

## Cartas al Editor

### 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!

#### Sr. Editor:

Hemos leído con interés el documento adjunto de la Sección de Cardiología Geriátrica de la Sociedad Española de Cardiología relativo a la emergencia geriátrica y la enfermedad coronavírica de 2019 (COVID-19)<sup>1</sup>. Según los datos publicados por el Ministerio de Sanidad de España, hasta el 24 de mayo de 2020 se habían diagnosticado en el país 235.772 casos confirmados de COVID-19, y el 86% de los fallecidos eran personas de más de 70 años<sup>2</sup>. Quisiéramos señalar algunos puntos importantes acerca de la melatonina, los pacientes ancianos y la COVID-19.

Algunas revisiones excelentes han señalado que la melatonina tiene efectos beneficiosos significativos contra la lesión por isquemia-reperusión, la lesión por hipoxia miocárdica intermitente crónica, la hipertensión pulmonar, la hipertensión, las valvulopatías, las enfermedades vasculares y el metabolismo lipídico<sup>3,4</sup>. La melatonina se sintetiza a partir del triptófano en la glándula pineal y en la mayor parte de los órganos del cuerpo, ya que su producción está asociada con las mitocondrias. Es de destacar que las altas concentraciones de melatonina desempeñan un papel favorable por lo que respecta a la salud y el envejecimiento<sup>3</sup>. La melatonina, un producto cronobiótico bien conocido, es también un prometedor fármaco adyuvante para las infecciones víricas, debido a sus propiedades antiinflamatorias, antiapoptóticas e inmunomoduladoras y sus potentes acciones antioxidantes. La melatonina se une a los receptores M1 y M2 que pueden observarse en las retinas y el cerebro, así como en el corazón, el intestino, los linfocitos y el hígado<sup>3</sup>.

Las concentraciones de melatonina cambian a lo largo de la vida de un individuo. La concentración nocturna de melatonina más alta es la de los niños pequeños, con aproximadamente 325 pg/ml, y luego disminuyen gradualmente con el avance de la edad. Por ejemplo, las concentraciones son de entre 50 y 55 pg/ml entre los 15 y los 50 años; aproximadamente 27 pg/ml entre los 50 y los 70, y alrededor de 15 pg/ml después de los 70 años<sup>3</sup>. La infección de la COVID-19 ataca la vía de síntesis de la melatonina, con lo que da lugar a una reducción de las concentraciones de esta en un momento en el que la melatonina es más necesaria que nunca. Esto conduce a menudo a respuestas inmunitarias alteradas, y específicamente a la hiperreactividad de la respuesta de inmunidad innata. La respuesta inmunitaria innata descontrolada fomenta una reacción inflamatoria masiva y causa un daño tisular irreversible y muerte<sup>5,6</sup>. Nuestro grupo ha publicado recientemente una revisión sobre cómo diversas comorbilidades (diabetes mellitus, hipertensión, obesidad y enfermedad cardiovascular) pueden afectar a la vía melatoninérgica y su relación con la COVID-19. Además, se propone una dosis de melatonina para el tratamiento y para un uso profiláctico<sup>6</sup>.

Cuando se desarrolle una vacuna, es posible que no sea igual de efectiva en las personas ancianas. En la literatura científica, se ha descrito una respuesta inmunitaria a las vacunas limitada en las

personas de edad avanzada, debido a la inmunosenescencia<sup>7</sup>. Por consiguiente, hay una urgente necesidad de un tratamiento adyuvante para potenciar la eficacia de las vacunas en los ancianos en el marco de la crisis de la COVID-19, y la melatonina es un candidato apropiado para ello<sup>6</sup>. La melatonina es un producto barato y cuya producción es ampliable. Tiene un periodo de conservación prolongado y el modo de transporte más sencillo posible y puede administrarse por vía oral en zonas remotas.

En circunstancias normales, la conclusión de esta carta al Editor sería iniciar estudios clínicos prospectivos de profilaxis en los ancianos, dividiendo a los pacientes en 2 grupos de casos y controles, de tal manera que los de un grupo recibieran la asistencia estándar sola y los del otro, la asistencia estándar complementada con melatonina. Supóngase que se lleva a cabo exactamente este tipo de estudio y finalmente se llega a la conclusión de que la melatonina reduce las tasas de hospitalización y la incidencia de complicaciones irreversibles tras la infección. En la actual crisis de la COVID-19, existe un problema ético grave para aplicar este enfoque, que por lo demás es correcto. Dado que se sabe que la melatonina es un producto de venta sin receta, de fácil acceso, barato y seguro<sup>8</sup>, ¿cómo podemos justificar que no se use en millones de personas de modo que estas no se beneficien de ello en este periodo en que nos afecta una crisis mortífera? Por lo tanto, proponemos informar de inmediato a médicos, enfermeras, profesionales de la salud y población general, sobre los posibles beneficios de la melatonina para los pacientes con COVID-19.

#### Agradecimientos

Esta investigación fue financiada por la Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC) (PIFUN11/18).

Alberto Domínguez-Rodríguez<sup>a,b,c,\*</sup>, Russel J. Reiter<sup>d</sup>, Pedro Abreu-González<sup>e</sup> y Paul E. Marik<sup>f</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Cardiología, Hospital Universitario de Canarias San Cristóbal de La Laguna, Santa Cruz de Tenerife, España

<sup>b</sup>Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Europea de Canarias, La Orotava, Santa Cruz de Tenerife, España

<sup>c</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red Enfermedades Cardiovasculares, CIBERCV, Madrid, España

<sup>d</sup>Department of Cell Systems and Anatomy, UT Health San Antonio, San Antonio, Texas, Estados Unidos

<sup>e</sup>Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad de La Laguna, San Cristóbal de La Laguna, Santa Cruz de Tenerife, España

<sup>f</sup>Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Eastern Virginia Medical School, Norfolk, Virginia, Estados Unidos

\* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: [adrvdg@hotmail.com](mailto:adrvdg@hotmail.com)

(A. Domínguez-Rodríguez).

On-line el 3 de julio de 2020

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Bonanad C, García-Blas S, Tarazona-Santabalbina FJ, et al. Coronavirus: la emergencia geriátrica de 2020. Documento conjunto de la Sección de Cardiología Geriátrica de la Sociedad Española de Cardiología y la Sociedad Española de Geriatría y Gerontología. *Rev Esp Cardiol*. 2020;73:569-576.

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2020.03.027>

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2020.06.019>,

- 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-Gonzalez 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-Gonzalez 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!



Respuesta

### 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 Cardiología 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-Gonzalez 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>,