, diversos estudios han evaluado la aplicación tópica de melatonina en el sitio de osteotomía o en el entorno periimplantario. Hazzaa et al, comunicaron mayor ganancia ósea y menor pérdida marginal radiográfica en implantes tratados con injerto autólogo asociado a melatonina¹⁷. El Gammal et al, reportaron mayor estabilidad implantaria y mejores niveles de hueso marginal durante los primeros meses de seguimiento¹⁸. Ravi Kiran et al, observaron mayor ganancia ósea periimplantaria mediante tomografía computarizada de haz cónico¹⁹, mientras que Ravella et al, describieron mejores valores de estabilidad implantaria y menor pérdida ósea marginal en el grupo tratado con melatonina²⁰.

Otros trabajos han comparado la melatonina con biomateriales utilizados en procedimientos regenerativos. Ismail et al, observaron resultados comparables entre melatonina local y fibrina rica en plaquetas en parámetros de oseointegración²¹. El Gendy et al, evaluaron la combinación de melatonina con xenoinjerto y fibrina rica en plaquetas, reportando una tendencia favorable en densidad ósea, aunque sin diferencias claras en pérdida marginal²². Estos hallazgos sugieren que la melatonina podría actuar como coadyuvante local, pero su beneficio adicional frente a biomateriales establecidos aún no se encuentra suficientemente definido.

También se han explorado estrategias de liberación controlada. Prasad et al, utilizaron microesferas de melatonina en ácido poliláctico-co-glicólico, observando reducción de malondialdehído y aumento de fosfatasa alcalina, marcadores vinculados con menor daño oxidativo y mayor actividad osteoblástica²³. En osteogénesis por distracción mandibular, Acikan et al, reportaron en un modelo animal incremento de densidad mineral ósea y volumen mineralizado tras administración sistémica de melatonina²⁴. En elevación de seno maxilar, ElSholkamy et al, evaluaron melatonina en gel asociada a xenoinjerto, observando resultados favorables en calidad ósea histológica, aunque sin superioridad radiográfica en ganancia vertical de altura ósea frente al grupo control²⁵.

Es imperativo destacar que biológicamente la cinética de remodelado difiere drásticamente según el sustrato: mientras el injerto autólogo posee propiedades osteogénicas y osteoinductoras tempranas, el xenoinjerto actúa fundamentalmente como un andamiaje osteoconductor a largo plazo. Por ende, agruparlos asumiendo un efecto uniforme de la melatonina constituye un sesgo conceptual; su interacción a nivel celular en el microambiente de oseointegración variará sustancialmente dependiendo de la tasa de reabsorción de cada biomaterial. La

evidencia en implantología y regeneración ósea es prometedora, pero debe interpretarse con cautela. La mayoría de los estudios presenta tamaños muestrales reducidos, seguimiento limitado y desenlaces principalmente radiográficos, histomorfométricos o bioquímicos. Por lo tanto, aún no es posible establecer si estos resultados se traducen en mayor éxito implantario o estabilidad ósea a largo plazo.

Cirugía ortognática y recuperación neurosensorial

La cirugía ortognática se asocia con riesgo de alteraciones neurosensoriales, especialmente cuando involucra osteotomías mandibulares y manipulación de ramas sensitivas del nervio trigémino. Estas secuelas pueden afectar la calidad de vida y la percepción de recuperación del paciente. En este contexto, la melatonina ha sido evaluada por su potencial antioxidante, antiinflamatorio y neuroprotector. Lee y Curtin realizaron un ensayo clínico aleatorizado triple ciego en pacientes sometidos a cirugía ortognática, administrando melatonina oral durante el postoperatorio. El estudio reportó reducción del dolor subjetivo en los primeros días, menor entumecimiento durante el seguimiento y una recuperación neurosensorial objetiva más rápida²⁶. Además, el análisis bioquímico mostró una menor concentración de peróxido de hidrógeno y un aumento de enzimas antioxidantes como la superóxido dismutasa, glutatión peroxidasa y catalasa²⁶. La relevancia de este estudio radica en la asociación entre un desenlace clínico —como la recuperación sensitiva— y un correlato bioquímico compatible con la reducción del estrés oxidativo. Aunque la muestra fue limitada, el diseño triple ciego y la incorporación de mediciones objetivas aportan un gran valor metodológico. Estos resultados apoyan la necesidad de estudios adicionales orientados a confirmar el efecto de la melatonina sobre la recuperación neurosensorial posterior a la cirugía ortognática.

Evidencia secundaria y síntesis disponible

La evidencia primaria sobre melatonina ha sido integrada en revisiones sistemáticas y metaanálisis que permiten contextualizar sus aplicaciones clínicas. En el ámbito de la analgesia perioperatoria, Wang et al, reportaron que la administración de melatonina se asoció con reducción del consumo postoperatorio de opioides y mayor tiempo hasta el primer requerimiento analgésico en procedimientos quirúrgicos generales⁵. Aunque estos resultados no son específicos de cirugía bucal y maxilofacial, respaldan el interés por su uso como modulador del dolor perioperatorio.

En implantología, Gómez-Moreno et al, y Arora e Ivanovski, describieron efectos favorables de la melatonina sobre parámetros histomorfométricos de oseointegración, aunque ambos trabajos destacaron el predominio de estudios animales y limitaciones metodológicas^{27,28}. López-Valverde et al, también reportaron un efecto positivo sobre el contacto hueso-implante en implantes de titanio, señalando la escasez de ensayos clínicos de alta calidad⁴.

Respecto a la ansiedad perioperatoria, la revisión Cochrane de Madsen et al, concluyó que la melatonina puede reducir la ansiedad preoperatoria y postoperatoria, con una eficacia comparable al midazolam y sin deterioro psicomotor relevante²⁹. Por otra parte, Oh et al, comunicaron una eficacia analgésica variable, con resultados más consistentes en dolor crónico que en dolor agudo postoperatorio al considerar estudios de mayor calidad metodológica³⁰. De Oliveira et al, revisaron su uso en procedimientos dentales, observando resultados favorables en inflamación y cicatrización en la mayoría de los estudios, aunque con una heterogeneidad importante en diseños, dosis y desenlaces³¹.

En conjunto, estas revisiones respaldan la plausibilidad biológica y clínica de la melatonina como coadyuvante perioperatorio. Sin embargo, también confirman que la evidencia disponible aún no permite establecer protocolos uniformes de indicación, dosis, vía de administración o duración del tratamiento.

Limitaciones de la evidencia y perspectivas futuras

La literatura disponible adolece de limitaciones metodológicas considerables. Principalmente, existen muestras reducidas y una gran heterogeneidad en protocolos (dosis, vías de administración y tiempos)^{6-15,17-23,25,26}. Los investigadores suelen priorizar desenlaces intermedios o tempranos (dolor inicial, edema, biomarcadores, contacto hueso-implante preliminar), en desmedro de evaluaciones a largo plazo como la supervivencia de implantes o mejoras sostenidas en la calidad de vida^{14,15,17-22,25,26}.

Además, coexisten ensayos aleatorizados rigurosos junto a estudios piloto y preclínicos de cegamiento deficiente. En esta misma revisión, la síntesis narrativa y la falta de análisis estandarizados de riesgo de sesgo (RoB 2 o ARRIVE) limitan el alcance de las conclusiones. Futuros ensayos multicéntricos deben incluir protocolos de dosificación estrictos y estratificación de datos sociodemográficos (sexo, edad, comorbilidades) para delimitar el verdadero impacto clínico de la melatonina^{7,29-31}.

Finalmente, cabe señalar que la morbilidad

postoperatoria de estos procedimientos también está documentada en la población chilena: el edema y el dolor figuran entre las complicaciones más frecuentes de la cirugía de terceros molares³², y las alteraciones neurosensoriales se cuentan entre los factores que influyen en la satisfacción tras la cirugía ortognática³³. Estos antecedentes refuerzan la pertinencia de evaluar coadyuvantes seguros como la melatonina en nuestro medio.

Conclusión

La melatonina es un coadyuvante perioperatorio prometedor en cirugía oral y maxilofacial gracias a sus propiedades antioxidantes, antiinflamatorias, analgésicas, ansiolíticas y osteogénicas. La evidencia reporta beneficios iniciales en el control de ansiedad y dolor del tercer molar, recuperación neurosensorial tras trauma y osteotomías ortognáticas, y mejora temprana de la oseointegración.

No obstante, la pronunciada heterogeneidad metodológica de los estudios actuales, la diversidad de dosis empleadas y el seguimiento a corto plazo impiden la formulación de protocolos clínicos estandarizados. Mientras no se ejecuten ensayos controlados multicéntricos a largo plazo, la indicación clínica de la melatonina debe interpretarse como una estrategia terapéutica en evaluación, más que un estándar protocolar de atención.

Declaraciones éticas

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Financiación: Ninguna.

Conflictos de interés: Ninguno.

Declaración de Autoría

Carlos Ulloa Luchsinger: Conceptualización, Investigación, Metodología, Administración, Recursos, Supervisión, Visualización, Redacción - borrador original, Redacción - revisión y edición.

Manuel Concha Vera: Conceptualización, Investigación, Metodología, Administración, Recursos, Supervisión, Visualización, Redacción - borrador original, Redacción - revisión y edición.

Alan Polanco Hurtado: Conceptualización, Investigación, Metodología, Administración, Recursos, Supervisión, Visualización, Redacción - borrador original, Redacción - revisión y edición.

Bibliografía

1. Claustrat B, Leston J. Melatonin: Physiological effects in humans. *Neurochirurgie*. 2015;61(2-3):77-84. <https://doi.org/10.1016/j.neuchi.2015.03.002>
2. Reiter RJ, Mayo JC, Tan DX, Sainz RM, Alatorre-Jimenez M, Qin L. Melatonin as an antioxidant: under promises but over delivers. *J Pineal Res*. 2016;61(3):253-78. <https://doi.org/10.1111/jpi.12360>
3. Mauriz JL, Collado PS, Veneroso C, Reiter RJ, Gonzalez-Gallego J. A review of the molecular aspects of melatonin's anti-inflammatory actions: recent insights and new perspectives. *J Pineal Res*. 2013;54(1):1-14. <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2012.01014.x>
4. Lopez-Valverde N, Pardal-Pelaez B, Lopez-Valverde A, Ramirez JM. Role of Melatonin in Bone Remodeling around Titanium Dental Implants: Meta-Analysis. *Coatings*. 2021;11(3):271. <https://doi.org/10.3390/coatings11030271>
5. Wang Z, Li Y, Lin D, Ma J. Effect of Melatonin on Postoperative Pain and Perioperative Opioid Use: A Meta-analysis and Trial Sequential Analysis. *Pain Pract*. 2021;21(2):190-203. <https://doi.org/10.1111/papr.12948>
6. Caglar Torun A, Yuceer E. Should Melatonin Be Used as an Alternative Sedative and Anxiolytic Agent in Mandibular Third Molar Surgery? *J Oral Maxillofac Surg*. 2019;77(9):1790-5. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2019.02.045>
7. Seet E, Liaw CM, Tay S, Su C. Melatonin premedication versus placebo in wisdom teeth extraction: a randomised controlled trial. *Singapore Med J*. 2015;56(12):666-71. <https://doi.org/10.11622/smedj.2015186>
8. Mukherjee A, Raghu K, Kumar S, Sethupathy R, Chatterjee S. Comparison of melatonin and music therapy as a preoperative anxiolytic for patients undergoing impacted mandibular third molar extraction: a double-blind randomised controlled trial. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2025;63*(5)**:393-400. <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2025.03.009>
9. Ruppel C, Rosa HH, Cardoso RB, Rigo NM, Soto VC, Bortoluzzi MC. Preoperative 15 mg of melatonin for surgical discomfort, pain, edema and trismus in mandibular third molar surgery: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Clin Oral Investig*. 2025;29:571. <https://doi.org/10.1007/s00784-025-06649-y>
10. Cobo-Vazquez C, Fernandez-Tresguerres I, Ortega-Aranegui R, Lopez-Quiles J. Effects of local melatonin application on post-extraction sockets after third molar surgery. A pilot study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2014;19(6):e628-33. <https://doi.org/10.4317/medoral.19851>
11. Refahee SM, Aboulmagd I, Ragab R, Abdel Aziz O, Ahmed WAA, Shabaan AA. The Effect of Local Melatonin Application Following the Removal of an Impacted Mandibular Third Molar. *J Oral Maxillofac Surg*. 2023;81*(5)**:622-31. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2023.01.010>
12. Nogueira EFC, Vasconcelos RO, Correia SST, Catunda IS, Amorim JA, Vasconcelos BECE. Is There a Benefit to the Use of Melatonin in Preoperative Zygomatic Fractures? *J Oral Maxillofac Surg*. 2019;77(10):2017.e1-2017.e7. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2019.05.016>
13. Nogueira EFC, Melo VC, Catunda IS, Ferreira JCA, Carneiro SCAS, Vasconcelos BCE. Evaluation of the Effects of Exogenous Melatonin in Zygomatic Complex Fractures. *J Maxillofac Oral Surg*. 2022;21(3):923-8. <https://doi.org/10.1007/s12663-021-01568-3>
14. Ashokkumar P, Kuppusamy SK, Chinnasamy R. Effects of melatonin on postoperative pain and sensory recovery following zygomaticomaxillary complex fractures: a randomized controlled trial. *J Cranio-Maxillofac Surg*. 2024;52*(6)**:786-91. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2024.03.037>
15. Potturi A, Raj K, Reddy NVV, Rajan R, Kumar JD, Bharath YW. Analysis of Effect of Melatonin on Postoperative Sensory Nerve Recovery Following Open Reduction and Internal Fixation of Anterior Mandible Fractures: A Prospective Randomized Control Trial. *J Maxillofac Oral Surg*. 2024;23(2):356-62. <https://doi.org/10.1007/s12663-023-02108-x>
16. Goksu MR, Gumrukcu Z, Balaban E, Mercantepe T, Gokce FM. Electrophysiological and histopathological evaluation of the effectiveness of melatonin and glatiramer acetate for traumatic facial nerve injuries. *Injury*. 2024;55(10):111719. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2024.111719>
17. Hazzaa HHA, El-Kilani NS, Elsayed SAA, 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*. 2019;28(2):e637-e642. <https://doi.org/10.1111/jopr.12631>
18. 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*. 2016;42(2):119-25. <https://doi.org/10.1563/aaid-joi-D-14-00277>
19. Ravi Kiran S, Bammidi N, Kumar AK, Santosh Kumar P, Karnam Y. Evaluation of the Effect of Topical Melatonin Application on Immediately Placed Dental Implants Using Cone Beam Computed Tomography (CBCT). *Cureus*. 2022;14(5):e25233. <https://doi.org/10.7759/cureus.25233>
20. Ravella H, Rao MVR, Manthena S, Koneru S, Preethi PL, Anumolu VNSH. The Effect of Melatonin on Implant Stability and Marginal Bone Level around The Implant. *J Dent Indones*. 2022;29(2):105-12. <https://doi.org/10.14693/jdi.v29i2.1319>
21. Ismail RM, Ahmed OE, Abdel-Aziz LM. Evaluation of local delivered platelet-rich fibrin versus Melatonin gel on the osseointegration of dental implant: a randomized controlled clinical trial. *Tanta Dental Journal*. 2023;20(1):47-53. https://doi.org/10.4103/tdj.tdj_54_22
22. El Gendy AM, Mahmoud EA, El Battawy WA, Ahmed DF. Immediate implant surrounded by mixture of plasma rich fibrin, xenograft with melatonin granules vs. immediate implant surrounded by plasma rich fibrin and xenograft at premolar region. *Ain Shams Dental Journal*. 2020;23:159-64. <https://doi.org/10.21608/asdj.2020.164431>
23. Prasad G, Natarajan S, Mani UM, Sathiamurthy A. Efficacy of Polylactic-co-glycolic Acid Coated Melatonin Microspheres on Free Radical Injury

- and Osteoblastic Activity around Dental Implants: A Pilot Split-mouth Randomized Controlled Trial. *Int J Prosthodont Restor Dent*. 2024;14(4):218-24. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10019-1480>
24. 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*. 2018;32:e85. <https://doi.org/10.1590/1807-3107bor-2018.vol32.0085>
 25. ElSholkamy M, Makawi DM, ElKhateeb SM, Soliman T, Soliman RA. Clinical, radiographic and histomorphometric assessment of the effects of melatonin gel mixed with a xenograft in augmentation of the maxillary sinus: a randomized controlled clinical trial. *BMC Oral Health*. 2026;26(1). <https://doi.org/10.1186/s12903-026-08201-0>
 26. Lee TYC, Curtin JP. The effects of melatonin prophylaxis on sensory recovery and postoperative pain following orthognathic surgery: a triple-blind randomized controlled trial and biochemical analysis. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2020;49(4):446-53. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2019.07.006>
 27. Gomez-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. *Implant Dent*. 2015;24(1):25-30. <https://doi.org/10.1097/ID.0000000000000186>
 28. 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*. 2017;52(2):151-61. <https://doi.org/10.1111/jre.12386>
 29. Madsen BK, Zetner D, Moller AM, Rosenberg J. Melatonin for preoperative and postoperative anxiety in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;12(12):CD009861. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009861.pub3>
 30. Oh SN, Myung SK, Jho HJ. Analgesic Efficacy of Melatonin: A Meta-Analysis of Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trials. *J Clin Med*. 2020;9(5):1553. <https://doi.org/10.3390/jcm9051553>
 31. de Oliveira PHC, Lemos CAA, Cantiga-Silva C, Faria FD, Cintra LTA, Pellizzer EP. Melatonin as an adjunctive treatment on dental procedures: A systematic review. *Oral Dis*. 2022;28(7):1770-82. <https://doi.org/10.1111/odi.13941>