

## Expertos Invitados

(<http://www.siicsalud.com/main/expinv.htm>)

Las normas de divulgación biomédica acotan las posibilidades de comunicación de los investigadores o los someten a rígidos esquemas editoriales que, en oportunidades, limitan la redacción y, en consecuencia, la posterior comprensión de los lectores. SIIC invita a renombrados médicos del mundo para que relaten sus investigaciones de manera didáctica y amena.

Las estrictas supervisiones científicas y literarias a que son sometidos los Artículos originales aseguran documentos de calidad, en temas de importancia estratégica.

Las imágenes que acompañan los títulos son publicadas por solicitud expresa de los autores o de las instituciones participantes en los estudios.

### 1 - La Melatonina en los Síndromes Coronarios Agudos



Alberto Domínguez Rodríguez, Columnista Experto de SIIC

**Función que desempeña:** Médico Adjunto. Unidad de Cuidados Intensivos Cardiológicos, Hospital Universitario de Canarias, Tenerife, España

**Otro trabajo de su autoría:** Domínguez Rodríguez A, García González M, Abreu González P, Ferrer J, Kaski JC. Relation of nocturnal melatonin levels to C-reactive protein concentration in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *American Journal of Cardiology* 97(97):10-12, 2006.

**Página del autor:** [www.siicsalud.com/dato/dat050/06o19000a.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat050/06o19000a.htm)



El artículo amplio escrito por el autor para SIIC En Internet: se edita en: [www.siicsalud.com/dato/dat050/06o19000.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat050/06o19000.htm)

#### Abstract

*In the acute myocardial infarction (AMI), the break or erosion of atherosclerotic plaque and the formation of occlusive intracoronary clot are central anatomical events in its same one genesis. The myocardial ischemia produces ultra-structural injuries in the myocardium and in the vascular microcirculation. Therefore, it is a fundamental aim in the treatment of the AMI to obtain, as quick as possible, the permeability and the reestablishment of the coronary flow, but also the reperfusion of the myocardial distal tissue in the zones threatened by the thrombotic occlusion of the artery related to the infarction. It has put in evidence, in clinical studies carried out in human beings, the existence of a relation among the serum levels of melatonin and the presence of arterial coronary disease. The observation of those patients who have this affection, have shown night levels of melatonin reduced, and of that his nocturnal concentration in patients with AMI was minor in comparison to fastened controls. It has suggested that in patients with arterial coronary disease, the nocturnal melatonin levels are significantly limited. Nevertheless, it is to explain, if such a drop is cause or consequence of the disease. Also, it has been described about yours actions, that the melatonin might have a protective effect front to the cellular injuries induced by the free radicals, and it avoids the injuries provoked by the reperfusion in tissues previous ischemia. The present review checks the physiological bases of the hormone melatonin in the acute coronary syndromes.*

#### Resumen

En el infarto agudo de miocardio, la ruptura o erosión de la placa aterosclerótica y la formación de un trombo intracoronario oclusivo son los acontecimientos anatomopatológicos centrales. La isquemia miocárdica a la que estos fenómenos dan lugar provoca lesiones ultraestructurales, en el miocardio y en la microcirculación coronaria, que aparecen de forma temprana. Por lo tanto, es un objetivo fundamental, en el tratamiento del infarto agudo de miocardio, conseguir de forma lo más pronto posible no sólo la permeabilidad y el restablecimiento del flujo coronario, sino también la reperusión del tejido miocárdico distal en las zonas amenazadas por la oclusión trombótica de la arteria relacionada con el infarto. Se ha puesto en evidencia, en estudios clínicos realizados en humanos, la existencia de una relación entre los niveles séricos de la hormona circadiana melatonina y la presencia de enfermedad coronaria. En estudios recientes, se observó que pacientes con esta afección presentaban niveles nocturnos reducidos de melatonina. Sin embargo, en estos enfermos con infarto agudo de miocardio, a pesar de mantener el ritmo luz/oscuridad, su amplitud fue menor en comparación con los sujetos controles. No obstante, y hasta el momento, aún está por dilucidar si tal descenso es causa directa o consecuencia de la enfermedad. También se ha descrito entre sus acciones que la melatonina podría tener un efecto protector frente a las lesiones celulares inducidas por los radicales libres, y así evitar las lesiones provocadas por la reperusión en tejidos previamente isquémicos. El presente trabajo revisa las bases fisiopatológicas de la melatonina en los síndromes coronarios agudos.

#### Glándula pineal y melatonina

Los ritmos biológicos no constituyen un fenómeno casual ni pasivo, sino que forman parte de una adaptación al entorno, fundamental para la supervivencia de las especies. Su persistencia en situaciones de condiciones ambientales constantes implica la existencia de un "reloj endógeno" que genera los ritmos y controla la periodicidad de ciertas variables. En el hombre, las funciones de este "reloj endógeno" las desarrolla el núcleo supraquiasmático que se encuentra en las paredes del tercer ventrículo cerebral, por debajo del hipotálamo y detrás del quiasma óptico. La glándula pineal es su "transductor" neuroendocrino.<sup>1</sup>

La glándula pineal, descrita por Renè Descartes hace 300 años como el lugar donde asienta el "alma", es un órgano evolutivo

antiguo situado en el centro del cerebro, en la pared dorsal del diencefalo, detrás del tercer ventrículo, que en los mamíferos ha perdido su conexión neural directa con el cerebro. Está compuesta por dos tipos celulares: pinealocitos, predominantemente, que sintetizan y secretan indolaminas (principalmente melatonina), otros péptidos y aminas biogénicas; y células de la neuroglia. La glándula pineal está sumamente vascularizada.<sup>2</sup>

A finales de los años '50 del siglo pasado, partiendo de extractos de glándula pineal bovina, se identificó la melatonina, que se denominó así debido a su capacidad para provocar la agregación de los gránulos de melanina y así aclarar el color de la piel de las ranas.<sup>3</sup> La biosíntesis de la melatonina se realiza a partir del aminoácido triptófano, que por acción de una triptofano hidroxilasa pasa a 5-hidroxitriptófano, que es descarboxilado, formándose la serotonina. La serotonina, por acción de dos enzimas (arilalquilamina N-acetiltransferasa e hidroxindol-O-metiltransferasa) se transforma finalmente en

**Participaron en la investigación:** Pedro Abreu González, Universidad de La Laguna; Martín Jesús García González, Hospital Universitario de Canarias, San Cristóbal de La Laguna, España.

melatonina. Aparte de la glándula pineal, la melatonina se sintetiza en concentraciones muy diversas en otros lugares, cuyo papel, en estos momentos es todavía objeto de estudio.<sup>4,5</sup> La melatonina se metaboliza por hidroxilación en el hígado, donde es conjugada a derivados sulfatados (70%-80%) o glucuronizados (5%).<sup>6</sup> Estos conjugados, una vez convertidos en moléculas polares, se eliminan en orina en forma de 6-sulfatoximelatonina.<sup>7</sup> Existe un metabolismo no enzimático a 3-hidroximelatonina cíclica, producto que se forma cuando la propia melatonina capta el radical libre más dañino, el ion hidroxilo.<sup>8</sup>

En la glándula pineal, tanto la síntesis como la secreción masiva de melatonina se producen durante la noche. La luz es el principal factor ambiental que regula la secreción de melatonina.<sup>2,9</sup> El estímulo lumínico procedente de la retina se transmite a través del tracto retino-hipotalámico al núcleo supraquiasmático del hipotálamo ("reloj biológico"), y de allí al sistema nervioso simpático a través de fibras procedentes de los ganglios simpáticos cervicales. Los estímulos adrenérgicos (noradrenalina) alcanzan la glándula pineal estimulando mayoritariamente receptores betaadrenérgicos en los pinealocitos. Esto estimula la producción de melatonina a través de un aumento intracelular del AMP cíclico. Estímulos alfa-adrenérgicos también contribuyen a activar su secreción.<sup>10,11</sup> La síntesis y liberación se estimulan por la oscuridad y se inhiben por la luz siguiendo un ritmo circadiano. Durante las horas de luz las células fotorreceptoras retinianas están hiperpolarizadas, situación que inhibe la liberación de noradrenalina: el sistema retino-hipotalámico-pineal está quiescente. En la oscuridad, los fotorreceptores liberan noradrenalina –que activa el sistema– y se produce el aumento en la actividad glandular. La melatonina se libera a la corriente sanguínea por difusión pasiva, a medida que aumenta la síntesis. Su liberación tiene lugar pronto tras el comienzo de la oscuridad, produciéndose el pico de concentración sérica (60-200 pg/ml) en medio de la noche, entre las 2 y las 4 de la mañana. Posteriormente cae de forma gradual, sus concentraciones séricas son menores durante el día (10-20 pg/ml).<sup>2</sup> La amplitud de las concentraciones séricas día/noche de melatonina varía considerablemente de acuerdo con los diferentes estadios de la edad de los individuos. La mayor parte de la melatonina se encuentra en plasma unida a proteínas, con una cuarta parte circulando de forma libre.<sup>12</sup>

La melatonina regula diversas funciones fisiológicas y neuroendocrinas y lo hace a través de receptores específicos MT<sub>1</sub> (alta afinidad) y MT<sub>2</sub> (baja afinidad) y también intracelularmente. Inicialmente se describieron sus acciones en relación con el eje neuroendocrino-reproductivo.<sup>13</sup> No obstante, numerosas observaciones realizadas posteriormente han puesto en evidencia sus múltiples funciones inmunomoduladoras, antioxidantes, oncostáticas y con propiedades antienviejimiento.<sup>14-17</sup>

En los últimos años se describieron algunas de las interesantes funciones inmunomoduladoras que ejerce la melatonina, tanto en la vertiente celular como humoral. Se ha puesto de manifiesto su capacidad para incrementar de peso el timo y el bazo, aumentar la capacidad proliferativa de los linfocitos, promover el aumento del número de células *natural killer* y monocitos en la médula ósea, e incrementar el número y respuesta de las células productoras de anticuerpos.<sup>14,18</sup> También se demostró que tiene la capacidad de regular la expresión génica y la producción de múltiples mediadores de la inmunidad, aumentar la capacidad de los macrófagos de presentación de antígenos a las células T, incrementar la expresión de las moléculas del sistema mayor de histocompatibilidad de clase II, aumentar la producción de interleucina 1 y de factor de necrosis tumoral alfa, y regular el alza de la expresión génica del factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos, factor de necrosis tumoral alfa, el factor transformador del crecimiento de tipo beta (TGF-beta), así como interleucina 1-beta e interferón gamma, entre otras.<sup>19</sup>

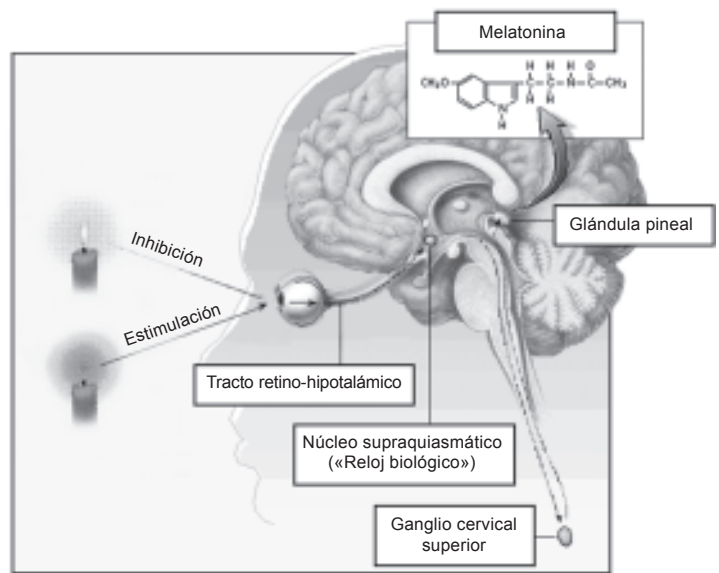


Figura 1. Representación gráfica esquemática de la anatomía de la vía retino-hipotalámico-pineal (modificado de Brzezinski A, 1997).

De igual manera, suscita especial interés la actividad antioxidante de la melatonina, la cual se ejerce a través de la capacidad para captar directamente especies reactivas de oxígeno –sustancias altamente tóxicas– actuando como un verdadero recolector de radicales libres (*radical scavenger*). A través de esta actividad tiene la capacidad de proteger del daño oxidativo, sobre todo al ADN celular, ante ciertas circunstancias.<sup>15,20</sup>

#### Daño miocárdico por lesión-isquemia reperfusión

La disminución de la perfusión tisular por la oclusión de una arteria coronaria produce una serie de eventos que incluyen disminución de los niveles de la fosfocreatina<sup>21</sup> y detención del metabolismo aeróbico seguida de inicio del metabolismo anaeróbico, lo que condiciona la generación de diferentes metabolitos tóxicos (lactato, radicales libres, etc.) para la célula.

Si la oclusión persiste en ausencia de una adecuada circulación coronaria colateral, el déficit de perfusión resultará en un daño estructural irreversible, y finalmente llevará a las células a la muerte. Si la reperfusión tiene lugar antes de que el daño sea irreversible, la célula puede recuperarse. Sin embargo, en contra de lo esperado, algunas células miocárdicas sufren mayor daño una vez que el flujo coronario se ha restablecido.<sup>22</sup> Este daño condicionado por la reperfusión se relaciona, entre otras causas, con el incremento brusco de oxígeno y calcio<sup>23,24</sup> que se produce después de la reperfusión,<sup>25</sup> con la generación de altas tasas de radicales libres,<sup>26</sup> con disfunción mitocondrial,<sup>27</sup> con la infiltración de diversas células inflamatorias y la generación de múltiples factores humorales mediadores de la inflamación,<sup>28</sup> así como con diversos productos resultantes de las alteraciones en el metabolismo de la glucosa y de los ácidos grasos (figura 1).

La combinación de la isquemia-reperfusión en el tejido miocárdico causa numerosas y complejas reacciones en la célula miocárdica que conducen finalmente al daño miocárdico.<sup>29</sup> Al restaurar el flujo sanguíneo en corazones isquémicos se producen radicales libres derivados de oxígeno, como el anión superóxido (O<sub>2</sub><sup>-</sup>), los radicales hidroxilo (OH<sup>-</sup>) y el peróxido de hidrógeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), que poseen la capacidad de dañar la membrana celular.<sup>30</sup> La peroxidación lipídica de las membranas produce daño estructural y funcional, que condiciona un aumento en la permeabilidad de la membrana al calcio, lo que finalmente conlleva un incremento en el calcio intracelular.<sup>31</sup> Los tres principales mecanismos de daño por radicales libres son la peroxidación de lípidos, la oxidación de las proteínas y la rotura del ADN. Existen dos vías mediante las cuales los

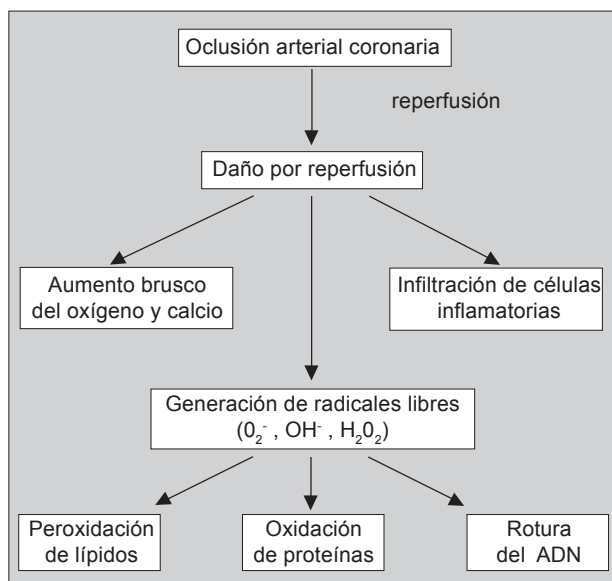


Figura 2. Fisiopatología del daño por reperfusión.

radicales superóxido pueden generar radicales hidroxilo. Una de ellas involucra la participación del óxido nítrico por la formación de un compuesto denominado peroxinitrito, compuesto tóxico, inestable y muy reactivo que causa peroxidación de lípidos y daño miocárdico.<sup>32</sup> Estudios llevados a cabo durante la realización de angioplastia coronaria transluminal percutánea demuestran la presencia de marcadores indirectos de la producción de radicales libres en la sangre del seno coronario (malondialdehído, ácido úrico y glutatión reducido).<sup>33</sup>

### Melatonina y el síndrome coronario agudo

Los avances alcanzados en la terapia de reperfusión en el infarto agudo de miocardio en el transcurso de la última década han sido de indudable trascendencia. Sin embargo, a pesar de alcanzarse una reperfusión coronaria óptima –mediante trombólisis o intervencionismo coronario percutáneo– siguen existiendo complicaciones, en ocasiones graves, en la fase aguda del infarto agudo de miocardio. Por ello es necesario que surjan nuevos tratamientos o combinaciones de éstos que mejoren, aun más, el pronóstico clínico y la respuesta inflamatoria iniciada por la necrosis miocárdica y el daño provocado por la reperfusión.<sup>28</sup>

Se ha puesto en evidencia, en estudios clínicos realizados en humanos, la existencia de una relación entre los niveles séricos de melatonina y la presencia de enfermedad coronaria. Brugger y col.<sup>34</sup> demostraron que la concentración de melatonina durante la noche es 5 veces más reducida en pacientes con enfermedad coronaria que en los sujetos controles. En la misma línea de investigación, Sakotnik y col.,<sup>35</sup> con un mayor número de pacientes afectados de angina inestable, demostraron una concentración nocturna de melatonina reducida. En este mismo sentido, Girotti y col.<sup>36</sup> demostraron que la excreción urinaria de la 6-sulfatoximelatonina fue significativamente más baja en pacientes con angina inestable, en comparación con sujetos controles o pacientes con angina estable. Asimismo se demostró que los pacientes con síndrome X cardíaco tienen alterada la síntesis nocturna de melatonina.<sup>37</sup>

Nuestro grupo de investigación en los últimos años ha puesto en evidencia la existencia de una relación entre los niveles séricos de melatonina y el infarto agudo de miocardio. Domínguez Rodríguez y col.<sup>38,39</sup> demostraron que los niveles séricos de melatonina presentaban variaciones diurnas, con niveles nocturnos significativamente más altos que durante el día, tanto en el grupo de sujetos control como en el grupo de pacientes con infarto agudo de miocardio. Sin embargo, en este último, con una significativa menor amplitud. Se sugirió la posibilidad de que la depleción en los niveles nocturnos de

melatonina que observamos en los pacientes con infarto agudo de miocardio obedece, al menos en parte, a su capacidad como recolector de radicales libres (*radical scavenger*) generados en las primeras 24 horas del infarto agudo de miocardio.

Dos posibles mecanismos podrían explicar los efectos antioxidantes de la melatonina en los pacientes con infarto agudo de miocardio: 1) por acción directa de la melatonina como recolector de radicales libres, ya que tiene la capacidad de detoxificar especies reactivas de oxígeno y nitrógeno por vías no enzimáticas, que resultan en la formación de otro potente antioxidante: N(1)-acetil-N(2)-formil-5-metoxikinurenamina,<sup>40</sup> y 2) mediante un mecanismo de acción indirecto a través de la estimulación de varias enzimas antioxidantes y de la estabilización de la fluidez de las membranas.<sup>41</sup>

En las últimas dos décadas uno de los aspectos que ha suscitado mayor interés en el campo de la investigación cardiovascular es la relación que existe entre aterosclerosis e inflamación. Hoy en día la aterosclerosis se considera una enfermedad inflamatoria en la que interviene tanto su componente celular como humoral.<sup>42</sup> Asimismo, en los últimos años se demostraron las funciones inmunomoduladoras que ejerce la melatonina.<sup>14</sup>

En este sentido, nuestro grupo es el pionero en describir el ritmo luz/oscuridad de la interleucina 6 en pacientes con infarto agudo de miocardio,<sup>43</sup> lo que sugiere que las citocinas proinflamatorias están bajo control neuroendocrino, en particular por la melatonina, atribuyéndole a ésta propiedades antiinflamatorias.<sup>44</sup>

Por otro lado, recientemente se demostró –por técnicas de RT-PCR y *Western blot*– la existencia de receptores de melatonina (MT<sub>1</sub> y MT<sub>2</sub>) en las arterias coronarias humanas y en los ventrículos; el significado de este hallazgo, en el momento actual, es incierto.<sup>45</sup> Asimismo se describió que la melatonina podría tener un efecto directo como protector frente a las lesiones celulares inducidas por los radicales libres, y así evitar las lesiones provocadas por la reperfusión en tejidos previamente isquémicos.<sup>15</sup> En un estudio realizado por Domínguez Rodríguez y col.<sup>46</sup> se demostró la existencia de una asociación independiente entre los niveles nocturnos de LDL oxidadas y melatonina en los pacientes con infarto agudo de miocardio. Los autores sugieren que los niveles de melatonina en sangre, durante la noche, pueden ser requeridos, juntos con otros antioxidantes fisiológicos, para intentar mantener el estrés oxidativo lo más bajo posible en los pacientes con infarto agudo de miocardio.

Trabajos de nuestro grupo demostraron en pacientes con síndrome coronario agudo la existencia de variaciones diurnas en las concentraciones séricas de proteína C-reactiva.<sup>47</sup> Los niveles séricos de proteína C-reactiva fueron significativamente mayores en la fase de luz (9.00 h) en comparación con los de la fase de oscuridad (2.00 h), lo que sugiere que las variaciones luz/oscuridad de la proteína C-reactiva en relación con la interleucina 6, están, al menos en parte, bajo control neuroendocrino, en particular asociado a la relación entre la proteína C-reactiva y la melatonina.<sup>44</sup>

Domínguez Rodríguez y col.<sup>48</sup> demostraron también –en un estudio publicado recientemente– que la determinación nocturna de la melatonina añade información pronóstica en pacientes con síndrome coronario agudo. En ese estudio se incluyeron 80 pacientes, 35 de los cuales presentaron eventos adversos (29 casos de insuficiencia cardíaca y 6 muertes). Los pacientes que tuvieron eventos adversos presentaban valores más bajos que los que no los tuvieron ( $15.1 \pm 5.3$  vs.  $24.8 \pm 8.6$  pg/ml;  $p < 0.0001$ ).

El daño miocárdico por reperfusión producido por la restauración del flujo sanguíneo se acompaña de una gran liberación de radicales libres, situación ésta que puede condicionar un daño miocárdico funcional y estructural. A este respecto se emplearon diversos procedimientos para tratar, inhibir o contrarrestar el daño por reperfusión.<sup>29</sup> Se lograron resultados beneficiosos en modelos experimentales de daño por reperfusión con melatonina.<sup>15</sup>

La evidencia científica disponible en la actualidad acerca de la relación existente entre la melatonina y el síndrome coronario agudo ha llevado a nuestro grupo a proponer un ensayo clínico, administrando melatonina intravenosa como tratamiento coadyuvante a la revascularización primaria en el infarto agudo de miocardio.<sup>49</sup> El objetivo principal del ensayo clínico es evaluar la eficacia de la melatonina (como *radical scavenger*) en el infarto agudo de miocardio, administrada antes de la instauración de la terapia de reperfusión para reducir el tamaño del área de necrosis (determinante importante en la mortalidad a corto y largo plazo) a través de una protección contra el daño oxidativo por dicha reperfusión. En los objetivos secundarios se evaluarán los eventos clínicos dentro de los primeros 6 meses tras el infarto agudo de

miocardio: muerte, arritmias ventriculares malignas, paro cardiorrespiratorio, *shock* cardiogénico, insuficiencia cardíaca, hemorragia mayor, accidente cerebrovascular, necesidad de revascularización quirúrgica, isquemia recurrente y reinfarcto.

Si el ensayo clínico MARIA contrarresta o inhibe el daño por reperfusión, produciendo una disminución del tamaño del infarto y la mejoría de los resultados clínicos, se avalaría la utilización de melatonina en la terapia de la lesión por isquemia-reperfusión durante el infarto agudo de miocardio. La melatonina es una molécula endógena, de escasos efectos secundarios y de un costo económico bajo.

Los autores no manifiestan «conflictos de interés».

## Bibliografía

- Cassone VM, Natesan AK. Time and time again: the phylogeny of melatonin as a transducer of biological time. *J Biol Rhythms* 12:489-497, 1997.
- Brzezinski A. Melatonin in humans. *N Eng J Med* 336:186-195, 1997.
- Lerner AB, Case JD, Takahashi Y, Lee TH, Mori W. Isolation of melatonin, the pineal gland factor that lightens melanocytes. *J Am Chem Soc* 80:2587, 1958.
- Reiter RJ. Pineal melatonin: cell biology of its synthesis and of its physiological interactions. *Endocr Rev* 12:151-180, 1991.
- Kvetnoy I. Extrapineal melatonin in pathology: new perspectives for diagnosis, prognosis and treatment of illness. *Neuro Endocrinol Lett* 23:92-96, 2002.
- Cardinali DP. Melatonin. A mammalian pineal hormone. *Endocr Rev* 2:327-346, 1981.
- Markey SP, Higa S, Shih M, Danforth DN, Tamarkin L. The correlation between human plasma melatonin levels and urinary 6-hydroxymelatonin excretion. *Clin Chim Acta* 150:221-225, 1985.
- Tan DX, Manchester LC, Reiter RJ y col. A novel melatonin metabolite, cyclic 3-hydroxymelatonin: a biomarker of in vivo hydroxyl radical generation. *Biochem Biophys Res Commun* 253:614-620, 1998.
- Reiter RJ. The melatonin rhythm: both a clock and a calendar. *Experientia* 49:654-664, 1993.
- Pangler B, Pangler A, Reiter RJ. Circadian variations of adrenergic receptors in the mammalian pineal gland: a review. *J Neural Transm Gen Sect* 81:17-29, 1990.
- Rubio A, Guerrero JM, Reiter RJ, Osuna C. Involvement of alpha- and beta-adrenergic receptors in the regulation of rat pineal N-acetyltransferase activity during development. *Endocrinology* 132:393-398, 1993.
- Cardinali DP, Lynch HJ, Wurtman RJ. Binding of melatonin to human and rat plasma proteins. *Endocrinology* 91:1213-1218, 1972.
- Reiter RJ. The pineal and its hormones in the control of reproduction in mammals. *Endocr Rev* 1:109-131, 1980.
- Guerrero JM, Reiter RJ. Melatonin-immune system relationship. *Curr Top Med Chem* 2:167-179, 2002.
- Reiter RJ, Tan DX. Melatonin: a novel protective agent against oxidative injury of the ischemic/reperfused heart. *Cardiovasc Res* 58:10-19, 2003.
- Carrillo Vico A, García Maurino S, Calvo JR, Guerrero JM. Melatonin counteracts the inhibitory effect of PGE2 on IL-2 production in human lymphocytes via its mt1 membrane receptor. *FASEB J* 17:755-757, 2003.
- Macchi MM, Bruce JN. Human pineal physiology and functional significance of melatonin. *Front Neuroendocrinol* 25:177-195, 2004.
- Maestroni GJ. The immunoneuroendocrine role of melatonin. *J Pineal Res* 14:1-10, 1993.
- Carrillo Vico A, Guerrero JM, Lardone PJ, Reiter RJ. A review of the multiple actions of melatonin on the immune system. *Endocrine* 27:189-200, 2005.
- Cuzzocrea S, Reiter RJ. Pharmacological actions of melatonin in shock, inflammation and ischemia/reperfusion injury. *Eur J Pharmacol* 426:1-10, 2001.
- De Micheli A, Aranda A, Chávez E. Sustratos celulares del síndrome de infarto miocárdico agudo. *Arch Inst Cardiol Mex* 65:79-88, 1995.
- Jennings RB, Murry CE, Steenberg C Jr, Reimer KA. Development of cell injury in sustained acute ischemia. *Circulation* 82(3 Suppl):II2-12, 1990.
- Sommers HM, Jennings RB. Experimental acute myocardial infarction: histologic and histochemical studies of early myocardial infarcts induced by temporary or permanent occlusion of a coronary artery. *Lab Invest* 13:1491-502, 1964.
- Cain BS, Meldrum D, Meng X, Shames B, Banerjee A, Harken A. Calcium preconditioning in human myocardium. *Ann Thorac Surg* 65:1065-70, 1998.
- Téllez F, Carvajal K, García C, Vásquez C, Chávez E, Moreno Sánchez R. Bases bioquímicas y celulares del daño por isquemia y reperfusión en el miocardio. *Arch Inst Cardiol Mex* 66:162-81, 1996.
- Flitter WD. Free radicals and myocardial reperfusion injury. *Br Med Bull* 49:545-55, 1993.
- Lucas DT, Sweda LI. Cardiac reperfusion injury: aging, lipid peroxidation, and mitochondrial dysfunction. *Proc Natl Acad Sci USA* 95:510-4, 1998.
- Basu S, Nozari A, Liu XL, Rubertson S, Wiklund L. Development of a novel biomarker of free radical damage in reperfusion injury after cardiac arrest. *FEBS Lett Mar* 17: 470:1-6.
- Férez Santander SM, Márquez MF, Peña Duque MA, Ocaranza Sánchez R, De la Peña Almaguer E, Eid Lidt G. Daño miocárdico por reperfusión. *Rev Esp Cardiol* 57(Supl 1):9-21, 2003.
- Vilar Rojas C, Guzmán Grenfell AM, Hicks JJ. Participation of oxygen-free radicals in the oxido-reduction of proteins. *Arch Med Res* 27:1-6, 1996.
- Ambrosio G, Tritto T. Reperfusion injury: experimental evidence and clinical implications. *Am Heart J* 138(2Pt2):S69-75, 1999.
- Beckman JS, Beckman TW, Chen J, Marshall PA, Freeman BA. Apparent hydroxyl radical production by peroxynitrite: Implications for endothelial injury from nitric oxide and superoxide. *Proc Natl Acad Sci USA* 87:1620-4, 1990.
- De Scheerder IK, VandeKraay AMM, Lamers JMJ, Koster JF, De Jong JF, Serruys PW. Myocardial malondialdehyde and uric acid release after short-lasting coronary occlusions during coronary angioplasty: potential mechanisms for free radical generation. *Am J Cardiol* 68:392-5, 1991.
- Brugger P, Marktl W, Herold M. Impaired nocturnal secretion of melatonin in coronary heart disease. *Lancet* 345:1408, 1995.
- Sakotnik A, Liebmann P, Stoschitzki K y col. Decreased melatonin synthesis in patients with coronary artery disease. *Eur Heart J* 20:1314-1317, 1999.
- Girotti L, Lago M, Ivanovsky O y col. Low urinary 6-sulfatoxymelatonin levels in patients with severe congestive heart failure. *Endocrine* 22:245-8, 2003.
- Altun A, Yaprak M, Aktöz M, Vardar A, Betül UA, Olzbay G. Impaired nocturnal synthesis of melatonin in patients with cardiac syndrome X. *Neurosci Lett* 327:143-145, 2002.
- García González MJ, Abreu González P, Domínguez Rodríguez A, Marrero Rodríguez F, Sánchez Sánchez JJ. Síntesis de melatonina en pacientes con infarto agudo de miocardio. *Rev Esp Cardiol* 55(Supl 2):69, 2002.
- Domínguez Rodríguez A, Abreu González P, García M, Sánchez J, Marrero F, Armas Trujillo D. Decreased nocturnal melatonin levels during acute myocardial infarction. *J Pineal Res* 33:248-252, 2002.
- Tan DX, Manchester LC, Burkhardt S y col. N1-acetyl-N2-formyl-5-methoxykynuramine, a biogenic amine and melatonin metabolite, functions as a potent antioxidant. *FASEB J* 15:2294-2296, 2001.
- 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* 34:237-256, 2001.
- Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N Eng J Med* 340:115-126, 1999.
- Domínguez Rodríguez A, Abreu González P, García González MJ, De la Rosa A, Vargas M, Marrero F. Ritmo luz/oscuridad de las citocinas proinflamatorias en el infarto agudo de miocardio. *Rev Esp Cardiol* 56:555-560, 2003.
- Domínguez Rodríguez A, Abreu González P, García González MJ y col. Light/dark patterns of interleukin-6 in relation to the pineal hormone melatonin in patients with acute myocardial infarction. *Cytokine* 26:89-93, 2004.
- Ekmekcioglu C. Melatonin receptors in humans: biological role and clinical relevance. *Biomed Pharmacother* 60:97-108, 2006.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2007



Más información en [www.siicisalud.com](http://www.siicisalud.com)

dirección de correspondencia, otros datos del autor, bibliografía completa y especialidades en que se clasifica.

## Resúmenes

Resúmenes de artículos originales recientemente aprobados que, por razones de espacio, no pudieron publicarse en la presente edición.

Las versiones completas de Resúmenes pueden consultarse libremente, hasta el 31 de diciembre de 2007, en las páginas de [www.siiic.info](http://www.siiic.info) que se indican al pie de cada resumen.

### a - Variabilidad de la frecuencia cardíaca luego del traumatismo craneoencefálico



Shameran Slewa-Younan, Columnista Experta de SIIC

Institución: Faculty of Medicine, University of Sydney, Sydney, Australia

**Antecedentes:** Se reconocen cada vez más diferencias según el sexo en el pronóstico luego del traumatismo craneoencefálico (TCE). Este artículo examina si dichas diferencias se observan en las medidas de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC), medida de la cual se halló previamente que se correlacionaba con la gravedad de la lesión y su pronóstico. **Materiales, métodos y resultados:** Se recolectaron datos de 16 sujetos que habían sufrido un TCE y controles apareados por edad y sexo. Los datos incluyeron detalles del traumatismo, registros electrocardiográficos continuos y el resultado de la rehabilitación. Se observaron pruebas de disfunción cardíaca en los datos de TCE comparados con los controles sanos apareados. Además, hubo una sugerencia preliminar de diferencias según el sexo en los parámetros de la VFC del grupo con TCE. **Conclusiones:** Estos hallazgos del grupo reproducen los provenientes de la literatura médica sobre la VFC luego de un TCE. Resulta necesario ampliar este informe realizando estudios con una muestra más grande de sujetos con TCE para examinar detalladamente las diferencias según el sexo en los parámetros de la VFC.

Artículo completo: [www.siiic.info/trabajosdistinguidos/cardiologia/153/118.htm](http://www.siiic.info/trabajosdistinguidos/cardiologia/153/118.htm)  
Extensión aproximada: 7 páginas

hace difícil desenmarañar los efectos independientes de la MA sobre el proceso aterosclerótico o los factores que desestabilizan la aterosclerosis. A partir de los hallazgos analizados arribamos a la conclusión de que la MA en los adultos de edad avanzada es un signo de pronóstico ominoso. Su pesquisa puede ayudar a estratificar mejor el riesgo.



Artículo completo: [www.siiic.info/trabajosdistinguidos/cardiologia/153/119.htm](http://www.siiic.info/trabajosdistinguidos/cardiologia/153/119.htm)

Extensión aproximada: 3 páginas

### b - Microalbuminuria y enfermedad cardiovascular subclínica y clínica



Joshua Barzilay, Columnista Experto de SIIC

Institución: Division of Kaiser Permanente of Georgia - Division of Endocrinology Emory University School of Medicine, Tucker, EE.UU.

Durante más de 15 años, se ha reconocido la microalbuminuria (MA) –la excreción de pequeñas cantidades de proteínas en la orina– como un factor de riesgo independiente y potente de enfermedad cardiovascular (ECV) aterosclerótica. Sin embargo, el mecanismo para esta asociación sigue siendo incierto. En particular, no se sabe si la MA es un marcador sustituto de la aterosclerosis prevalente (p. ej., aumento del espesor de la íntima-media en los principales vasos sanguíneos); un marcador de los factores que aceleran la progresión de la aterosclerosis (p. ej., hipertensión o hiperlipidemia); si representa factores que desestabilizan las placas ateroscleróticas (p. ej., un aumento de los niveles de los factores de la inflamación), que entonces conducen a la oclusión de los vasos sanguíneos, o un marcador complejo que representa a todos los anteriores. La selección entre estas posibilidades se dificulta porque la MA se estudia más a menudo en el contexto de la hipertensión y la diabetes mellitus. Ambos trastornos se asocian con aterosclerosis, lo que