

- Ministerio de Sanidad. Gobierno de España. Actualización n.º 115. Enfermedad por el coronavirus (COVID-19). 24.05.2020. Situación en España. Disponible en: [https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/Actualizacion\\_115\\_COVID-19.pdf](https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/Actualizacion_115_COVID-19.pdf). Consultado 2 Jun 2020.
- Reiter RJ, Ma Q, Sharma R. Melatonin in Mitochondria: Mitigating Clear and Present Dangers. *Physiology (Bethesda)*. 2020;35:86–95.
- Opie LH, Lecour S. Melatonin has multiorgan effects. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2016;2:258–265.
- Reiter RJ, Sharma R, Ma Q, Domínguez-Rodríguez A, Marik PE, Abreu-González P. Melatonin Inhibits COVID-19-induced Cytokine Storm by Reversing Aerobic Glycolysis in Immune Cells: A Mechanistic Analysis. *Med Drug Discov*. 2020;6:100044.
- Reiter RJ, Abreu-González P, Marik PE, Domínguez-Rodríguez A. Therapeutic algorithm for the use of melatonin in patients with COVID-19. *Front Med*. 2020;7:226.

- Chen WH, Kozlovsky BF, Effros RB, Grubeck-Loebenstien B, Edelman R, Szein MB. Vaccination in the elderly: an immunological perspective. *Trends Immunol*. 2009;30:351–359.
- Shneider A, Kudriavtsev A, Vakhrusheva A. Can melatonin reduce the severity of COVID-19 pandemic? *Int Rev Immunol*. 2020. <http://dx.doi.org/10.1080/08830185.2020.1756284>.

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2020.06.006>  
0300-8932/

© 2020 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Melatonina, coronavirus, enfermedad cardiovascular y emergencia geriátrica: ¡usemos todo lo que tenemos!



### Melatonin, coronavirus, cardiovascular disease, and the geriatric emergency: let's use everything we have! Response

#### Sr. Editor:

Hemos leído con interés la carta al editor en la que Domínguez-Rodríguez et al. plantean la posible utilidad del tratamiento con melatonina para pacientes mayores con COVID-19 en relación con la publicación de nuestro artículo<sup>1</sup>. Los autores proponen que la melatonina podría prevenir o reducir la gravedad de la infección más acusada entre los más ancianos<sup>2</sup>, dada su actividad antiinflamatoria y antioxidante, reduciría la tormenta proinflamatoria de citocinas y neutralizaría la producción de radicales libres, lo que preservaría la integridad celular y evitaría el daño pulmonar<sup>3</sup>. La concentración de melatonina es significativamente más baja con el envejecimiento, y se han relacionado con el desarrollo de procesos inflamatorios crónicos, incluidas algunas enfermedades cardiovasculares, por lo que su aplicación al paciente mayor podría ser especialmente relevante. Su suplementación exógena se ha demostrado segura, con pocos efectos adversos, que se reducen al administrarla de acuerdo con el ritmo circadiano de su producción<sup>3</sup>. Sin embargo, los datos sobre su beneficio clínico en diversas situaciones son escasos y sin evidencia sobre su impacto en variables pronósticas sólidas<sup>4</sup>.

Coincidimos con los autores en la necesidad de diseñar e implementar con agilidad y eficacia nuevos tratamientos en este contexto de pandemia. Sin embargo, no debemos perder la perspectiva de una evaluación reglada de cualquiera de esos posibles tratamientos. La plausibilidad fisiopatológica y los datos disponibles experimentales y clínicos son alentadores para

plantear estudios que valoren la posible eficacia de la melatonina en la COVID-19, pero no son suficientes para justificar su uso clínico de manera sistemática como proponen los autores. En nuestra opinión, la ética reside en asegurar que los tratamientos que administramos a nuestros pacientes tienen una evidencia suficiente y rigurosa, también en tiempos de emergencia.

Sergio García-Blas<sup>a</sup>, Pablo Díez-Villanueva<sup>b</sup>,  
Francisco Tarazona-Santabalbina<sup>c</sup> y Clara Bonanad<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia, España

<sup>b</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Universitario La Princesa, Madrid, España

<sup>c</sup>Servicio de Geriátrica, Hospital de la Ribera, Alzira, Valencia, España

\* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: [clarabonanad@gmail.com](mailto:clarabonanad@gmail.com) (C. Bonanad).

On-line el 19 de junio de 2020

#### BIBLIOGRAFÍA

- Bonanad C, García-Blas S, Tarazona-Santabalbina FJ, et al. Coronavirus: la emergencia geriátrica de 2020. Documento conjunto de la Sección de Geriátrica de la Sociedad Española de Cardiología y la Sociedad Española de Geriátrica y Gerontología. *Rev Esp Cardiol*. 2020;73:569–576.
- Bonanad C, García-Blas S, Tarazona-Santabalbina F, et al. The effect of age on mortality in patients with Covid-19: a meta-analysis with 611,583 subjects. *J Am Med Dir Assoc*. 2020. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jamda.2020.05.045>.
- Reiter RJ, Sharma R, Ma Q, Domínguez-Rodríguez A, Marik PE, Abreu-González P. Melatonin inhibits COVID-19-induced cytokine storm by reversing aerobic glycolysis in immune cells: a mechanistic analysis. *Med Drug Discov*. 2020;6:100044.
- Zhang R, Wang X, Ni L, et al. COVID-19: Melatonin as a potential adjuvant treatment. *Life Sci*. 2020;250:117583.

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2020.06.019>  
0300-8932/

© 2020 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2020.06.006>,

## ¿Hay un nuevo fármaco disponible para el control de la frecuencia cardíaca de pacientes con fibrilación auricular permanente?



### Do we have a new drug for heart rate control in patients with permanent atrial fibrillation?

#### Sr. Editor:

Hemos leído con gran interés el artículo de Fontenla et al.<sup>1</sup> en el que se describe el diseño del proyecto BRAKE-AF que analizará la eficacia y la seguridad de la ivabradina para el control de la frecuencia de pacientes con fibrilación auricular permanente.

La ivabradina tiene demostrado un efecto beneficioso en pacientes con cardiopatía isquémica y en pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección reducida<sup>2</sup>. Es un fármaco con un buen perfil de seguridad, ya que, gracias a su efecto selectivo en la corriente If, no afecta a la contractilidad cardíaca ni la presión

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2019.06.006>

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2020.08.004>,

arterial. Hasta hace poco se consideraba que su efecto cronotrópico negativo era el resultado de su acción selectiva en el nódulo sinusal, por lo que se consideraba que era un fármaco no indicado para el control de la frecuencia cardiaca de los pacientes con fibrilación auricular. Sin embargo, estudios recientes han abierto la hipótesis de que la ivabradina enlentece la conducción auriculoventricular (AV) y podría tener un efecto beneficioso en dicho contexto<sup>3</sup>. El estudio propuesto por Fontenla et al.<sup>1</sup> se sustenta en la plausibilidad biológica (existen corrientes If en el nódulo AV), estudios experimentales en animales<sup>4</sup> y pequeños ensayos en humanos<sup>5</sup>.

El proyecto BRAKE-AF abre nuevas expectativas si se tiene en cuenta que el arsenal terapéutico disponible para el control de la frecuencia de los pacientes con fibrilación auricular permanente es escaso e insuficiente en un porcentaje no despreciable de pacientes. De hecho, los bloqueadores beta, que son los fármacos más efectivos en este contexto, no logran un control adecuado de la frecuencia cardiaca en el 30% de los casos<sup>6</sup>. Por otro lado, los antagonistas de los canales del calcio están contraindicados en presencia de disfunción ventricular grave y la digoxina, además de tener un margen terapéutico estrecho, se ha asociado con un exceso de mortalidad<sup>7</sup>. Por ello, hay un grupo de pacientes que se ve abocado al implante de un marcapasos y ablación del nódulo AV para lograr un adecuado control de la frecuencia cardiaca<sup>8</sup>. La inclusión de nuevos fármacos con efecto cronotrópico negativo podría aumentar las posibilidades terapéuticas para minimizar el tratamiento invasivo.

El proyecto muestra solidez al apoyarse en 2 brazos diferenciales: uno experimental, en el que analizará el efecto del fármaco en el potencial de acción del nódulo AV, y un ensayo clínico de no inferioridad. El diseño del ensayo clínico, en el que se compara la eficacia de la digoxina frente a ivabradina, parece lógico teniendo en cuenta que la digoxina logra un peor control de la frecuencia cardiaca que los bloqueadores beta o los antagonistas de los canales de calcio. Como limitaciones del ensayo, cabe resaltar la falta de enmascaramiento, plenamente justificada teniendo en cuenta los efectos de la digoxina en el electrocardiograma de superficie y el hecho de que se incluya a pacientes con y sin disfunción ventricular. Se podría pensar que la ivabradina pueda tener un efecto diferente en el grupo de pacientes con disfunción ventricular, por lo que, en función de los resultados del presente ensayo, podría plantearse un segundo estudio en este subgrupo.

Quedamos a la espera de la publicación de los resultados del proyecto BRAKE-AF para conocer las posibilidades terapéuticas de la ivabradina en este contexto.

Nuria Rivas-Gándara<sup>a,b,c,d,\*</sup> y Jaume Francisco-Pascual<sup>a,b,c,d</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Arritmias, Servicio Cardiología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España

<sup>b</sup>Departament de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

<sup>c</sup>Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), Barcelona, España

<sup>d</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), España

\* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: [nrivas@vhebron.net](mailto:nrivas@vhebron.net) (N. Rivas-Gándara).

On-line el 9 de agosto de 2020

## BIBLIOGRAFÍA

- Fontenla A, Lopez-Gil M, Tamargo-Menendez J, et al. Ivabradine for chronic heart rate control in persistent atrial fibrillation Design of the BRAKE-AF project. *Rev Esp Cardiol.* 2020;73:368–375.
- Hidalgo F, Carrasco F, Castillo JC, et al. Effect of early treatment with ivabradine plus beta-blockers on long-term outcomes in patients hospitalized with systolic heart failure. *Rev Esp Cardiol.* 2018;71:1086–1088.
- Giuseppe C, Chiara F, Giuseppe R, et al. Addition of ivabradine to betablockers in patients with atrial fibrillation: Effects on heart rate and exercise tolerance. *Int J Cardiol.* 2016;202:73–74.
- Verrier RL, Bonatti R, Silva AFG, et al. If inhibition in the atrioventricular node by ivabradine causes rate-dependent slowing of conduction and reduces ventricular rate during atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2014;11:2288–2296.
- Wongcharoen W, Ruttanaphol A, Gunaparn S, et al. Ivabradine reduced ventricular rate in patients with non-paroxysmal atrial fibrillation. *Int J Cardiol.* 2016;224:252–255.
- Olshansky B, Rosenfeld LE, Warner AL, et al. The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study: approaches to control rate in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:1201–1208.
- Turakhia MP, Santangeli P, Winkelmayer WC, et al. Increased mortality associated with digoxin in contemporary patients with atrial fibrillation: findings from the TREAT-AF study. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64:660–668.
- Ibáñez-Criado J, Quesada A, Cózar R, et al. Registro Español de Ablación con Catéter XVIII Informe Oficial de la Sección de Electrofisiología y Arritmias de la Sociedad Española de Cardiología (2018). *Rev Esp Cardiol.* 2019;72:1031–1042.

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2020.07.002>

0300-8932/

© 2020 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## ¿Hay un nuevo fármaco disponible para el control de la frecuencia cardiaca de pacientes con fibrilación auricular permanente? Respuesta



### Do we have a new drug for heart rate control in patients with permanent atrial fibrillation? Response

Sr. Editor:

Agradecemos a los Dres. Rivas-Gándara y Francisco-Pascual el interés mostrado en el proyecto BRAKE-AF<sup>1</sup>.

En efecto, tenemos indicios para creer que la ivabradina podría ser efectiva para controlar la frecuencia en fibrilación auricular (FA) permanente. Tras publicar su eficacia en un paciente con FA mal controlada<sup>2</sup>, entendimos que para «convertir en realidad» esta hipótesis era necesario desarrollar un ensayo clínico<sup>3</sup>.

Aunque la FA permanente sea la forma de FA más prevalente en la población, es sorprendente que no se hayan desarrollado nuevos fármacos para el control de la frecuencia cardiaca en los últimos 30 años. El desarrollo industrial de fármacos antiarrítmicos es cada vez más escaso, probablemente porque conlleva inversiones de riesgo o poco rentables, lo que obliga a los clínicos a evaluar el efecto antiarrítmico de fármacos comercializados con otra indicación, como es el caso de la ranolazina<sup>4</sup>. En este sentido, es importante destacar que el BRAKE-AF se desarrolla únicamente con financiación pública y gracias al esfuerzo desinteresado de investigadores independientes: cardiólogos de varios hospitales y farmacólogos de la Universidad Complutense de Madrid.

Actualmente nuestro ensayo se encuentra en fase de reclutamiento, y soporta las dificultades inherentes a cualquier ensayo clínico sumadas al impacto por el reciente brote de COVID-19. Al igual que Rivas-Gándara y otros autores<sup>5</sup>, esperamos que el BRAKE-AF conteste en el futuro a la pregunta sobre si se dispone de un nuevo fármaco para el control de frecuencia cardiaca en FA. Si la respuesta es afirmativa, la siguiente cuestión será: «¿la ivabradina

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2020.07.002>,