

Lesión por isquemia-reperfusión y melatonina

Sr. Editor:

Hemos leído con gran interés el artículo recientemente publicado por Ruiz-Meana et al¹ sobre la fisiopatología del daño miocárdico por isquemia-reperfusión y sus nuevas oportunidades terapéuticas en el infarto agudo de miocardio (IAM). Los autores deberían ser congratulados por su puesta al día. Sin embargo, quisiéramos hacer hincapié de que hay datos mecanísticos experimentales que establecen una relación causa-efecto entre la producción de radicales libres del oxígeno y su papel fisiopatológico como posible diana terapéutica en el IAM.

Al restaurar el flujo sanguíneo en corazones isquémicos, se producen radicales libres derivados del oxígeno tales como el anión superóxido, los radicales hidroxilos y el peróxido de hidrógeno, que pueden dañar las membranas celulares². Los tres principales mecanismos de daño por radicales libres son la peroxidación de lípidos, la oxidación de las proteínas y la rotura-alteración del ADN. Los radicales superóxido pueden generar radicales hidroxilo por dos vías. Una de ellas involucra la participación del óxido nítrico por la formación de un compuesto denominado peroxinitrito, compuesto tóxico, inestable y altamente reactivo que causa peroxidación de lípidos y daño miocárdico².

La melatonina es una indolamina producida principalmente y con ritmo circadiano por la glándula pineal. Regula diversas funciones fisiológicas y neuroendocrinas, a través de receptores específicos o de forma directa en orgánulos subcelulares. Inicialmente se describieron sus acciones en relación con el eje neuroendocrino-reproductivo³. No obstante, numerosas observaciones realizadas posteriormente han puesto en evidencia sus múltiples funciones inmunomoduladoras, tanto en la vertiente celular como en la humoral, y su actividad antioxidante⁴.

Diversos estudios clínicos realizados en humanos han revelado una relación entre concentración sérica de melatonina y enfermedad arterial coronaria⁴. La observación de que pacientes con enfermedad coronaria tienen concentraciones nocturnas de melatonina reducidas y que su concentración en pacientes con IAM es menor que en los sujetos controles indica que esta disminución nocturna de la melatonina se debería, al menos en parte, a sus efectos antioxidantes, concretamente a su capacidad para actuar como recolector de radicales libres generados en las primeras horas del IAM⁵. No obstante, hasta el momento se desconoce si este hallazgo es causa, efecto o incluso una característica

relacionada con una función cardiovascular deteriorada⁴. Se han descrito dos posibles mecanismos que podrían explicar los efectos antioxidantes de la melatonina en los pacientes con IAM: *a*) por acción directa como recolector de radicales libres, desintoxicando especies reactivas de oxígeno y nitrógeno por vías no enzimáticas, de lo que resultaría la formación de otro potente antioxidante: N₁-acetil-N₂-formil-5-metoxiquinuramina, y *b*) mediante un mecanismo de acción indirecta por la estimulación de varias enzimas antioxidantes y la estabilización de la fluidez de las membranas⁶.

La melatonina, por sus propiedades antioxidantes y antiinflamatorias, ha mostrado resultados beneficiosos, con un efecto protector significativo en varios modelos experimentales de daño por reperfusión⁴. Los resultados experimentales han aportado evidencias sólidas para considerar la melatonina como uno de los componentes esenciales del sistema de defensa antioxidante de los organismos⁴. Esta evidencia científica disponible ha llevado a nuestro grupo a realizar un ensayo clínico en fase II para demostrar la inhibición del daño por reperfusión administrando melatonina inmediatamente antes de la intervención coronaria percutánea en pacientes con IAM⁷. La melatonina es una molécula endógena, de escasos efectos secundarios y de bajo coste económico. Su naturaleza lipofílica le permite atravesar con extrema facilidad las membranas celulares y acceder a los compartimentos celulares en los que se originan radicales libres derivados del oxígeno.

Alberto Domínguez Rodríguez^a y Pedro Abreu González^b

^aServicio de Cardiología. Hospital Universitario de Canarias. La Laguna. Santa Cruz. España.

^bDepartamento de Fisiología. Universidad de La Laguna. La Laguna. Santa Cruz. España.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ruiz-Meana M, García-Dorado D. Fisiopatología del daño miocárdico por isquemia-reperfusión: nuevas oportunidades terapéuticas en el infarto agudo de miocardio. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62:199-209.
2. Férrez Santander SM, Márquez MF, Peña Duque MA, Ocaranza Sánchez R, De la Peña Almaguer E, Eid Lidt G. Daño miocárdico por reperfusión. *Res Esp Cardiol*. 2004;57 Supl 1:9-21.
3. Reiter RJ. Pineal melatonin: cell biology of its synthesis and of its physiological interactions. *Endocr Rev*. 1991;12:151-80.
4. Reiter RJ, Tan DX. Melatonin: a novel protective agent against oxidative injury of the ischemic/reperfused heart. *Cardiovasc Res*. 2003;58:10-9.
5. Domínguez-Rodríguez A, Abreu-González P, García M, Sánchez J, Marrero F, Armas-Trujillo D. Decreased nocturnal melatonin levels during acute myocardial infarction. *J Pinel Res*. 2002;33:248-52.
6. Reiter RJ, Tan DX, Manchester LC, Qi W. Biochemical reactivity of melatonin with reactive oxygen and nitrogen species: a review of the evidence. *Cell Biochem Biophys*. 2001;34:237-56.
7. Domínguez-Rodríguez A, Abreu-González P, García-González MJ, Kaski JC, Reiter RJ, Jiménez-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.

Respuesta

Sr. Editor:

Apreciamos mucho el interés de los Dres. Domínguez y Abreu en nuestro artículo sobre la fisiopatología de la reperfusión miocárdica¹. En su carta, los autores describen los posibles efectos cardioprotectores de la melatonina, un enfoque terapéutico que no se menciona en nuestro artículo. La razón de ello no es otra que la imposibilidad de condensar en un espacio limitado todos los tratamientos cardioprotectores que se han mostrado eficaces en modelos experimentales; tan sólo hemos incluido aquellos en los que la experiencia es más sólida o se conoce mejor el mecanismo cardioprotector. Reconocemos, sin embargo, que la melatonina ofrece un interés especial por ser una molécula endógena que puede ser utilizada en humanos y probablemente sea segura. En cuanto a su mecanismo de acción, creemos que no está completamente aclarado. Domínguez y Abreu lo atribuyen en su carta a sus propiedades antioxidantes y antiinflamatorias. Sobre este punto nos gustaría hacer dos comentarios. En primer lugar, pensamos que el efecto protector más importante esperable de la prevención del daño por radicales libres es la prevención de la transición de permeabilidad mitocondrial^{1,2}. Algunos estudios indican que éste puede ser el caso de la melatonina³. Por otra parte, datos recientes apuntan a que los efectos cardioprotectores de la melatonina pueden estar mediados por receptores y depender de la vía del guanosinmonofosfato cíclico, una vía de señalización que se ha demostrado muy importante en distintas estrategias cardioprotectoras^{4,5}. Deseamos que el estudio en fase II que realizan Domínguez y Abreu se complete con éxito y esperamos con mucho interés sus resultados.

Marisol Ruiz-Meana y David García-Dorado

Laboratorio de Cardiología Experimental. Área del Corazón. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona. España.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ruiz-Meana M, García-Dorado D. Fisiopatología del daño miocárdico por isquemia-reperfusión: nuevas oportunidades

- terapéuticas en el infarto agudo de miocardio. *Rev Esp Cardiol.* 2009;62:199-209.
2. Ruiz-Meana M, Abellán A, Miró-Casas E, García-Dorado D. Opening of mitochondrial permeability transition pore induces hypercontracture in Ca^{2+} overloaded cardiac myocytes. *Basic Res Cardiol.* 2007;102:542-52.
 3. Jou MJ, Peng TI, Reiter RJ, Jou SB, Wu HY, Wen ST. Visualization of the antioxidative effects of melatonin at the mitochondrial level during oxidative stress-induced apoptosis of rat brain astrocytes. *J Pineal Res.* 2004;37:55-70.
 4. García-Dorado D, Agulló L, Sartorio CL, Ruiz-Meana M. Myocardial protection against reperfusion injury: The cGMP pathway. *Thromb Haemost.* 2009;101:635-42.
 5. Genade S, Genis A, Ytrehus K, Huisamen B, Lochner AJ. Melatonin receptor-mediated protection against myocardial ischaemia/reperfusion injury: role of its anti-adrenergic actions. *Pineal Res.* 2008;45:449-58.
-