

Beneficio teórico de la melatonina en el tratamiento de la COVID-19

Theoretical benefit of melatonin in the treatment of COVID-19

Raúl Montero-Yéboles¹, Beatriz Ruiz-Sáez², Laura Díaz-Rueda¹, Maria José Lorenzo-Montero¹, Juan Luis Pérez-Navero¹

¹Unidad de Cuidados Intensivos. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

²Infectología Pediátrica. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

Sra. Directora,

La melatonina o N-acetil-5-metoxiptriptamina es una hormona sintetizada a partir del aminoácido esencial triptófano fundamentalmente por los pinealocitos en la glándula pineal. Se produce bajo la influencia del núcleo supraquiasmático del hipotálamo, que a su vez recibe información de la retina acerca de los ciclos diarios de luz y oscuridad modificándose su producción dependiendo de la fase de dicho ciclo.

Las funciones de la melatonina son muy variadas y muchas de ellas todavía poco conocidas. Se ha estudiado ampliamente su efecto antioxidante tanto *in vitro* como en modelos animales.

A su vez es bien conocida su función en la regulación del ciclo vigilia sueño. Tiene también efecto inmunomodulador, analgésico, antifibrótico y antiapoptótico. Regula la homeostasis del retículo en-

doplasmático y se está demostrando su papel en el control de infecciones por virus y bacterias. Ha resultado ser un potente antioxidante y anti-inflamatorio y tener efectos contra la sepsis y el fallo multiorgánico ⁽¹⁾.

La evidencia actual sobre la COVID-19 sugiere que la inflamación excesiva, la oxidación y la exagerada respuesta inmune que esta enfermedad produce es la principal responsable de su patogénesis produciendo una tormenta de citoquinas y una progresión a lesión pulmonar, SDRA y a menudo a la muerte.

Dadas las propiedades anti-inflamatorias y antioxidantes de la melatonina se postula que pueda ser beneficiosa como coadyuvante en el tratamiento de la COVID-19. A sus efectos anti-inflamatorios hay que sumarle que reduce la permeabilidad vascular afectada en el paciente crítico, reduce la ansiedad y promueve la sedación y la mejora de la calidad del sueño. Todo ello resulta beneficioso en el manejo de este tipo de pacientes sumado con unos inexistentes efectos secundarios y una ausencia de dosis máxima letal ⁽²⁾.

Los estudios *in vitro* sobre el papel de la melatonina en el tratamiento de la COVID-19 son cada vez más numerosos. El estudio de Reiter RJ ⁽³⁾ muestra como la melatonina inhibe la tormenta de citoquinas a tra-

Correspondencia:

Raúl Montero-Yéboles
Unidad de Cuidados Intensivos
Hospital Universitario Reina Sofía
Av. Menéndez Pidal, 14004, Córdoba
E-mail: rmyeboles@hotmail.com
E-mail: bruizsaez@gmail.com

vés de la reversión de la glicólisis aerobia en las células inmunes que se produce en esta enfermedad.

El estudio de Anderson ⁽⁴⁾ explica cómo la regulación de las vías melatoninéricas puede ser un aspecto importante en la forma en la que los virus, incluido el coronavirus, impulsan los cambios celulares que sustentan el control de la función celular. La falta de inhibición de la atracción de neutrófilos que se ve en la disminución de melatonina pineal contribuye a la tormenta de citoquinas inicial de la COVID-19. En este mismo estudio se explica cómo los cambios provocados por el virus y las citoquinas aumentan la permeabilidad intestinal y la disbiosis, suprimiendo así los niveles de ácidos grasos de cadena corta, butirato y aumentando el lipopolisacárido circulante (LPS). Las alteraciones en el butirato y el LPS pueden promover la replicación viral y la gravedad de los síntomas del huésped a través de impactos en la vía melatoninérica.

El estudio de Shneider ⁽⁵⁾ postula que la melatonina tiene implicación en la gravedad de la COVID-19. A través de una disertación teórica, se describen los beneficios de la melatonina frente a esta enfermedad al ser una potente molécula antiinflamatoria, antioxidante y antifibrótica. Resalta el hecho de que esta enfermedad afecte menos a la población pediátrica pudiéndose explicar por el aumento de los niveles fisiológicos de melatonina a edades más tempranas. Y, a su vez, explica que los murciélagos, huéspedes habituales del coronavirus tienen niveles elevados de melatonina sanguínea.

Aparte de los efectos antiinflamatorios de la melatonina hay que tener en cuenta que la propia privación del sueño produce un efecto pro-inflamatorio con aumento de citoquinas como muestra el estudio de Nunes ⁽⁶⁾.

Respecto a su utilidad en el tratamiento de la COVID-19 cabe destacar otra propiedad ya conocida de la melatonina: como se comenta en el trabajo de Zhou Y ⁽⁷⁾, aparte de llegar a algunas conclusiones sobre asociaciones de drogas que podrían ser útiles (entre ellas aparece la melatonina, asociada a paroxetina), en una de las secciones habla del posible uso de los "Selective Estrogen Receptor Modulators" (SERMs) cuyo papel en la sobreexpresión de receptores estrogénicos en la replicación viral es conocido. Valoran la utilización de SERMs, por ejemplo, el toremifeno, como antivirales. Efectivamente se conoce el papel de la melatonina como SERM. También se conoce que la asociación de melatonina con los SERMs habituales, potencia sus efectos. Sólo por este efecto de la melatonina ya sería una justificación para su uso en la COVID-19.

El estudio de El-Missiry MA ⁽⁸⁾ hace una revisión de las publicaciones en las que se evidencia la utilidad de la melatonina en esta enfermedad dado su potente efecto antioxidante, antiinflamatorio y su acción inmunomoduladora. Dado que la COVID-19 desarrolla un curso más grave en personas obesas, con diabetes mellitus, hipertensión o enfermedades crónicas sería una opción su uso en estos pacientes que tienen de base un sistema inmunológico más débil.

Por último, en la amplia revisión de Kobra Bahrampour ⁽⁹⁾ se realiza una visión general completa de las numerosas propiedades de la melatonina en el tratamiento de infecciones virales, estrés oxidativo, inflamación y disfunción inmune. Los autores establecen que dada la falta de una vacuna disponible o de tratamiento eficaz para COVID-19, el uso de la melatonina, cuya eficacia y seguridad ha sido ampliamente demostrada en estudios animales y ensayos clínicos en humanos, debiera ser considerado.

Todos los estudios anteriormente citados son estudios teóricos o de investigación *in vitro* que muestran los beneficios que, a priori, la melatonina puede ofrecer contra la COVID-19. Desafortunadamente, hasta la fecha no se disponen de estudios aleatorizados, doble ciego con el uso de esta molécula en el tratamiento de esta devastadora enfermedad. En mayo del 2020 se inició el primer ensayo ("MELCOVID") de estas características en el tratamiento de pacientes adultos ingresados en UCI cuyos resultados aparecerán a finales de este año.

La melatonina se convierte en otro de los medicamentos teóricos que pudiesen ser eficaces contra esta enfermedad. Desgraciadamente algunos de los medicamentos previamente utilizados han mostrado efectos secundarios graves en algunos de los pacientes. La ventaja fundamental de esta molécula reside en la nula existencia de efectos secundarios ni de dosis tóxica.

A la espera de más evidencia sobre el uso de melatonina en la COVID-19 se nos plantea su utilidad en la población pediátrica. En la población adulta ya aparece su uso en algoritmos de tratamiento y prevención frente a esta enfermedad como muestra Reiter RJ ⁽¹⁰⁾.

Existen experiencias previas satisfactorias sobre su uso en pediatría en otras patologías como en la sepsis ⁽¹¹⁾ en la que Gitto E. encuentra una disminución de radicales libres y una reducción significativa de la mortalidad con su uso.

Se ha estudiado también su efecto en el neonato con hipoxia. El estudio de Fulia F ⁽¹²⁾, comprueba la disminución de los radicales libres en el grupo de

melatonina en 20 neonatos con asfixia neonatal comparándolos con 10 controles sanos.

También se ha estudiado en ratones su papel como reductor de la inflamación sistémica tras infección vírica. Así Huang S ⁽¹³⁾ encuentra menor estrés oxidativo por el virus respiratorio sincitial en el grupo que recibe melatonina.

Respecto a la seguridad de su uso existen multitud de artículos que la corroboran. El estudio de Posadzki PP ⁽¹⁴⁾ revisa 195 publicaciones previas encontrando mínimos efectos secundarios destacando fundamentalmente la somnolencia y el mareo. A su vez el estudio de Nordlund JJ ⁽¹⁵⁾ aunque con un número muy reducido de pacientes es relevante, puesto que se administra una dosis diaria alta de 1gramo al día durante un total de 30 días encontrando sólo la somnolencia como el principal efecto adverso sin encontrar impacto significativo de esa alta dosis en parámetros clínicos como la presión arterial, frecuencia cardíaca, ECG, analítica sanguínea o análisis de orina).

Tranquiliza mucho el estudio de Colunga ⁽¹⁶⁾ en el que se observa que no existe una dosis letal de melatonina, siendo la LD50 (dosis letal para el 50% de la población) de infinito.

El metabolismo de la melatonina depende del hígado y su excreción del riñón. Se han visto variabilidades interindividuales en el metabolismo que se achacan a la diferente actividad interindividuo de las enzimas de citocromo P450, fundamentalmente de CYP1A1 y CYP1A2 que convierten la melatonina en su metabolito 6-hydroxymelatonina pasando después a la circulación sistémica. Esta conversión en su metabolito se realiza a través de sulfuración (80%) o glucuronización (10%). Sólo un 5% se elimina sin metabolizarse.

Existen actualmente un gran número de publicaciones en las que se constata el beneficioso papel que la melatonina puede desempeñar en el tratamiento de esta enfermedad. A día de hoy no se dispone de un estudio en humanos amplio, aleatorizado y doble ciego sobre el uso de esta molécula, siendo la mayoría de estudios in vitro o en animales. A la espera de los resultados de estudios que se están desarrollando en pacientes tratados con melatonina nos planteamos el posible uso de la melatonina en pacientes pediátricos afectados de COVID-19.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses en relación a este artículo.

©Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (<https://www.seep.es>). Publicado por Pulso ediciones, S.L. (<https://www.pulso.com>)

Artículo Open Access bajo licencia CCBY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Referencias Bibliográficas

1. Hu W, Deng C, Ma Z, et al. Utilizing melatonin to combat bacterial infections and septic injury. *British Journal of Pharmacology*. 2017; 174: 754-768. doi: <https://doi.org/10.1111/bph.13751>.
2. Zhang R, Wang X, Ni L, et al. COVID-19: Melatonin as a potential adjuvant treatment. *Life Sci*. 2020;250:117583. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117583>.
3. 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.
4. Anderson G, Reiter RJ. Melatonin: Roles in influenza, Covid-19, and other viral infections. *Rev Med Virol*. 2020;30(3):e2109. doi: <https://doi.org/10.1002/rmv.2109>.
5. Shneider A, Kudriavtsev A, Vakhrusheva A. Can melatonin reduce the severity of COVID-19 pandemic?. *Int Rev Immunol*. 2020;39(4):153-162.
6. Nunes JOF, Apostolico JS, Andrade DAG, et al. Sleep deprivation predisposes allergic mice to neutrophilic lung inflammation. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2018;141(3):1018-1027.
7. Zhou Y, Hou Y, Shen J. Network-based drug repurposing for novel coronavirus 2019-nCoV/ SARS-CoV-2. *Cell Discov* 2020; 6: 14.
8. El-Missiry MA, El-Missiry ZMA, Othman AI. Melatonin is a potential adjuvant to improve clinical outcomes in individuals with obesity and diabetes with coexistence of Covid-19. *Eur J Pharmacol*. 2020; 882:173329.
9. Kobra BJ, Mohammad HP, Azam H, Karim H, Saeed M. Melatonin potentials against viral infections including COVID-19: current evidence and new findings. *Virus research* 2020; 287:198108.

10. Reiter RJ, Abreu-Gonzalez P, Marik PE, Dominguez-Rodriguez A. Therapeutic Algorithm for Use of Melatonin in Patients With COVID-19. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7: 226.
11. Gitto E, Karbownik M, Reiter RJ, et al. Effects of melatonin treatment in septic newborns. *Pediatr Res*. 2001;50(6):756-60. doi: <https://doi.org/10.1203/00006450-200112000-00021>.
12. Fulia F, Gitto E, Cuzzocrea S, et al. Increased levels of malondialdehyde and nitrite/nitrate in the blood of asphyxiated newborns: reduction by melatonin. *Journal of pineal research*. 2001; 31(4): 343-349.
13. Huang SH, Cao XJ, Liu W, Shi XY, Wei W. Inhibitory effect of melatonin on lung oxidative stress induced by respiratory syncytial virus infection in mice. *J Pineal Res*. 2010; 48: 109-116.
14. Posadzki PP, Bajpai R, Kyaw BM. Melatonin and health: an umbrella review of health outcomes and biological mechanisms of action. *BMC Med*. 2018; 16:18.
15. Nordlund JJ, Lerner AB. The effects of oral melatonin on skin color and on the release of pituitary hormones. *J Clin Endocrinol Metab*. 1977; 45: 768-74.
16. Colunga Biancatelli RML, Berrill M, Mohammed YH, Marik PE. Melatonin for the treatment of sepsis: the scientific rationale. *J Thorac Dis*. 2020;12(Suppl 1):S54-S65. doi:<https://doi.org/10.21037/jtd.2019.12.85>.