

La melatonina: Una esperanza frustrada en la fase aguda de la pandemia COVID-19, una posibilidad terapéutica en el COVID prolongado

Melatonina: Uma esperança frustrada na fase aguda da pandemia de COVID-19, uma possibilidade terapêutica na COVID prolongada

Melatonin: A frustrated hope in the acute phase of the COVID-19 pandemic, a therapeutic possibility in prolonged COVID

Daniel P. Cardinali¹

¹ Médico, Dr. Ciencias Biológicas. Pontificia Universidad Católica Argentina. Facultad de Ciencias Médicas; Buenos Aires, Argentina.

Correo de contacto: daniel_cardinali@uca.edu.ar

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0813-9088>

Fecha de Recepción: 2022-11-24 **Aceptado:** 2022-11-24



[Creative Commons Atribución-NoComercial 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)

© 2022 *Pinelatioamericana*

Resumen

La melatonina es particularmente eficaz para reducir los signos y síntomas de la infección por SARS-CoV-2 debido a sus funciones como agente antioxidante, antiinflamatorio e inmunomodulador. La melatonina es también un medicamento cronobiótico / hipnótico eficaz para tratar el delirio y restaurar el desequilibrio circadiano en pacientes con COVID en la unidad de cuidados intensivos. Además, como citoprotector, la melatonina ayuda a prevenir una serie de comorbilidades del COVID-19, como la diabetes, el síndrome metabólico y las enfermedades cardiovasculares isquémicas y no isquémicas. Las secuelas clínicas y los síntomas de un número considerable de pacientes con COVID-19 pueden persistir durante meses más allá de la etapa aguda de la infección por SARS-CoV-2, el llamado "COVID largo". La melatonina, como agente neuroprotector, emerge como un excelente agente para controlar el deterioro cognitivo ("niebla cerebral") y el dolor en la encefalomiелitis miálgica/síndrome de fatiga crónica, similar a la documentada en el COVID prolongado.

Palabras Claves: COVID-19; deterioro cognitivo mínimo; encefalomiелitis miálgica/síndrome de fatiga crónica; melatonina.

Resumo

A melatonina é particularmente eficaz na redução dos sinais e sintomas da infecção por SARS-CoV-2 devido ao seu papel como agente antioxidante, anti-inflamatório e imunomodulador. A melatonina também é um medicamento cronobiótico/hipnótico eficaz para tratar delirium e restaurar o desequilíbrio circadiano em pacientes com COVID na unidade de terapia intensiva. Além disso, como citoprotetor, a melatonina ajuda a prevenir várias comorbidades do COVID-19, como diabetes, síndrome metabólica e doenças cardiovasculares isquêmicas e não isquêmicas. As sequelas clínicas e os sintomas de um número considerável de pacientes com COVID-19 podem persistir por meses além do estágio agudo da infecção por SARS-CoV-2, o chamado “longo COVID”. A melatonina, como agente neuroprotetor, surge como um excelente agente para controlar o comprometimento cognitivo (“brain fog”) e a dor na encefalomielite miálgica/síndrome da fadiga crônica, semelhante ao documentado no COVID prolongado.

Palavras chaves: COVID-19; comprometimento cognitivo mínimo; encefalomielite miálgica/síndrome de fadiga crônica; melatonina.

Abstract

Melatonin is particularly effective in reducing symptomatology of SARS-CoV-2 infection due to its roles as an antioxidant, anti-inflammatory, and immunomodulatory agent. Melatonin is also an effective chronobiotic/hypnotic medication for treating delirium and restoring circadian imbalance in COVID patients in the intensive care unit. Furthermore, as a cytoprotectant, melatonin helps to prevent a number of comorbidities of COVID-19, such as diabetes, metabolic syndrome, and ischemic and non-ischemic cardiovascular diseases. The clinical sequelae and symptoms of many patients with COVID-19 can persist for months beyond the acute stage of SARS-CoV-2 infection, the so-called “long COVID”. Melatonin, as a neuroprotective agent, emerges as an excellent agent to control cognitive impairment (“brain fog”) and pain in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome, like that documented in prolonged COVID.

Keywords: COVID-19; minimal cognitive impairment; myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome; melatonin.

La melatonina (5-metoxi N-acetilriptamina) ha sido incorporada al arsenal terapéutico por sus propiedades cronobióticas/hipnóticas, útiles en pacientes con trastornos del sueño pues sincroniza al aparato circadiano, disminuye la latencia de inicio del sueño y aumenta el tiempo total de sueño. Estos efectos cronobióticos/hipnóticos de la melatonina se obtienen en un rango de dosis diaria de 2 a 10 mg (Cardinali et al., 2022).

Pero existe una segunda aplicación terapéutica de la melatonina: como poderoso antiinflamatorio natural. Este metoxiindol se encuentra en todas las formas de vida que expresan respiración aeróbica (Reiter et al., 2022). Es decir, la función principal de la melatonina es la citoprotección, mostrando efectos antiinflamatorios, antioxidantes e inmunoestimulantes que, en conjunto, le confieren propiedades neuroprotectoras muy potentes (Cardinali, 2019a). La acción antiinflamatoria de la melatonina involucra una variedad de mecanismos. Uno de ellos es la inducción de Sirtuina-1, que disminuye la polarización de los macrófagos hacia un perfil proinflamatorio. La supresión de la activación del factor nuclear NF- κ B y la estimulación del factor 2 relacionado con el eritroide nuclear 2 también se detectan después de la exposición a la melatonina. La melatonina reduce los niveles de citocinas proinflamatorias (TNF- α , IL-1 β , IL-6 e IL-8) y aumenta los de citocinas antiinflamatorias como la IL-10 (Reiter et al., 2022).

Los efectos antioxidantes y depuradores de la melatonina sobre los radicales libres tanto en el citoplasma como en el núcleo celular son en general independientes de receptor y requieren de dosis diarias en el rango de los 50 – 100 mg (Cardinali, 2019b). Para cumplir con esto, la melatonina no sólo actúa como un eliminador de radicales libres, sino que también da lugar a una cascada de moléculas con alta actividad antioxidante; también actúa como un antioxidante indirecto, potenciando la producción de enzimas antioxidantes mientras inhibe la de enzimas prooxidantes. Además, se observan algunos efectos antiapoptóticos y citoprotectores bajo isquemia, presumiblemente debido a la actividad estabilizadora de la melatonina de la membrana mitocondrial.

Uso de la melatonina en la fase aguda de la pandemia COVID-19: oportunidad perdida

La melatonina se ha recomendado como terapia desde el inicio de la epidemia de COVID-19 (Reiter et al., 2020). La justificación de su uso no solo deriva de su alto perfil de seguridad, sino también de sus múltiples efectos beneficiosos en estudios experimentales y clínicos relacionados con la pandemia. La melatonina **(a)** previene la infección por SARS-CoV-2; **(b)** es adecuado como agente antiinflamatorio/inmunorregulador/antioxidante eficaz; **(c)** contrarresta la cronodisrupción; **(d)** combate varias comorbilidades de COVID-19, como la diabetes, el síndrome metabólico y las enfermedades cardiovasculares isquémicas y no isquémicas; **(e)** ejerce un efecto neuroprotector en pacientes con SARS-CoV-2 afectados de forma aguda y crónica; **(f)** puede ser un adyuvante para potenciar las vacunas anti SARS-CoV-2. La melatonina tiene un potencial terapéutico

multifacético único que no existe para ningún otro candidato a medicamento terapéutico para la pandemia de COVID-19 (Cardinali et al., 2020).

Una característica distintiva de la infección viral es el cambio del metabolismo celular del patrón de fosforilación oxidativa que tiene lugar en las mitocondrias a una glucólisis que ocurre principalmente en el citoplasma (efecto Warburg) (Reiter et al., 2022). El principal fenómeno responsable del cambio en la oxidación de la glucosa mitocondrial es la regulación positiva del piruvato citoplasmático, que suele ir acompañada del aumento del factor inducible por hipoxia-1 α (HIF-1 α), y de NF- κ B y otros factores de transcripción que promueven la inflamación. Debido a esto, los macrófagos antiinflamatorios M2 en pacientes con COVID-19 se convierten en células proinflamatorias M1, lo que desencadena la tormenta de citocinas. Así, la melatonina puede reducir el daño resultante de la sepsis mediada por SARS-CoV-2 a través de diferentes mecanismos, es decir, revirtiendo el metabolismo tipo Warburg y transformando macrófagos proinflamatorios M1 en macrófagos antiinflamatorios M2, mitigando la producción de HIF -1 α , suprimiendo NF- κ B e inhibiendo el inflamasoma NLRP3. La fosfolipasa-A2 secretada circulante (Grupo IIA) se correlaciona con la gravedad de la enfermedad COVID-19; por lo tanto, la inhibición de la ciclooxigenasa por la melatonina es otro mecanismo potencial por el cual el metoxiindol puede inhibir la infección viral (Figura) (Reiter et al., 2022).

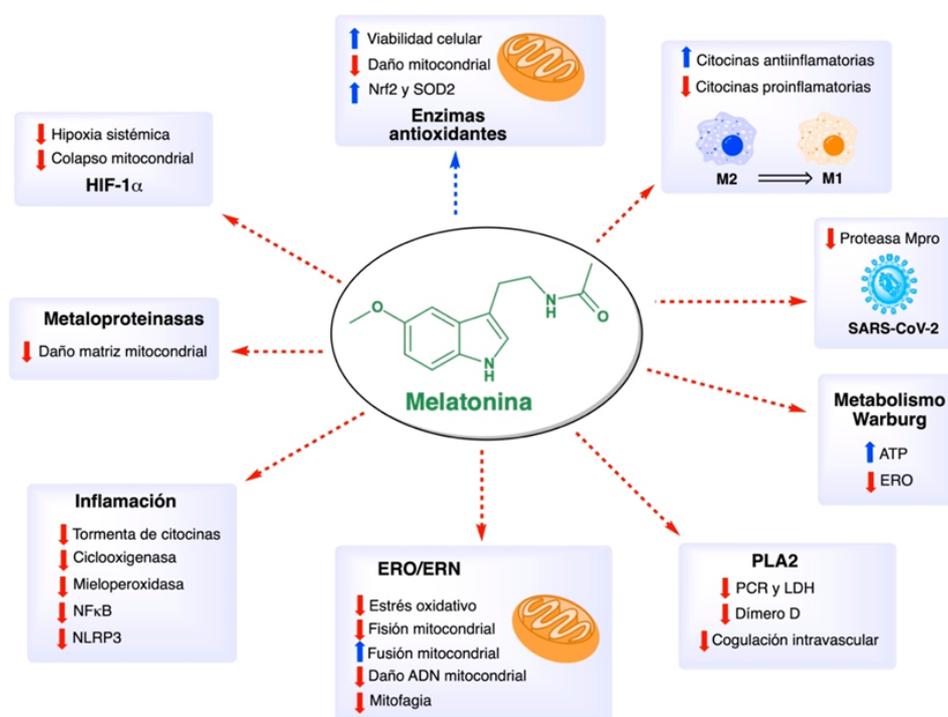


Figura N° 1. Diagrama resumen de las principales acciones de la melatonina (Estimuladoras \dashrightarrow o inhibitoras \dashrightarrow) frente a los distintos eventos fisiopatológicos desencadenados por SARS-CoV-2.

ATP: Adenosina trifosfato; ERN: Especies reactivas de nitrógeno; ERO: Especies reactivas de oxígeno
HIF-1 α : Factor inducido por hipoxia 1 α ; LDH: Lactato deshidrogenasa; NF κ B: Factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas; NLRP3: Inflamasoma 3; Nrf2: factor nuclear eritroide-2; PCR: Proteína C reactiva; SOD2: Superóxido dismutasa 2.

Sin embargo, ni los gobiernos ni la industria farmacéutica han expresado interés en el uso de melatonina en la fase aguda de la pandemia COVID 19. Teniendo en cuenta la cantidad de estudios científicos/médicos que han sugerido su uso, la incapacidad de la melatonina para llamar la atención como terapia viable es desalentadora. Más de 200 artículos en pubmed.gov han examinado el uso de la melatonina como una terapia segura y potencialmente efectiva para la pandemia de COVID-19 desde su inicio (melatonin covid - Search Results - PubMed (nih.gov)). Esto puede deberse a varios factores, incluido el hecho de que ninguna organización influyente ha promovido su uso terapéutico para esta afección. La melatonina no es patentable y es barata; por lo tanto, el negocio farmacéutico tiene pocos motivos para fomentar su uso. Mientras tanto, varios medicamentos potencialmente dañinos y costosos se han planteado como terapias para esta enfermedad.

¿Por qué la melatonina no se usa de forma rutinaria en la neumonía por COVID-19? La práctica médica tiende a ser muy conservadora cuando se le presentan métodos o tratamientos novedosos, a menudo por una buena razón. Una respuesta común a la sugerencia del uso de melatonina para reducir la gravedad de la enfermedad de COVID-19 es que la melatonina es una hormona y sólo participa en la regulación del sueño. En este sentido, hay que tener en cuenta que existen en el campo de la PINE numerosos ejemplos de moléculas similares a la melatonina en el sentido de que tienen más de una función. Por ejemplo, la mayor parte de la serotonina se sintetiza en las células enterocromafines del tracto gastrointestinal y tiene un papel modulador local. No obstante, también pasa a la sangre y es captada por las plaquetas en las que se libera durante la vasoconstricción y, por supuesto, es bien conocido su rol como neurotransmisor con funciones en el SNC. Otro ejemplo es la norepinefrina, que es una catecolamina que funciona como neurotransmisor en varias vías cerebrales, pero también es una hormona sintetizada y liberada en el torrente sanguíneo desde la médula suprarrenal y nervios autonómicos periféricos.

Brechas en el conocimiento sobre cómo usar la melatonina; conocimiento limitado o falta de conocimiento sobre la melatonina y su potencialidad; información falsa generalizada en la web y en los medios de comunicación; falta de conocimiento del bajo riesgo y el perfil de seguridad a largo plazo de la melatonina; y la falta de un régimen de dosificación estándar establecido puede resultar en la renuencia a administrar melatonina a los pacientes. Esta obstinación y las lagunas de conocimiento deben cambiarse rápidamente para que la melatonina pueda usarse ampliamente como adyuvante para el tratamiento de COVID-19. Esta situación recuerda el descubrimiento de Ignaz Semmelweis (1818-1865) sobre que la fiebre puerperal podía prevenirse desinfectando las manos en las salas de obstetricia. Aunque propuso esto en 1847, no logró convencer a otros durante su vida.

Uso de la melatonina en el “long COVID”: esperanza terapéutica

Las repercusiones de la pandemia de COVID-19 son catastróficas. Más de 638 millones de personas en todo el mundo han tenido una infección comprobada con el virus SARS-CoV-2 al 22 de noviembre de 2022 y más de 6,6 millones han muerto. Aunque el virus SARS-CoV-2 tiene una mayor preferencia por el tejido pulmonar, la investigación clínica y experimental ha revelado su fuerte afinidad por el sistema nervioso central. Asociados con la infección por SARS-CoV-2, los síntomas neurológicos como pérdida de memoria, falta de concentración, mialgia, anosmia, cefalea y mareos se informan comúnmente en pacientes con COVID-19, así como casos aislados de ictus epiléptico, encefalitis, accidente cerebrovascular, o rabdomiolisis. Las consecuencias a largo plazo de la infección por SARS-CoV-2 incluyen problemas cognitivos (especialmente pérdida de memoria o "niebla cerebral"), fatiga crónica, mialgia, debilidad muscular, fiebre persistente y dificultad para respirar por el esfuerzo (Taquet et al., 2022).

La encefalomiелitis miálgica/síndrome de fatiga crónica (EM/SFC) es una afección multisistémica con síntomas devastadores y a menudo de por vida caracterizados por fatiga persistente, intolerancia al ejercicio físico, problemas cognitivos, interrupción del sueño y disfunción autonómica subyacente. Como antecedente, comúnmente se encuentran infecciones virales agudas. EM/SFC tiene similitudes con el inicio y la sintomatología del COVID-19 prolongado. De hecho, una proporción aún no definida de personas con COVID prolongado cumple con los criterios para el diagnóstico de EM/SFC, lo que aumenta significativamente la carga global del COVID-19. Se ha planteado la hipótesis que la neuroinflamación que produce lesiones hipometabólicas es una de las causas de la disfunción crónica después de una enfermedad COVID moderada (Taquet et al., 2022).

Las cualidades neuroprotectoras de la melatonina deben considerarse en el contexto de la niebla mental y EM/SFC. En modelos transgénicos de Enfermedad de Alzheimer (EA), la melatonina regula el metabolismo de amiloide- β ($A\beta$) comenzando con las fases iniciales del proceso patológico [ver para ref. (Cardinali, 2019a)]. A partir de estos estudios, la dosis efectiva de melatonina para un adulto de 75 kg fue de 2 a 3 órdenes de magnitud mayor que la empleada habitualmente en humanos. La neurotoxicidad inducida por $A\beta$ y la muerte celular implican estrés oxidativo, y la melatonina protege eficazmente a las células tanto *in vitro* como *in vivo*. El tratamiento con melatonina de ratones transgénicos con EA aumenta el aclaramiento glinfático de $A\beta$. En este sentido, se sabe que la melatonina preserva el sueño de ondas lentas en pacientes, una fase en la que la eliminación glinfática de los péptidos $A\beta$ aumenta considerablemente (Cardinali, 2019a).

La administración de melatonina en las primeras etapas del deterioro cognitivo mejora constantemente el sueño y el rendimiento cognitivo [ver para ref. (Cardinali, 2019a)]. En el Laboratorio del autor, se llevan cabo análisis retrospectivos de pacientes con deterioro cognitivo mínimo que habían recibido una dosis diaria de 3-24 mg de melatonina junto con su medicación habitual. En comparación con el grupo no tratado, los pacientes tratados con melatonina mejoraron significativamente el rendimiento cognitivo, el Inventario de Depresión

de Beck y la calidad del ritmo de sueño/vigilia [ver para ref. (Cardinali, 2019a)]. En un estudio de 40 pacientes con deterioro cognitivo mínimo tratados con melatonina a una dosis diaria de 0,15 mg/kg durante 6 meses, el volumen del hipocampo y el grosor de la lámina cribosa disminuyeron significativamente en comparación con 39 pacientes que recibieron placebo (Xu et al., 2020). Una puntuación más baja en el Examen Minimental, un volumen del hipocampo más pequeño y un nivel aumentado de proteína tau se asociaron con una lámina cribosa significativamente más delgada en pacientes con deterioro cognitivo mínimo, todos efectos contrarrestados por el tratamiento con melatonina. En un metanálisis de 22 ensayos controlados aleatorios para evaluar los efectos neurocognitivos del tratamiento con melatonina en adultos sanos e individuos con enfermedad de Alzheimer e insomnio, los pacientes con enfermedad de Alzheimer que recibieron más de 12 semanas de tratamiento con melatonina (2,5 a 10 mg diarios) mejoraron la puntuación Minimental, particularmente en la etapa leve de la enfermedad (Sumsuzzman et al., 2021). Por lo tanto, el tratamiento con melatonina puede ser efectivo en las primeras etapas de la enfermedad neurodegenerativa, como es la niebla mental en pacientes con COVID prolongado.

Los efectos beneficiosos de la melatonina sobre la fibromialgia (asociada comúnmente con EM/SFC) se describieron por primera vez en el laboratorio del autor (Citera et al., 2000). Desde entonces, varios estudios confirmaron los hallazgos iniciales [para ref ver (Hemati et al., 2020)]. Las similitudes entre EM/SFC, fibromialgia y el síndrome post-COVID sugieren un mecanismo patogénico común. La multiplicidad de anomalías fisiopatológicas en pacientes con EM/SFC abre la posibilidad de numerosos objetivos terapéuticos potenciales de la melatonina. Las diversas anomalías descritas comprenden aumento del estrés oxidativo, disfunción mitocondrial y bioenergética desregulada, un estado proinflamatorio, la alteración de las barreras de la mucosa intestinal y trastornos del sistema nervioso autónomo relacionados con la autoinmunidad. La melatonina es el único compuesto que aborda todos los objetivos potenciales mencionados.

Conclusiones

En situaciones críticas, como un brote de Ébola o una pandemia de COVID-19, es ético usar todos los medicamentos accesibles y seguros, incluso si su utilidad no ha sido completamente demostrada, especialmente si la terapia no tiene efectos secundarios adversos importantes. Dada la enorme cantidad de muertes causadas por infecciones por SARS-CoV-2 en todo el mundo, parece inmoral no aprovechar una terapia tan segura como la melatonina, especialmente si las vacunas se vuelven menos efectivas a medida que el virus continúa evolucionando. Ensayos clínicos bien controlados y potentes son esenciales para establecer aún más la evidencia actual de que la melatonina es segura y eficaz en el tratamiento de COVID-19 y sus secuelas.

Bibliografía

- Cardinali D. P. (2019a). Melatonin: Clinical Perspectives in Neurodegeneration. *Frontiers in endocrinology*, 10, 480. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00480>
- Cardinali, D. P. (2019b). Are melatonin doses employed clinically adequate for melatonin-induced cytoprotection? *Melatonin Research*, 2(2), 106–132. <https://doi.org/10.32794/mr11250025>
- Cardinali, D. P., Brown, G. M., y Pandi-Perumal, S. R. (2020). Can Melatonin Be a Potential "Silver Bullet" in Treating COVID-19 Patients?. *Diseases (Basel, Switzerland)*, 8(4), 44. <https://doi.org/10.3390/diseases8040044>
- Cardinali, D. P., Brown, G. M. y Pandi-Perumal, S. R. (2022). Melatonin's Benefits and Risks as a Therapy for Sleep Disturbances in the Elderly: Current Insights. *Nature and science of sleep*, 14, 1843–1855. <https://doi.org/10.2147/NSS.S380465>
- Citera, G., Arias, M. A., Maldonado-Cocco, J. A., Lázaro, M. A., Rosemffet, M. G., Brusco, L. I., Scheines, E. J. y Cardinalli, D. P. (2000). The effect of melatonin in patients with fibromyalgia: a pilot study. *Clinical rheumatology*, 19(1), 9–13. <https://doi.org/10.1007/s100670050003>
- Hemati, K., Amini Kadijani, A., Sayehmiri, F., Mehrzadi, S., Zabihyeganeh, M., Hosseinzadeh, A. y Mirzaei, A. (2020). Melatonin in the treatment of fibromyalgia symptoms: A systematic review. *Complementary therapies in clinical practice*, 38, 101072. <https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2019.101072>
- Reiter, R. J., Ma, Q. y Sharma, R. (2020). Treatment of ebola and other infectious diseases: melatonin “goes viral.” *Melatonin Research*, 3(1), 43–57. <https://doi.org/10.32794/mr11250047>
- Reiter, R. J., Sharma, R., Simko, F., Dominguez-Rodriguez, A., Tesarik, J., Neel, R. L., Slominski, A. T., Kleszczynski, K., Martin-Gimenez, V. M., Manucha, W. y Cardinali, D. P. (2022). Melatonin: highlighting its use as a potential treatment for SARS-CoV-2 infection. *Cellular and molecular life sciences: CMLS*, 79(3), 143. <https://doi.org/10.1007/s00018-021-04102-3>
- Sumsuzzman, D. M., Choi, J., Jin, Y. y Hong, Y. (2021). Neurocognitive effects of melatonin treatment in healthy adults and individuals with Alzheimer's disease and insomnia: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 127, 459–473. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.04.034>
- Taquet, M., Sillett, R., Zhu, L., Mendel, J., Camplisson, I., Dercon, Q. y Harrison, P. J. (2022). Neurological and psychiatric risk trajectories after SARS-CoV-2 infection: an analysis of 2-year retrospective cohort studies including 1 284 437 patients. *The lancet. Psychiatry*, 9(10), 815–827. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(22\)00260-7](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(22)00260-7)
- Xu, L., Yu, H., Sun, H., Hu, B. y Geng, Y. (2020). Dietary Melatonin Therapy Alleviates the Lamina Cribrosa Damages in Patients with Mild Cognitive Impairments: A Double-Blinded, Randomized Controlled Study. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*, 26, e923232. <https://doi.org/10.12659/MSM.923232>

Agradecimientos:

Se agradece a la Sra. Vanessa Fagundes (vanessabage@yahoo.com.br) por la revisión técnica del idioma portugués.

Limitaciones de responsabilidad:

La responsabilidad de este trabajo es exclusivamente del autor.

Conflicto de interés:

Ninguno

Fuentes de apoyo:

La presente investigación no contó con fuentes de financiación.

Originalidad del trabajo:

Este artículo es original y no ha sido enviado para su publicación a otro medio en forma completa o parcial.

Cesión de derechos:

El autor de este trabajo cede el derecho de autor a la revista *Pinelatioamericana*.

Contribución de los autores:

El autor se hace públicamente responsable del contenido del presente y aprueba su versión final.