

## Editorial

## Melatonina y enfermedad cardiovascular: ¿mito o realidad?

## Melatonin and Cardiovascular Disease: Myth or Reality?

Alberto Dominguez-Rodriguez<sup>a,\*</sup>, Pedro Abreu-Gonzalez<sup>b</sup> y Russel J. Reiter<sup>c</sup><sup>a</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Universitario de Canarias, La Cuesta, La Laguna, Santa Cruz de Tenerife, Canarias, España<sup>b</sup>Departamento de Fisiología, Universidad de La Laguna, La Laguna, Santa Cruz de Tenerife, Canarias, España<sup>c</sup>Department of Cellular and Structural Biology, The University of Texas Health Science Center at San Antonio, San Antonio, Texas, Estados Unidos

Historia del artículo:

On-line el 13 de enero de 2012

Las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de mortalidad en España, y la cardiopatía isquémica es la principal causa de muerte cardiovascular. El tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST), un trastorno cardiovascular frecuente, ha cambiado considerablemente en los últimos años. El reconocimiento de que la oclusión trombótica de una arteria coronaria causa un frente de onda de lesión irreversible de las células miocárdicas que se extiende del subendocardio al subepicardio de forma dependiente del tiempo llevó a la introducción del tratamiento de reperfusión del infarto de miocardio<sup>1</sup>. Sin embargo, el restablecimiento del flujo sanguíneo en el miocardio que ha sufrido antes isquemia da lugar a la denominada lesión de isquemia-reperfusión (IR)<sup>2</sup>.

La combinación de IR causa numerosas reacciones colaterales en los tejidos, que culminan en la alteración de moléculas y orgánulos esenciales en diversas células, incluidas las que forman el endotelio coronario y el miocardio, con reclutamiento de elementos de la sangre circulante como leucocitos y plaquetas. Durante la isquemia transitoria y el periodo de reperfusión, muchas células generan productos de desecho derivados del oxígeno que son tóxicos para el corazón. De hecho, los metabolitos de oxígeno parcialmente reducidos, tanto las especies moleculares de oxígeno reactivo (ROS) como las especies moleculares de nitrógeno reactivo (RNS), son la causa de una gran parte del daño cardíaco que se produce durante la lesión de IR<sup>2</sup>.

Hay evidencia sólida de que la melatonina influye en el sistema cardiovascular. La melatonina es una indolamina multifuncional que contrarresta prácticamente todos los pasos fisiopatológicos y muestra acciones beneficiosas importantes contra la toxicidad celular inducida por ROS y RNS. Esta protección está relacionada con las potentes propiedades antioxidantes y antiinflamatorias de la melatonina<sup>3</sup>. La melatonina tiene la capacidad de eliminar tanto las ROS como las RNS, incluidas las formadas a partir del peroxinitrito, así como de bloquear factores transcripcionales que causan una inducción de citocinas proinflamatorias. La evidencia que se está acumulando indica que esta indolamina no tóxica puede ser útil como tratamiento aplicado de forma aislada

o en combinación con otras terapias para inhibir las acciones del estrés nitrooxidativo que comportan un riesgo biológico<sup>3</sup>.

## LA MELATONINA Y SU RITMO

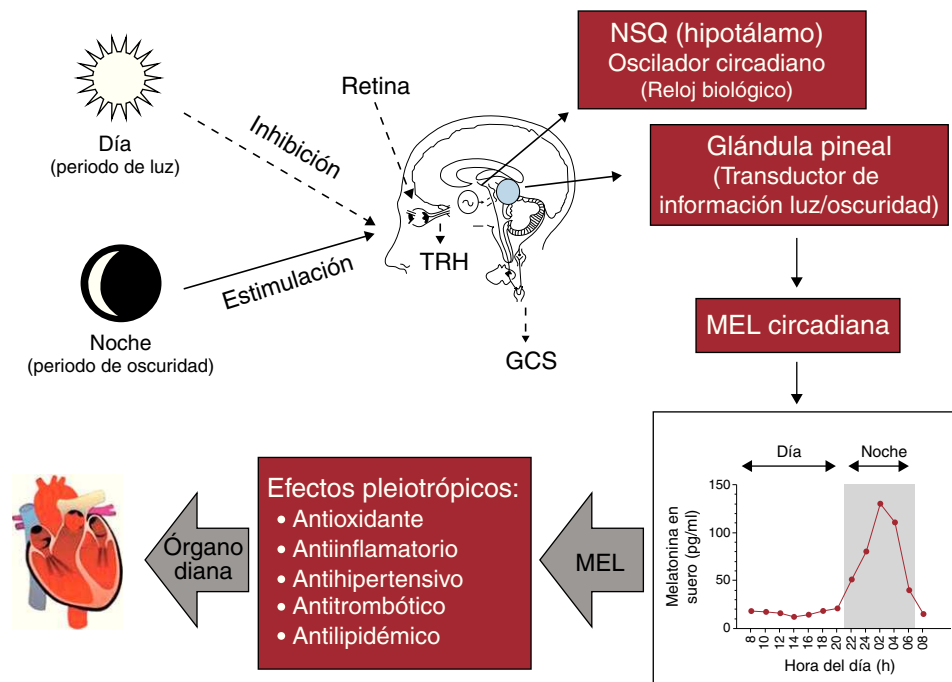
La melatonina, un producto endocrino de la glándula pineal, se forma predominantemente durante la noche. La luz tiene un efecto inhibitorio de la secreción de melatonina pineal. La liberación de melatonina está sincronizada con el ciclo de la luz diurna a través de una vía multisináptica existente entre los ojos y la glándula pineal. La luz estimula la retina para modular la actividad del núcleo supraquiasmático (NSQ), que es el reloj maestro biológico. El NSQ controla la síntesis de melatonina pineal y su liberación a través del sistema nervioso simpático periférico, en el que participan las sinapsis de la columna de células intermediolaterales del cordón torácico y su proyección hacia los ganglios cervicales superiores; las fibras simpáticas posganglionares que terminan en los pinealocitos situados en el interior de la glándula pineal. La enzima del paso limitante en la síntesis de la melatonina está regulada por la noradrenalina y se libera por las terminaciones nerviosas simpáticas a los receptores adrenérgicos  $\beta_1$  y  $\alpha_1$  de los pinealocitos. Las concentraciones de melatonina en el suero de los individuos sanos alcanzan valores de  $10^{-10}$  a  $10^{-9}$  mol/l durante la noche, mientras que durante el día los valores son muy inferiores<sup>3,4</sup>. La evidencia que se está acumulando documenta el papel crucial que desempeña la melatonina en diversos procesos fisiopatológicos cardiovasculares: esta indolamina tiene funciones antiinflamatorias, antioxidantes, antihipertensivas y posiblemente antilipémicas<sup>3</sup> (fig. 1).

La melatonina participa también en diversas respuestas fisiológicas a través de los receptores de membrana y lugares de unión nucleares. Los estudios de fijación e inmunotinción realizados en corazones de pollos han indicado la presencia de receptores de melatonina en los miocardiocitos. Posteriormente se han identificado receptores de membrana MT<sub>1</sub> y MT<sub>2</sub> en los miocardiocitos del ventrículo izquierdo del corazón humano. El papel de la melatonina en la función ventricular humana no está claro todavía. En el músculo papilar de rata aislado tiene efectos antiadrenérgicos y causa una reducción de la fuerza de las contracciones<sup>5</sup>. De igual manera, los receptores MT<sub>1</sub> y MT<sub>2</sub> están presentes en las arterias coronarias humanas de muestras patológicas y también de controles sanos. Los estudios realizados en animales indican que la melatonina tiene unos efectos dobles

\* Autor para correspondencia: Servicio de Cardiología, Hospital Universitario de Canarias, Ofra s/n, 38320 La Cuesta, La Laguna, Santa Cruz de Tenerife, Canarias, España.

Correo electrónico: [adrvdg@hotmail.com](mailto:adrvdg@hotmail.com) (A. Dominguez-Rodriguez).

Full English text available from: [www.revespcardiol.org](http://www.revespcardiol.org)



**Figura 1.** Regulación fisiológica de la melatonina por el entorno de luz/oscuridad detectado por la retina. GCS: ganglios cervicales superiores; MEL: melatonina; NSQ: núcleo supraquiasmático; TRH: tracto retinohipotalámico.

en los vasos sanguíneos, en función del tipo específico de receptor activado, de tal manera que se produce una vasoconstricción tras la activación de los receptores  $MT_1$  y una vasorelajación tras la activación de los  $MT_2$ <sup>5</sup>.

## MELATONINA Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

La aterosclerosis es una enfermedad vascular crónica en la que con frecuencia se atribuye el papel de principales factores causales a la inflamación y al estrés oxidativo. Las fases iniciales del desarrollo de la placa comportan una activación endotelial inducida por citocinas inflamatorias, lipoproteínas de baja densidad oxidadas o cambios de las fuerzas tangenciales de cizallamiento endoteliales<sup>6</sup>.

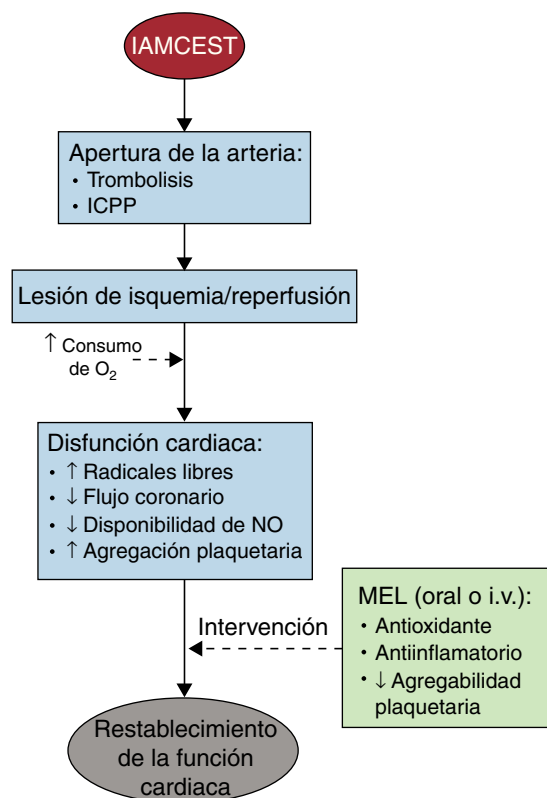
En varios estudios se ha investigado el efecto antioxidante de la melatonina en la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad. También se ha demostrado que la melatonina reduce las concentraciones plasmáticas de colesterol total, colesterol unido a las lipoproteínas de muy baja densidad y colesterol unido a las lipoproteínas de baja densidad en ratas con hipercolesterolemia<sup>7</sup>. La melatonina puede ejercer estos efectos mediante el aumento de la eliminación del colesterol endógeno. Dado su carácter lipófilo, la melatonina entra con facilidad en la fase lípida de las partículas de lipoproteínas de baja densidad e impide la peroxidación lipídica. Dominguez-Rodriguez et al<sup>8</sup> demostraron la existencia de una asociación entre los valores séricos nocturnos elevados de lipoproteínas de baja densidad oxidadas y la reducción de los de melatonina circulante en los pacientes con infarto agudo de miocardio. Estas observaciones respaldan en general la idea de que la melatonina puede reducir el colesterol total y estimular la concentración de lipoproteínas de alta densidad al tiempo que reduce la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad, cambios que generalmente tendrían un efecto protector contra la enfermedad cardiovascular<sup>7</sup>.

La administración de dosis farmacológicas de melatonina reduce la presión arterial como consecuencia de diversos

mecanismos, entre los que se encuentra un efecto hipotalámico directo, una reducción de las catecolaminas, la relajación de la pared de músculo liso y, lo que es más importante, sus propiedades antioxidantes. Hay varios trabajos que indican que la melatonina puede tener un efecto hipotensor<sup>7</sup>. Con un ensayo clínico amplio en el que se utilizara melatonina como tratamiento de la hipertensión, podría responderse a muchas preguntas importantes, como la dosis y la pauta de administración óptimas de melatonina y la selección adecuada de los pacientes para alcanzar el máximo beneficio posible con el tratamiento con esta sustancia. A juzgar por lo que indica la evidencia acumulada, la melatonina parece ser un buen fármaco candidato para el tratamiento de la hipertensión, teniendo en cuenta que el número de pacientes con hipertensión bien controlada es alarmantemente bajo en todo el mundo<sup>9</sup>.

Además, hay evidencias a favor de que el ritmo circadiano de la melatonina influye en la secreción de insulina y en el páncreas endocrino, reduce la glucemia y las cifras de  $HbA_{1c}$  y restablece los valores normales de las enzimas hepáticas en las ratas diabéticas. Aunque se sabe poco de la forma en la que la melatonina reduce la glucosa plasmática en el ser humano, los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 muestran una reducción de la concentración sérica diurna de melatonina y un aumento de los receptores de melatonina pancreáticos<sup>10</sup>. Sin embargo, no se ha aclarado el papel de la melatonina pineal para prevenir o posponer la aparición de la diabetes mellitus, ya que los estudios que muestran efectos beneficiosos de la melatonina sólo se han realizado después del inicio de sus manifestaciones clínicas. De todos modos, una reciente revisión exhaustiva ha documentado diversas acciones de la melatonina sobre la fisiología del páncreas endocrino que previsiblemente reducirían la incidencia de diabetes mellitus<sup>11</sup>.

Los pacientes con enfermedad coronaria presentan una producción baja de melatonina y sus concentraciones en la sangre se correlacionan con la gravedad de la enfermedad. Es decir, se observan reducciones mayores de la producción de melatonina en los pacientes con mayor riesgo de infarto de miocardio o muerte súbita. No está claro si las bajas concentraciones de melatonina en estos pacientes son el resultado de un «consumo» de la melatonina



**Figura 2.** Intervención de la melatonina en el restablecimiento de la función cardíaca tras un episodio de isquemia-reperusión. IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del ST; ICPP: intervención coronaria percutánea primaria; i.v.: intravenosa; MEL: melatonina; NO: óxido nítrico.

causado por la acción de eliminación de la producción elevada de radicales libres o si corresponden a una menor producción de melatonina y, por lo tanto, una menor protección contra el estrés oxidativo<sup>3,4,12</sup>.

### POSIBLE UTILIDAD DE LA MELATONINA COMO ANTIOXIDANTE DURANTE EL INFARTO DE MIOCARDIO CON ELEVACIÓN DEL ST

Hay evidencias de un efecto cardioprotector de la melatonina contra la lesión de IR (fig. 2). La melatonina reduce el tamaño del infarto/área de riesgo y la incidencia de arritmias de reperusión. Dado que la isquemia se asocia a la formación de ROS/RNS a partir del oxígeno molecular residual, es probable que el efecto cardioprotector se asocie a la capacidad de la melatonina de actuar como eliminador de radicales libres y de inducir la expresión de enzimas antioxidantes<sup>3,12</sup>.

La melatonina ejerce acciones de eliminación de radicales libres a concentraciones tanto fisiológicas como farmacológicas. No sólo la melatonina, sino también varios de sus metabolitos pueden inactivar los radicales libres y sus derivados. La melatonina estimula enzimas antioxidantes intracelulares esenciales, como las superóxido dismutasas (citósolicas y mitocondriales) y la glutatión peroxidasa. Además, induce la actividad de la (gamma)glutamyl cisteína sintetasa, con lo que estimula la producción de otro antioxidante intracelular, el glutatión. Tiene especial interés el posible papel de la melatonina como agente bioenergético que puede mejorar y mantener la función mitocondrial<sup>3,7</sup>.

La lesión de IR aumenta el oxígeno y el nitrógeno reactivos, modifica la señalización del calcio en las plaquetas y estimula su agregación<sup>2</sup>. La síntesis de melatonina no está limitada exclusivamente a la glándula pineal, sino que se produce también en otros

orígenes extrapineales, como los megacariocitos y las plaquetas<sup>13</sup>. Un estudio reciente de nuestro grupo ha documentado una relación entre el contenido intraplaquetario de melatonina y el fenómeno de falta de restablecimiento del flujo miocárdico en pacientes con IAMCEST a los que se practica una intervención coronaria percutánea primaria. Nuestros datos indican que los pacientes con falta de restablecimiento del flujo miocárdico tenían concentraciones intraplaquetarias de melatonina inferiores a las de los pacientes sin dicho fenómeno. Estos pacientes presentan más estrés oxidativo sistémico<sup>13</sup>. De igual modo, investigaciones recientes en pacientes con IAMCEST tratados con una intervención coronaria percutánea primaria han confirmado que hay relación entre concentraciones de melatonina y albúmina modificada por la isquemia, que es un marcador de la isquemia miocárdica. Estos datos apuntan a que la melatonina actúa como agente antioxidante potente y reduce la lesión miocárdica inducida por la IR<sup>14</sup>.

La evidencia científica disponible ha llevado a nuestro grupo a realizar un ensayo clínico de fase II (ClinicalTrials.gov número NCT00640094). Nuestro objetivo es demostrar inhibición de la lesión de IR tras la administración de melatonina intravenosa a pacientes con IAMCEST inmediatamente antes de la intervención coronaria percutánea primaria<sup>15</sup>. Además, otros autores están estudiando si la inyección intracoronaria de melatonina puede limitar la lesión miocárdica relacionada con la IR (ClinicalTrials.gov número NCT01172171).

La importancia de estos estudios se pone de relieve en el hecho de que la melatonina se distribuye rápidamente por todo el organismo tras la administración exógena (oral, intravenosa o subcutánea). Atraviesa todas las barreras morfofisiológicas y entra en las células cardíacas con gran facilidad. Las concentraciones intracelulares máximas de melatonina se observan en las mitocondrias. Esto es especialmente importante, puesto que estas son una localización importante de generación de radicales libres y de estrés oxidativo<sup>3,4,7</sup>.

En conclusión, la melatonina tiene obviamente diversos efectos beneficiosos en relación con la fisiopatología cardiovascular, incluidos los que produce en la hipertensión, la diabetes mellitus, la dislipemia y la lesión por IR. Dada la gravedad de estos trastornos y la toxicidad baja e infrecuente de la melatonina, están claramente justificados los ensayos clínicos con el empleo de este indol. Ante la gran cantidad de datos positivos acumulados hasta ahora, consideramos que la melatonina es un agente con el que es útil estudiar aspectos de la fisiopatología cardiovascular. A menos que los resultados de las investigaciones realizadas en animales sean completamente engañosos, parece probable que la melatonina tenga unos efectos protectores similares que sean beneficiosos para el corazón humano.

### CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

### BIBLIOGRAFÍA

- Mingo S, Goicolea J, Nombela L, Sufrate E, Blasco A, Millán I, et al. Angioplastia primaria en nuestro medio. Análisis de los retrasos hasta la reperusión, sus condicionantes y su implicación pronóstica. *Rev Esp Cardiol.* 2009;62:15–22.
- Ruiz-Meana M, García-Dorado D. Fisiopatología del daño miocárdico por isquemia-reperusión: nuevas oportunidades terapéuticas en el infarto agudo de miocardio. *Rev Esp Cardiol.* 2009;62:199–209.
- Domínguez-Rodríguez A, Abreu-González P, Sánchez-Sánchez JJ, Kaski JC, Reiter RJ. Melatonin and circadian biology in human cardiovascular disease. *J Pineal Res.* 2010;49:14–22.
- Domínguez-Rodríguez A, Abreu-González P, Reiter RJ. Clinical aspects of melatonin in the acute coronary syndrome. *Curr Vasc Pharmacol.* 2009;7:367–73.

5. Ekmekcioglu C. Melatonin receptors in humans: biological role and clinical relevance. *Biomed Pharmacother.* 2006;60:97–108.
6. Angiolillo DJ, Biasucci LM, Liuzzo G, Crea F. Bases genéticas de las arritmias malignas y las miocardiopatías. *Rev Esp Cardiol.* 2004;57:433–46.
7. Tengattini S, Reiter RJ, Tan DX, Terron MP, Rodella LF, Rezzani R. Cardiovascular diseases: protective effects of melatonin. *J Pineal Res.* 2008;44:16–25.
8. Dominguez-Rodriguez A, Abreu-Gonzalez P, Garcia-Gonzalez M, Ferrer-Hita J, Vargas M, Reiter RJ. Elevated levels of oxidized low-density lipoprotein and impaired nocturnal synthesis of melatonin in patients with myocardial infarction. *Atherosclerosis.* 2005;180:101–5.
9. Simko F, Paulis L. Melatonin as a potential antihypertensive treatment. *J Pineal Res.* 2007;42:319–22.
10. Korkmaz A, Topal T, Tan DX, Reiter RJ. Role of melatonin in metabolic regulation. *Rev Endocr Metab Disord.* 2009;10:261–70.
11. Peschke E. Melatonin, endocrine pancreas and diabetes. *J Pineal Res.* 2008;44:26–40.
12. Reiter RJ, Tan DX. Melatonin: a novel protective agent against oxidative injury of the ischemic/reperfused heart. *Cardiovasc Res.* 2003;58:10–9.
13. Dominguez-Rodriguez A, Abreu-Gonzalez P, Jimenez-Sosa A, Avanzas P, Bosa-Ojeda F, Kaski JC. Usefulness of intraplatelet melatonin levels to predict angiographic no-reflow after primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2010;106:1540–4.
14. Dominguez-Rodriguez A, Abreu-Gonzalez P, Garcia-Gonzalez MJ, Samimi-Fard S, Reiter RJ, Kaski JC. Association of ischemia-modified albumin and melatonin in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Atherosclerosis.* 2008;199:73–8.
15. Dominguez-Rodriguez A, Abreu-Gonzalez P, Garcia-Gonzalez MJ, Kaski JC, Reiter RJ, Jimenez-Sosa A. A unicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study of melatonin as an adjunct in patients with acute myocardial infarction undergoing primary angioplasty –The Melatonin Adjunct in the acute myocardial infarction treated with Angioplasty (MARIA) trial: study design and rationale. *Contemp Clin Trials.* 2007;28:532–9.





**BIOMED**



**unidix**

# Especialistas en cirugía cardiovascular

**desde 1977 al cuidado de tu salud**



**91 803 28 02**



**info@biomed.es**