

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

ESTUDIO DE EFICACIA DE LA MELATONINA INTRAVENOSA
E INTRACORONARIA COMO TRATAMIENTO ADYUVANTE A
LA ANGIOPLASTIA PRIMARIA EN EL INFARTO AGUDO DE
MIOCARDIO CON ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST

Tesis doctoral

AUTOR: **JULIA GONZÁLEZ GONZÁLEZ**

TUTOR-DIRECTOR: **PEDRO ABREU GONZÁLEZ**

DIRECTOR: **ALBERTO DOMÍNGUEZ RODRÍGUEZ**

AÑO: **2017**

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 905058

Código de verificación: Wjb7pmui

Firmado por:	Fecha:
JULIA GONZALEZ GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 00:04:02
PEDRO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 16:28:37
ALBERTO DOMINGUEZ RODRIGUEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 18:22:10
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/05/2017 11:41:55

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar quiero dar las gracias a mis directores por haberme permitido participar en este proyecto y guiarme en la elaboración de esta tesis. Al Dr. Alberto Domínguez Rodríguez, por transmitirme cada día su experiencia y curiosidad por la Ciencia. Como él dice “me conoce desde chiquitita” en la práctica de la cardiología y se ha preocupado por formarme como médico e investigadora. Gracias también al Dr. Pedro Abreu González, por compartir sus amplios conocimientos sobre la melatonina y estar siempre disponible de esa forma tan cercana y serena.

Este trabajo no hubiera sido posible sin la participación de los servicios de Cardiología de los hospitales implicados. Muchísimas gracias a los médicos, enfermeros y auxiliares de enfermería que ha participado desinteresadamente y con gran profesionalidad en la aleatorización, administración de medicación, recogida de datos y realización de las resonancias magnéticas. Gracias también al Dr. Enrique Francisco González Dávila, profesor de la Universidad de La Laguna, que pacientemente me ha ayudado en la interpretación estadística.

Quiero expresar también mi agradecimiento a los pacientes. Gracias porque, a pesar de su enfermedad, han sabido entender y colaborar en nuestra inquietud por el avance de la medicina.

Por último, quiero agradecer a mi familia y amigos el haber estado a mi lado en los buenos y malos momentos de este proceso, en especial a mi padre.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 905058

Código de verificación: Wjb7pmui

Firmado por:	Fecha:
JULIA GONZALEZ GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 00:04:02
PEDRO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 16:28:37
ALBERTO DOMINGUEZ RODRIGUEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 18:22:10
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/05/2017 11:41:55

ABREVIATURAS

ACTP: angioplastia coronaria transluminal percutánea

ACTPP: angioplastia coronaria transluminal percutánea primaria

ARI: arteria responsable del infarto

AUC: área bajo la curva

BCRIHH: bloqueo completo de rama izquierda del haz de His

CIR: condicionamiento isquémico remoto

CK-MB: creatinquinasa-MB

CSA: ciclosporina A

ECG: electrocardiograma

FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo

IAM: infarto agudo de miocardio

IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST

ic: intracoronario

IR: isquemia-reperusión

MPTP: poro de permeabilidad transitoria mitocondrial

NADPH: nicotinamida adenina dinucleótido fosfato

NO: óxido nítrico

OH[·]: radical hidroxilo

RMN: resonancia magnética nuclear

ROS: especies reactivas de oxígeno

RN: radical libre por nitración

SPECT: tomografía computarizada de emisión monofotónica

SERCA: Bomba Ca²⁺-ATPasa del retículo sarcoendoplasmático

TIMI: Thrombolysis In Myocardial Infarction

VTDVI: volumen telediastólico del ventrículo izquierdo

VTSVI: volumen telesistólico del ventrículo izquierdo

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 905058

Código de verificación: Wjb7pmui

Firmado por: JULIA GONZALEZ GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 13/05/2017 00:04:02
PEDRO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 16:28:37
ALBERTO DOMINGUEZ RODRIGUEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 18:22:10
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/05/2017 11:41:55

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	5
1. Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST	6
2. Isquemia-reperfusión en el IAMCEST	8
3. Cardioprotección en el IAMCEST	11
4. Melatonina: generalidades	14
5. Melatonina y protección del Sistema Cardiovascular	18
6. Melatonina en la enfermedad arterial coronaria y en la fisiopatología del daño isquemia reperfusión	20
7. Determinación del tamaño del infarto: Papel de la cardio-resonancia magnética nuclear	25
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	27
MATERIAL Y MÉTODOS	30
1. Diseño del estudio	31
2. Vías de administración y dosis	31
3. Sujetos de estudio	33
3.1 Criterios de inclusión	33
3.2 Criterios de exclusión	34
4. Aleatorización	34
5. Variables	35
	3

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 905058

Código de verificación: Wjb7pmui

Firmado por: JULIA GONZALEZ GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 13/05/2017 00:04:02
PEDRO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 16:28:37
ALBERTO DOMINGUEZ RODRIGUEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 18:22:10
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/05/2017 11:41:55

6. Análisis estadístico	36
RESULTADOS	38
1. Características de la población y tratamiento administrado	39
2. Troponina I y electrocardiograma	42
3. Tamaño del infarto y datos de la resonancia magnética nuclear en la fase aguda	43
4. Resonancia magnética nuclear de seguimiento	45
5. Eventos clínicos	49
6. Impacto del tiempo de isquemia en el efecto de la administración de la melatonina	50
DISCUSIÓN	56
1. Consideraciones sobre los resultados de ensayos clínicos con procedimientos físicos	57
2. Consideraciones sobre los resultados de ensayos clínicos con moléculas cardioprotectoras	61
3. Melatonina en el daño isquemia-reperfusión: Resultados del ensayo clínico en fase II	70
LIMITACIONES	78
CONCLUSIONES	80
BIBLIOGRAFÍA	82
ANEXOS	105

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 905058

Código de verificación: Wjb7pmui

Firmado por: JULIA GONZALEZ GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 13/05/2017 00:04:02
PEDRO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 16:28:37
ALBERTO DOMINGUEZ RODRIGUEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 18:22:10
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/05/2017 11:41:55

INTRODUCCIÓN

5

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 905058

Código de verificación: Wjb7pmui

Firmado por: JULIA GONZALEZ GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 13/05/2017 00:04:02
PEDRO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 16:28:37
ALBERTO DOMINGUEZ RODRIGUEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 18:22:10
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/05/2017 11:41:55

1. Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST

Las enfermedades cardiovasculares son la causa más frecuente de muerte en Europa, y dentro de ellas la cardiopatía isquémica, que alcanza el 20% de todas las muertes en países de nuestro entorno¹. El infarto agudo de miocardio (IAM) es un trastorno cardiovascular frecuente con una incidencia de ingresos hospitalarios de 90-312/100.000 habitantes/año². De acuerdo con el documento de consenso de expertos de la European Society of Cardiology/ American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association/ World Heart Federation sobre la tercera definición universal de infarto de miocardio³, podemos definir el IAM como una entidad nosológica caracterizada por manifestaciones clínicas, incluyendo los hallazgos electrocardiográficos, valores elevados de biomarcadores, pruebas de imagen y anatomía patológica que reflejan la muerte de cardiomiocitos causada por isquemia prolongada. En este contexto, se entiende como IAM la detección de un aumento y/o descenso de los valores de biomarcadores cardiacos por encima del percentil 99 del límite superior de referencia y al menos uno de los siguientes parámetros: síntomas de isquemia, nuevos cambios significativos en el segmento ST-T o nuevo bloqueo completo de rama izquierda del haz de His (BCRIHH), aparición de ondas Q patológicas en el electrocardiograma (ECG), pruebas por imagen de nueva pérdida de miocardio viable o nuevas anomalías regionales en el movimiento de la pared e identificación de trombo intracoronario en la angiografía o en la autopsia.

Los cambios en el segmento ST en la fase aguda del IAM son de gran trascendencia para su manejo en las primeras horas. Un segmento ST elevado

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 905058

Código de verificación: Wjb7pmui

Firmado por:	Fecha:
JULIA GONZALEZ GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 00:04:02
PEDRO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 16:28:37
ALBERTO DOMINGUEZ RODRIGUEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 18:22:10
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/05/2017 11:41:55

en ausencia de hipertrofia ventricular izquierda o BCRHH indica que la isquemia en la región del miocardio distal al compromiso vascular alcanza todo su espesor, desde subendocardio a subepicardio, con la consecuente pérdida de su capacidad contráctil⁴, por lo que requiere de la revascularización urgente. Entendemos por elevación del segmento ST cuando, con respecto al electrocardiograma previo, se detecta un ascenso de éste en el punto J $\geq 0,1$ milivoltios (mV) en dos derivaciones contiguas excepto en V₂-V₃, en las que se considera como punto de corte $\geq 0,2$ mV en varones ≥ 40 años, $\geq 0,25$ mV en varones menores de 40 años y $\geq 0,15$ en mujeres. En Europa, la incidencia anual de ingresos hospitalarios por infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) se encuentra entorno 44-142/100 000 habitantes/año².

El tratamiento del IAMCEST ha cambiado considerablemente en las tres últimas décadas. El conocimiento en los años ochenta de que la reperfusión temprana disminuye la extensión del infarto⁵ y que su etiología en la mayoría de los casos es la oclusión trombótica coronaria⁶, llevó al desarrollo del tratamiento fibrinolítico y a una mejoría sustancial de su pronóstico^{7,8}. Unos años más tarde, la capacidad de localizar la oclusión trombótica a través de angiografía coronaria y de reperfundir el tejido isquémico mediante angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP) supuso un avance adicional en su manejo. Gracias a estos tratamientos se ha conseguido una mejoría notable del pronóstico de estos pacientes al lograr una reducción de la mortalidad hospitalaria de un 20% en los años 80 a un 3,5-14% con el tratamiento fibrinolítico y a un 2,7-8% con ACTP en la actualidad².

7

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 905058

Código de verificación: Wjb7pmui

Firmado por:	Fecha:
JULIA GONZALEZ GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 00:04:02
PEDRO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 16:28:37
ALBERTO DOMINGUEZ RODRIGUEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 18:22:10
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/05/2017 11:41:55

Reducir el tamaño del infarto es de gran importancia para la recuperación miocárdica y mejorar el pronóstico. Sin embargo, a pesar de una reperfusión miocárdica temprana en el IAMCEST, no se consigue una reducción completa de su tamaño, debido al daño producido por la propia reperfusión del miocardio isquémico. Tras el éxito conseguido en los últimos treinta años con el tratamiento para reducir el daño isquémico, la prevención o reducción de la lesión por reperfusión es uno de los mayores retos actuales en el manejo del IAM.

2. Isquemia-reperfusión en el IAMCEST

El daño por reperfusión miocárdica fue descrito por primera vez por Jennings y cols.⁹ en 1960. Se puede manifestar por arritmias de reperfusión, aturdimiento miocárdico, fenómenos de “no-reflow” y daño letal por reperfusión. Éste consiste en la muerte de miocardiocitos, viables durante la isquemia, como consecuencia de eventos desencadenados o magnificados por la propia restauración del flujo¹⁰ (Figura 1). La idea de que la reperfusión puede inducir daño adicional al isquémico se afianzó a mediados de los años 1980, al observar que la reperfusión lenta y a baja presión daba lugar a una disminución del edema y del tamaño del infarto comparado con la reperfusión estándar a presión normal¹¹. La identificación de los mecanismos fisiopatológicos implicados en la muerte celular por reperfusión en modelos experimentales contribuyó a reforzar este concepto.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 905058

Código de verificación: Wjb7pmui

Firmado por: JULIA GONZALEZ GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 13/05/2017 00:04:02
PEDRO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 16:28:37
ALBERTO DOMINGUEZ RODRIGUEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 18:22:10
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/05/2017 11:41:55

Durante la isquemia miocárdica, el metabolismo de los cardiomiocitos es predominantemente anaeróbico, dando lugar a la formación de lactato y a la acidificación del medio intracelular. Para eliminar el exceso de ión hidrógeno (H^+) se produce el cambio de H^+ por ión sodio (Na^+) mediante el intercambiador

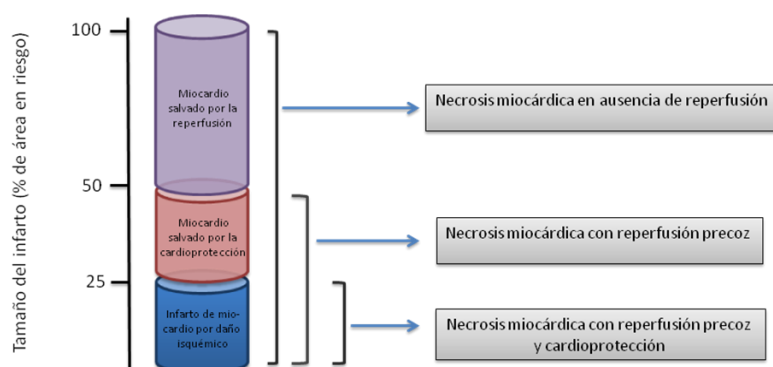


Figura 1: Representación del porcentaje de miocardio afectado por el daño isquemia reperusión (modificado de Frohlich et al. 2013)¹²

Na^+/H^+ . A través de este mecanismo y del fallo de la bomba sodio/potasio (Na^+/K^+) dependiente de energía, se produce un exceso de Na^+ intracitoplasmático que trata de corregirse a través del intercambiador de membrana sodio/calcio (Na^+/Ca^{2+}). Como consecuencia de la depleción de adenosin trifosfato (ATP), no es posible eliminar el Ca^{2+} adecuadamente y se produce una sobrecarga de Ca^{2+} citosólico, que favorecerá la hipercontractura cardiomiocitaria y la activación del proceso de apoptosis¹³.

Si la reperusión se produce en un plazo suficientemente corto como para recuperar tejido isquémico viable pero en riesgo de sufrir infarto si no se hubiera abierto la arteria, las células con capacidad de restaurar su homeostasis iónica sobrevivirán; sin embargo, las que se encuentren en una

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/		
Identificador del documento: 905058		Código de verificación: Wjb7pmui
Firmado por: JULIA GONZALEZ GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 13/05/2017 00:04:02	
PEDRO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 16:28:37	
ALBERTO DOMINGUEZ RODRIGUEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 18:22:10	
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/05/2017 11:41:55	

situación energética más precaria, el equilibrio iónico no sólo no se recupera sino que empeora, dando lugar a la muerte celular por necrosis¹³. A este desequilibrio contribuyen varios factores. Por un lado, la sobrecarga del retículo sarcoplásmico, capaz de manejar el exceso de Ca^{2+} citosólico durante los primeros minutos de la reperfusión mediante la bomba Ca^{2+} -ATPasa (SERCA), pero que posteriormente se hace insuficiente produciendo un aumento de Ca^{2+} intracelular¹³. Por otro lado, la reperfusión conduce a un aumento de la disponibilidad de ATP y de oxígeno y consecuentemente, a la rápida reenergización del cardiomiocito a través de la activación de la fosforilación oxidativa, con la formación de los poros de permeabilidad transitoria mitocondrial (MPTP)¹⁴. Los MPTP son canales no selectivos de la membrana interna de la mitocondria, cuya apertura genera alteración del voltaje diferencial transmembrana y desacoplamiento de la fosforilación oxidativa, dando lugar a depleción de ATP y formación de especies reactivas de oxígeno (ROS). Se ha visto que durante la isquemia los MPTP permanecen cerrados y que en los primeros minutos de la fase de reperfusión se produce su apertura como consecuencia de la corrección brusca del pH, la sobrecarga de Ca^{2+} y el efecto de los ROS¹⁵.

Aparte de su origen mitocondrial, los ROS se pueden generar en células endoteliales por acción de la xantina oxidasa, y posteriormente a partir de la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH) oxidasa presente mayoritariamente en los neutrófilos. Estas especies reactivas dan lugar al estrés oxidativo que provoca alteración de la permeabilidad de la membrana celular y mitocondrial, alteración del voltaje diferencial transmembrana,

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 905058	Código de verificación: Wjb7pmui
Firmado por: JULIA GONZALEZ GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 13/05/2017 00:04:02
PEDRO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 16:28:37
ALBERTO DOMINGUEZ RODRIGUEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 18:22:10
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/05/2017 11:41:55

incapacidad para mantener el gradiente iónico y electrolítico a través de la membrana celular, alteración de la cadena respiratoria y déficit energético. En respuesta a estos fenómenos, se produce el reclutamiento de plaquetas y leucocitos, liberación de citoquinas y una reacción inflamatoria en torno a la isquemia y reperfusión que contribuye a aumentar el daño tisular.

La prevención o reducción de la lesión por isquemia-reperfusión (IR) es uno de los retos actuales en el manejo del IAM. Existe gran interés en la búsqueda de compuestos que puedan interrumpir de forma efectiva esta cascada. Hasta el momento, muchos tratamientos parecen ser efectivos en disminuir el daño IR en estudios con animales; sin embargo su traslación al escenario clínico ha arrojado en muchas situaciones resultados desalentadores^{10,15-18}. Estudios experimentales y clínicos^{19,20} indican que la melatonina tiene efectos protectores sobre el sistema cardiovascular²¹⁻²³ y efectos farmacológicos a diferentes niveles de la cascada fisiopatológica de la lesión por IR^{24,25}.

3. Cardioprotección en el infarto agudo de miocardio

El conocimiento de que la reperfusión puede inducir daño adicional al isquémico ha impulsado la investigación en tratamientos coadyuvantes durante la angioplastia primaria para reducir el tamaño del infarto. Estas medidas se pueden dividir en dos grupos principales: condicionamiento isquémico mecánico e intervenciones farmacológicas.

Se entiende por postcondicionamiento isquémico a la aplicación de breves periodos de isquemia y reperfusión en la arteria responsable del infarto

11

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 905058

Código de verificación: Wjb7pmui

Firmado por: JULIA GONZALEZ GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 13/05/2017 00:04:02
PEDRO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 16:28:37
ALBERTO DOMINGUEZ RODRIGUEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 18:22:10
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/05/2017 11:41:55

después de su reapertura. Su empleo, en modelos animales, mostró una reducción en el tamaño del infarto²⁶ y en el primer estudio en pacientes con IAMCEST²⁷ se constató una reducción significativa en el área bajo la curva de los marcadores de daño miocárdico. Sin embargo, los trabajos posteriores mostraron resultados contradictorios. Aunque las conclusiones de otras investigaciones fueran favorables²⁸, en grandes ensayos clínicos recientes como el estudio POST²⁹ (Effects of Postconditioning on Myocardial Reperfusion in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction) y el estudio DANAMI-3³⁰ (Danish Study of the Optimal Acute Treatment of patients With ST-elevation Myocardial Infarction-3) no se demostró mejoría significativa de la perfusión miocárdica ni de la mortalidad u hospitalización por insuficiencia cardíaca. Se ha estudiado también si la inducción repetida de IR en una región remota al infarto o condicionamiento isquémico remoto (CIR) puede proporcionar cardioprotección, mostrando resultados alentadores en la reducción del tamaño del infarto³¹. En el estudio CONDI-2 (NCT01857414), que se encuentra actualmente en fase de reclutamiento de pacientes, se investiga si el CIR puede disminuir la mortalidad cardiovascular y la hospitalización por insuficiencia cardíaca.

Como consecuencia de la identificación de los mecanismos moleculares y celulares implicados en el daño IR se han propuesto varios tratamientos farmacológicos para reducir el tamaño del infarto. Muchos de ellos, al transferirse a la clínica, han mostrado resultados negativos. Otros, en cambio, han mostrado resultados más prometedores. La ciclosporina A inhibe la formación y apertura del MPTP³². En un estudio con 58 pacientes se vio que

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 905058	Código de verificación: Wjb7pmui
Firmado por: JULIA GONZALEZ GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 13/05/2017 00:04:02
PEDRO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 16:28:37
ALBERTO DOMINGUEZ RODRIGUEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 18:22:10
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/05/2017 11:41:55

reducía el tamaño del infarto³³, aunque en un estudio más reciente con 970 pacientes (Estudio CIRCUS), no se encontró reducción en las recurrencias de infarto, angina inestable o ictus³⁴. Datos obtenidos en modelos experimentales mostraron que el metoprolol, administrado intravenoso reducía el tamaño del infarto³⁵, debido a su capacidad para reducir la demanda miocárdica de oxígeno e influir en la vía de señalización del daño por reperfusión³⁶. Este efecto se confirmó en un estudio con 270 pacientes con infarto anterior (METOCARD-CNIC) en los que la resonancia magnética nuclear demostró que el tamaño del infarto era significativamente menor en los pacientes tratados con metoprolol³⁷. Sin embargo, estos datos no fueron corroborados en un estudio posterior que evaluó su efecto al administrar la primera dosis precozmente durante el traslado al centro sanitario en infartos de cualquier localización (estudio EARLY BAMl)³⁸. La adenosina es una purina distribuida ubicuamente y un precursor fundamental del ATP. Se ha visto que la activación de receptores de adenosina, a través de la fosforilación de diferentes quinasas, puede inhibir la apertura del MPTP³⁹. Los resultados de un estudio con 54 pacientes con IAMCEST, mostraron que su administración intracoronaria aumentaba el flujo sanguíneo y la contractilidad cardíaca, y reducía el fenómeno de *no-reflow*⁴⁰. Sin embargo, en un estudio realizado con 112 pacientes⁴¹, la resonancia magnética no demostró reducción del tamaño del infarto. En dos ensayos clínicos más amplios (AMISTAD y AMISTAD-II) se observó que a altas dosis, la adenosina reducía del tamaño del infarto de localización anterior, aunque la evolución clínica no fue diferente a la de los pacientes no tratados^{42,43}. También se han usado moduladores del metabolismo de la glucosa, como el exenatide⁴⁴ y la perfusión de la combinación gluco-insulina-potasio⁴⁵; el primero con

13

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 905058

Código de verificación: Wjb7pmui

Firmado por: JULIA GONZALEZ GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 13/05/2017 00:04:02
PEDRO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 16:28:37
ALBERTO DOMINGUEZ RODRIGUEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 18:22:10
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/05/2017 11:41:55

resultados prometedores, aunque deben ser confirmados en estudios más amplios, y el segundo con resultados contradictorios.

Los datos experimentales sobre los efectos fisiológicos y farmacológicos de la melatonina, particularmente relacionados con su capacidad antioxidante, en otros órganos como la retina⁴⁶, el cerebro⁴⁷, el hígado⁴⁸ o el tracto digestivo⁴⁹, sugiere que también pudiera tener efectos beneficiosos en el daño miocárdico por isquemia reperusión.

4. Melatonina: generalidades

La melatonina es una indolamina aislada, por primera vez, de la glándula pineal de la vaca en 1958⁵⁰. Se le dio este nombre porque tenía la capacidad de inducir la formación de gránulos de melanina en melanocitos de rana. Un año después se identificó su estructura química como N-acetil-5-metoxitriptamina⁵¹. La melatonina es sintetizada a partir del aminoácido L-triptófano que se convierte en 5-hidroxi-L-triptófano por la enzima triptófano-5 hidroxilasa. 5-hidroxi-L triptófano es convertido en serotonina por descarboxilación a través de la enzima 5-hidroxitriptófano descarboxilasa. La serotonina es convertida por la aril-akil-amina N-acetiltransferasa (NAT) en N-acetil-serotonina, y ésta en melatonina por la acetil-serotonina-O-metiltransferasa (Figura 2). En general las enzimas implicadas en la síntesis de melatonina presentan variaciones circadianas a nivel transcripcional y/o transduccional, pero se considera que la que tiene un papel limitante en este proceso es la aril-akil-amina N-acetiltransferasa^{52,53}. Aunque la melatonina es

14

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 905058

Código de verificación: Wjb7pmui

Firmado por: JULIA GONZALEZ GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 13/05/2017 00:04:02
PEDRO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 16:28:37
ALBERTO DOMINGUEZ RODRIGUEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 18:22:10
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/05/2017 11:41:55

sintetizada por otros órganos como el intestino y células sanguíneas, como linfocitos y plaquetas, la fuente responsable de las variaciones circadianas de la melatonina circulante en sangre es la glándula pineal. La influencia del fotoperiodo en la secreción de melatonina en mamíferos se ejerce a través de conexiones que parten de la retina (transducción de la luz en los fotorreceptores) y llegan al núcleo supraquiasmático hipotalámico (considerado

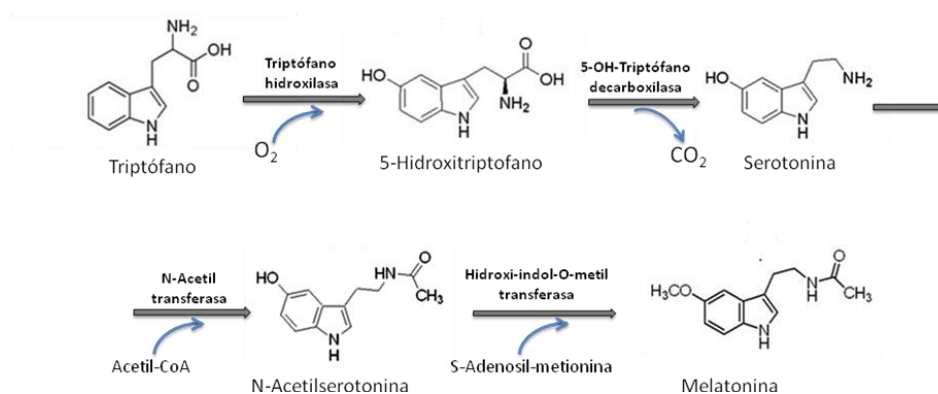


Figura 2: Síntesis de melatonina a partir de triptófano (modificado de Morera et al. 2009)⁵⁴

el reloj biológico de los mamíferos). Desde aquí, a través del núcleo paraventricular, se forman conexiones descendentes hasta los centros ortosimpáticos de la columna intermedia del asta lateral de la región cervical de médula espinal; de aquí al ganglio ortosimpático cervical superior, y del ganglio cervical superior ascienden fibras perivasculares que forman el nervio conario hasta la glándula pineal. Esta proyección regula la síntesis de melatonina a partir del triptófano circulante⁵⁵ al actuar sobre receptores adrenérgicos β_1 y α_1

15

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 905058

Código de verificación: Wjb7pmui

Firmado por: JULIA GONZALEZ GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 13/05/2017 00:04:02
PEDRO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 16:28:37
ALBERTO DOMINGUEZ RODRIGUEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 18:22:10
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/05/2017 11:41:55

que se expresan en pinealocitos⁵⁶⁻⁵⁸. La glándula pineal también recibe otras conexiones entre las que merecen mención, las serotoninérgicas procedentes del núcleo dorsal del rafe^{59,60} (Figura 3).

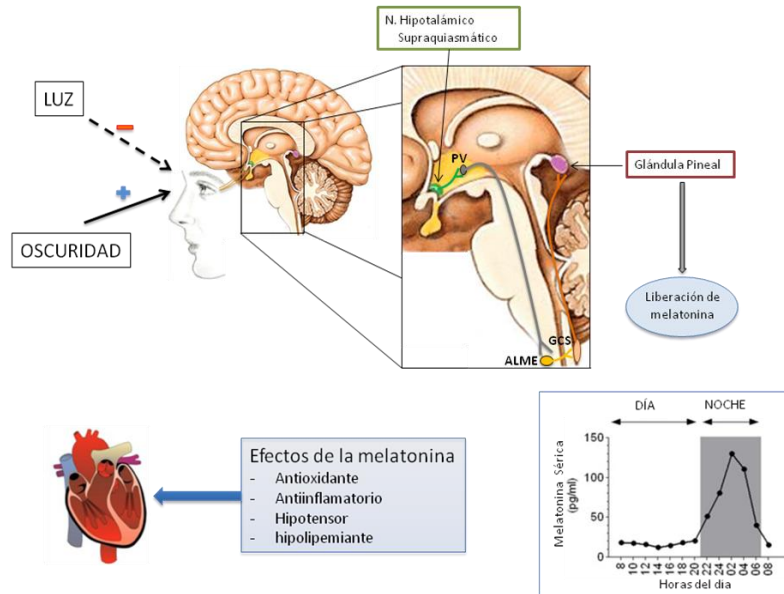


Figura 3: Fisiología de la liberación de melatonina (modificado de Dominguez-Rodriguez et al 2012)⁶¹

La concentración de melatonina en el suero de los seres humanos es circadianamente variable y su amplitud disminuye con la edad. Durante la noche, alcanza valores entre 10^{-10} - 10^{-9} mol/l y por el día sus niveles son sensiblemente más bajos, casi indetectables^{62,63}. En estudios experimentales y clínicos se han empleado dosis farmacológicas de entre 1 y 300 mg al día durante más de 3 meses, demostrando un buen perfil de seguridad a estas concentraciones²².

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/		
Identificador del documento: 905058		Código de verificación: Wjb7pmui
Firmado por: JULIA GONZALEZ GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 13/05/2017 00:04:02	
PEDRO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 16:28:37	
ALBERTO DOMINGUEZ RODRIGUEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 18:22:10	
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/05/2017 11:41:55	

Las funciones fisiológicas de la melatonina se relacionan fundamentalmente con el control de los ritmos circadianos⁵³ y a través de éstos, dependiendo de las diferencias en horas de luz a lo largo del año, con el control, junto con el núcleo supraquiasmático, de los ritmos estacionales^{64,65}. La melatonina ejerce un papel inhibitorio sobre las glándulas periféricas (gónadas, corteza suprarrenal, etc.) a través de la hipófisis. Además se ha descrito su efecto modulador de la presión arterial, antioxidante y antiinflamatorio²².

Las acciones de la melatonina se ejercen a través de receptores de membrana de alta afinidad acoplados a proteínas G, receptores nucleares⁶⁶ y, debido a su facilidad para atravesar las membranas celulares, efectos independientes de la unión a un receptor, como por ejemplo su actividad directa secuestrante de radicales libres. En mamíferos se han identificado dos tipos de receptores de membrana, MT₁ y MT₂^{67,68}. Los receptores MT₂ se expresan preferentemente en la retina y en determinadas regiones cerebrales como el hipocampo. Receptores tanto del tipo MT₁ como MT₂ se expresan de forma abundante en el núcleo supraquiasmático, en la región tuberal de la hipófisis, la glándula suprarrenal, en los islotes de Langerhans del páncreas y células gonadotropas durante el desarrollo. También se han detectado receptores de melatonina fuera del sistema nervioso y endocrino, como el hígado, pulmón, intestino delgado, riñón, piel, linfocitos T y B, plaquetas y de particular interés en el contexto de nuestro estudio, en la pared arterial y el corazón^{69,70}. Los receptores nucleares de melatonina están ampliamente distribuidos. Se han identificado dos subfamilias, la de receptores huérfanos de ácido retinoico (ROR) y la de receptores Z de retinoides (RZR). El receptor ROR α se expresa

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 905058

Código de verificación: Wjb7pmui

Firmado por: JULIA GONZALEZ GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 13/05/2017 00:04:02
PEDRO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 16:28:37
ALBERTO DOMINGUEZ RODRIGUEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 18:22:10
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/05/2017 11:41:55

particularmente en linfocitos T y B, monocitos y neutrófilos. El receptor ROR β se encuentra en cerebro, glándula pineal, retina y bazo. A través de receptores tanto de membrana como nucleares, la melatonina ejerce sus efectos, directa o indirectamente, sobre el sistema endocrino, modulando las oscilaciones circadianas de su secreción²².

5. Melatonina y protección del Sistema Cardiovascular

Las evidencias que apoyan el papel protector de la melatonina sobre el sistema cardiovascular proceden de diferentes líneas de investigación. En primer lugar el descubrimiento de receptores de MT₁ y MT₂ en vasos periféricos y arterias coronarias⁷¹, y de MT₂ en cardiomiocitos del ventrículo izquierdo humano⁷². En línea con estos datos, se ha visto que la aplicación de melatonina en músculo papilar de rata aislado tiene un efecto antiadrenérgico e inotrópico negativo⁷³.

La melatonina ha demostrado tener también efecto antihipertensivo. En estudios experimentales en ratas se objetivó que la pinealectomía genera hipertensión arterial y que la administración de esta indolamina normaliza sus valores⁷⁴. Posteriormente se ha determinado su efecto hipotensor en seres humanos, tanto en sujetos sanos⁷⁵ como en pacientes hipertensos^{76,77}. Esta acción está probablemente mediada por sus efectos sobre la vasculatura periférica a través de los receptores MT₁ (vasoconstricción) y MT₂ (vasodilatación), por los efectos antioxidantes independientes de sus

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 905058	Código de verificación: Wjb7pmui
Firmado por: JULIA GONZALEZ GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 13/05/2017 00:04:02
PEDRO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 16:28:37
ALBERTO DOMINGUEZ RODRIGUEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 18:22:10
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/05/2017 11:41:55

receptores de alta afinidad y por sus efectos a nivel del sistema nervioso central⁷⁸.

La melatonina también protege el sistema cardiovascular a través de la regulación del metabolismo de hidratos de carbono y de lípidos, mediante el control sobre el ritmo ingesta/ayuno y la liberación de insulina, grelina y leptina⁷⁹. Las células α y β de los islotes de Langerhans expresan receptores MT_1 y MT_2 a través de los cuales la melatonina regula la secreción de insulina y de glucagón. La activación de estos receptores reduce los niveles de AMP cíclico inhibiendo la liberación de insulina⁸⁰. Por tanto la insulina sigue un ritmo circadiano de liberación inverso al de la melatonina. Tanto el desequilibrio en este ritmo como mutaciones de MT_2 se han asociado a diabetes mellitus tipo II⁸¹. Además, los pacientes con diabetes mellitus tipo II muestran una reducción en la concentración sérica diurna de melatonina y un aumento de los receptores de melatonina pancreáticos⁸². Por otro lado, la melatonina reduce las concentraciones plasmáticas de colesterol total, colesterol unido a las lipoproteínas de muy baja densidad y de baja densidad en ratas con hipercolesterolemia⁸³. Dado su carácter lipofílico y antioxidante, la melatonina tiene capacidad para entrar en la fase lipídica de lipoproteínas de baja densidad impidiendo su peroxidación. Estudios de nuestro grupo han revelado una asociación entre valores séricos nocturnos elevados de lipoproteínas de baja densidad oxidadas y descenso de melatonina en pacientes con infarto agudo de miocardio⁸⁴. Estas observaciones son consistentes con la idea de que la melatonina puede reducir el colesterol total y aumentar la concentración de lipoproteínas de alta densidad al tiempo que reduce la oxidación de las

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 905058

Código de verificación: Wjb7pmui

Firmado por:	Fecha:
JULIA GONZALEZ GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 00:04:02
PEDRO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 16:28:37
ALBERTO DOMINGUEZ RODRIGUEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 18:22:10
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/05/2017 11:41:55

lipoproteínas de baja densidad; cambios que tendrían un efecto protector frente a la enfermedad cardiovascular⁸³. Además, se ha observado que en modelos experimentales de hipertensión, la melatonina reduce la infiltración intimal y restaura la producción de óxido nítrico (NO)⁸⁵, y en ratones alimentados con alta proporción de grasas reduce la inflamación y la progresión de la arterioesclerosis⁸⁶. Lo que indica un claro efecto protector sobre la disfunción vascular endotelial y la aterosclerosis.

Por último, se ha visto que los pacientes con enfermedad coronaria presentan una producción baja de melatonina y que existe una correlación inversa entre los niveles plasmáticos de melatonina y la gravedad de la enfermedad^{87,88}. Sin embargo, actualmente no está claro si las bajas concentraciones de melatonina en estos pacientes son el resultado de su «consumo» por la acción secuestrante (*radical scavenger*) frente a la producción elevada de radicales libres o si corresponden a una menor producción de melatonina y, por lo tanto, una menor protección contra el estrés oxidativo^{21,62,62}.

6. La melatonina en la enfermedad arterial coronaria y en la fisiopatología del daño por isquemia-reperfusión

La melatonina ha sido propuesta como agente beneficioso, tanto a nivel fisiológico como farmacológico, en diferentes condiciones patológicas en las que esté implicado el estrés oxidativo, el sufrimiento mitocondrial y la inflamación; desde el envejecimiento y las enfermedades degenerativas hasta

20

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 905058

Código de verificación: Wjb7pmui

Firmado por: JULIA GONZALEZ GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 13/05/2017 00:04:02
PEDRO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 16:28:37
ALBERTO DOMINGUEZ RODRIGUEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 18:22:10
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/05/2017 11:41:55

las enfermedades metabólicas y la enfermedad coronaria, incluyendo el IAMCEST con daño por IR^{21,63,82,89}. Diferentes estudios indican que la melatonina y sus metabolitos (entre ellos la 3-ciclo-hidroxilmelatonina, la N-acetil-5-metoxikinuramina y la 6-hidroximelatonina) tienen capacidad antioxidante a través de diferentes mecanismos. Por un lado, actuando como secuestrante de radicales libres tanto por oxidación (ROS) como por nitración (RN) y, por otro lado, por la inhibición de enzimas prooxidantes o inducción de enzimas antioxidantes (superóxido dismutasa, glutathion peroxidasa y gammaglutamil cisteína sintasa⁹⁰). Sabemos que estrés oxidativo y daño mitocondrial forman un binomio en el cual el déficit energético, consecuencia del daño mitocondrial, induce estrés oxidativo, y a su vez, el estrés oxidativo de cualquier índole induce daño mitocondrial⁹¹. Hemos de señalar que, debido a su lipofilia, la melatonina administrada exógenamente atraviesa con facilidad las membranas celulares, alcanzando las concentraciones más altas en la mitocondria, origen y diana importante en el estrés oxidativo^{62,63,83}. A través de la acción secuestrante de radicales libres por oxidación, la melatonina actúa sobre la mitocondria protegiendo los complejos I y III de la cadena transportadora de electrones y la apertura del MPTP⁹², reforzando consecuentemente la potencia energética celular^{63,83}. Diferentes datos indican que la oxidación de la cardiolipina intramitocondrial, un componente lipídico fundamental de la membrana interna de la mitocondria, puede estar implicada en la apertura del MPTP durante la IR. Se ha sugerido que el efecto protector de la melatonina puede estar asociado al efecto antioxidante sobre la cardiolipina⁹². En apoyo de esta idea, estudios en corazones aislados de rata sometidos a un proceso de isquemia/reperfusión mostraron que el MTPT de

21

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 905058

Código de verificación: Wjb7pmui

Firmado por: JULIA GONZALEZ GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 13/05/2017 00:04:02
PEDRO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 16:28:37
ALBERTO DOMINGUEZ RODRIGUEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 18:22:10
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/05/2017 11:41:55

mitocondrias del grupo tratado con melatonina era más resistentes a la sobrecarga de Ca^{2+} que los no tratados, y que la administración de cardiolipina peroxidada reducía el umbral de Ca^{2+} necesario para inducir edematización y fallo mitocondrial²⁴.

Se ha demostrado también que el tratamiento con melatonina reduce la expresión de moléculas proapoptóticas, como la proteína X asociada al linfoma de células B-2 (BAX), y aumenta la expresión de moléculas antiapoptóticas, como la proteína del linfoma de células B-2 (BCL2)⁹³. Además, la melatonina ejerce acciones antiinflamatorias impidiendo el reclutamiento de leucocitos activados hacia tejido lesionado y la expresión de moléculas de adhesión como la P-selectina^{21,94}.

Aparte de los datos sobre los mecanismos de acción, los modelos experimentales también han demostrado los efectos beneficiosos de la melatonina sobre la función cardiaca en la IR. Los trabajos iniciales se llevaron a cabo en corazones aislados de rata en los que se objetivó que la administración de melatonina reducía las arritmias por reperfusión, el tamaño del infarto y los marcadores de estrés oxidativo⁹⁵⁻⁹⁸. Lee y colaboradores fueron los primeros en evaluar *in vivo* el efecto de la indolamina en este escenario. La inyección intravenosa en ratas de 1 y 5 mg/Kg de melatonina antes de la oclusión transitoria de la arteria coronaria izquierda demostró que la melatonina reducía de forma significativa la carga arrítmica⁹⁹. En otro estudio, con la administración de 10 mg/Kg de melatonina antes de la oclusión coronaria, se evidenció disminución del tamaño del infarto, reducción de los niveles de malondialdehído (marcador de peroxidación lipídica) y aumento de la molécula

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 905058

Código de verificación: Wjb7pmui

Firmado por:	Fecha:
JULIA GONZALEZ GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 00:04:02
PEDRO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 16:28:37
ALBERTO DOMINGUEZ RODRIGUEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 18:22:10
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/05/2017 11:41:55

antioxidante de glutatión reducido (GSH) con respecto a las ratas control¹⁰⁰. Sin embargo, estos resultados contrastan con los obtenidos en un modelo de IAM en cerdos mediante la oclusión coronaria transitoria con balón. La administración de 198 mg de melatonina intravenosa y 2 mg intracoronarios antes del inicio de la reperusión no produjo una reducción significativa del tamaño del infarto¹⁰¹ ni de los marcadores de inflamación y estrés oxidativo¹⁰². Si bien los propios autores señalan que puede deberse a no haber incluido la cantidad de animales suficiente para encontrar efecto. También se han determinado los efectos de la melatonina a nivel local intracoronario en estudios animales, demostrando aumento del flujo coronario y mejoría de la contractilidad miocárdica mediante su efecto sobre los receptores MT1/MT2, receptores adrenérgicos beta y liberación de NO⁸⁹.

Como se expuso anteriormente, la evidencia en seres humanos es que existe una relación inversa entre enfermedad coronaria y niveles de melatonina. Debemos mencionar un estudio previo de nuestro grupo en el que se analizó la relación entre los niveles sanguíneos diurnos y nocturnos de albúmina modificada por la isquemia (AMI), un marcador de estrés oxidativo, y melatonina en pacientes con IAMCEST¹⁰³. Los resultados mostraron que las fluctuaciones día/noche en los niveles de melatonina plasmáticos en los pacientes fue mucho menor que en los sujetos controles. Además, aunque los sujetos controles no mostraron fluctuaciones día/noche en las concentraciones de AMI, los sujetos con IAMCEST presentaban niveles significativamente superiores en las horas diurnas, sugiriendo una correlación negativa entre

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 905058

Código de verificación: Wjb7pmui

Firmado por: JULIA GONZALEZ GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 13/05/2017 00:04:02
PEDRO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 16:28:37
ALBERTO DOMINGUEZ RODRIGUEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 18:22:10
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/05/2017 11:41:55

niveles de melatonina y AMI y que este fenómeno puede estar relacionado con el efecto secuestrante de radicales libres por la melatonina.

Aunque la fuente principal de melatonina circulante son los pinealocitos, como se ha señalado, la melatonina es también sintetizada por otras células, incluyendo las plaquetas. Nuestro grupo ha podido cuantificar los niveles de melatonina en las plaquetas del trombo de la arteria coronaria responsable del IAMCEST utilizando técnicas de inmunoanálisis en el momento de la angioplastia percutánea⁷⁰. Los resultados mostraron que los pacientes en los que no se consiguió restablecer el flujo satisfactoriamente tenían niveles intraplaquetarios de melatonina significativamente más bajos que en los que sí se consiguió, lo que indica la relevancia de los niveles de melatonina a nivel trombótico local.

Los datos experimentales favorables sobre el uso de melatonina en el daño IR han llevado a estudiar su efecto en seres humanos (Figura 4). En relación con este tema, Gögenur y cols.¹⁰⁴ examinaron el efecto en marcadores de isquemia miocárdica de la administración de 50 mg de melatonina intravenosa intraoperatoria y 10 mg vía oral durante 3 días en pacientes sometidos a cirugía vascular. En este trabajo se demostró una reducción en la morbilidad cardiovascular y en la isquemia miocárdica en los pacientes que recibieron melatonina. Actualmente, además de nuestro estudio, se está llevando a cabo un ensayo clínico en Dinamarca¹⁰⁵ sobre el uso de esta indolamina en pacientes con IAMCEST sometidos a angioplastia primaria, que se encuentra en fase de reclutamiento de pacientes.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 905058

Código de verificación: Wjb7pmui

Firmado por:	Fecha:
JULIA GONZALEZ GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 00:04:02
PEDRO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 16:28:37
ALBERTO DOMINGUEZ RODRIGUEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 18:22:10
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/05/2017 11:41:55

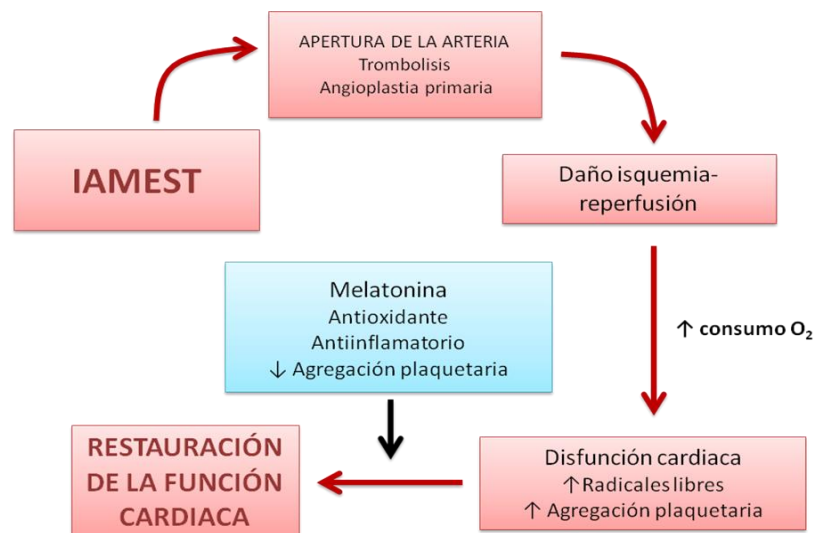


Figura 4: Hipótesis del efecto de la melatonina en la restauración de la función cardíaca (modificado de Dominguez-Rodriguez et al, 2012)⁶¹

7. Determinación del tamaño del infarto: Papel de la cardio-resonancia magnética nuclear

La mayoría de los estudios llevados a cabo en relación con el daño IR se han realizado con un número limitado de pacientes utilizando marcadores subrogados de eventos clínicos. El más utilizado, en este contexto, es el tamaño del infarto, al ser uno de los predictores más potentes de morbilidad y mortalidad^{15,106}. El área bajo la curva de los marcadores de daño miocárdico como la creatinquinasa-MB (CK-MB) y la troponina I se relacionan directamente con el tamaño del infarto. En los últimos años han surgido técnicas de imagen que cuantifican su dimensión de forma más precisa. La resonancia magnética nuclear (RMN) es, en la actualidad, la prueba más empleada para determinar la extensión del infarto en los ensayos clínicos sobre el IAMCEST¹⁰. Además es

25

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 905058	Código de verificación: Wjb7pmui
Firmado por: JULIA GONZALEZ GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 13/05/2017 00:04:02
PEDRO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 16:28:37
ALBERTO DOMINGUEZ RODRIGUEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 18:22:10
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/05/2017 11:41:55

una técnica reproducible y precisa en la determinación de volúmenes ventriculares, masa y función ventricular global y segmentaria. La secuencia de realce tardío con gadolinio es considerada el estándar de referencia para la cuantificación *in vivo* del infarto de miocardio tanto en la fase aguda como en la crónica¹⁰⁷. Las imágenes se obtienen típicamente a los 10-20 minutos de la administración del contraste y la señal de miocardio sano, al no captar gadolinio, no se marca y el miocardio infartado, al captar gadolinio, da una señal brillante cuantificable.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 905058

Código de verificación: Wjb7pmui

Firmado por: JULIA GONZALEZ GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 13/05/2017 00:04:02
PEDRO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 16:28:37
ALBERTO DOMINGUEZ RODRIGUEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 18:22:10
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/05/2017 11:41:55

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

27

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 905058

Código de verificación: Wjb7pmui

Firmado por: JULIA GONZALEZ GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 13/05/2017 00:04:02
PEDRO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 16:28:37
ALBERTO DOMINGUEZ RODRIGUEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 18:22:10
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/05/2017 11:41:55

1. Hipótesis:

Diferentes estudios experimentales en animales han puesto en evidencia el efecto cardioprotector de la melatonina en el daño IR. En seres humanos también se ha visto relación entre niveles séricos bajos de melatonina y enfermedad arterial coronaria. Sabemos además que el efecto beneficioso de la melatonina ante diferentes condiciones patológicas es debido, entre otros, a su capacidad secuestradora de radicales libres, inductora de enzimas antioxidantes, estabilizadora de la membrana celular y mitocondrial y antiinflamatoria. En el daño miocárdico por IR tienen un papel importante el estrés oxidativo, el daño mitocondrial y la inflamación. Esto nos ha llevado a realizar este estudio para evaluar la seguridad y eficacia de la melatonina en infusión intravenosa e intracoronaria, como tratamiento coadyuvante a la revascularización, en la reducción de la lesión miocárdica producida por la isquemia-reperfusión y los eventos clínicos asociados.

2. Objetivos:

- 1) Evaluar si la administración intravenosa e intracoronaria de melatonina reduce el área de necrosis tras el IAMCEST tratado con ACTP primaria, mediante la determinación de la extensión utilizando el realce tardío de gadolinio por RMN en el 6 ± 2 día post-infarto .
- 2) Determinar el efecto de la melatonina sobre el área de infarto, fracción de eyección del ventrículo izquierdo y volumen ventricular, mediante RMN a los 4-5 meses del evento.

28

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 905058

Código de verificación: Wjb7pmui

Firmado por:	Fecha:
JULIA GONZALEZ GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 00:04:02
PEDRO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 16:28:37
ALBERTO DOMINGUEZ RODRIGUEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 18:22:10
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/05/2017 11:41:55

- 3) Evaluar la incidencia de eventos clínicos adversos a los 30 y 365 días del infarto agudo de miocardio, entendiendo como tales: muerte, insuficiencia cardiaca, infarto agudo de miocardio, angina o accidente cerebrovascular.
- 4) Determinar si el potencial efecto cardioprotector de la melatonina sobre la reperfusión depende del tiempo de isquemia.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 905058

Código de verificación: Wjb7pmui

Firmado por: JULIA GONZALEZ GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 13/05/2017 00:04:02
PEDRO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 16:28:37
ALBERTO DOMINGUEZ RODRIGUEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 18:22:10
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/05/2017 11:41:55

MATERIAL Y MÉTODOS

30

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 905058

Código de verificación: Wjb7pmui

Firmado por: JULIA GONZALEZ GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 13/05/2017 00:04:02
PEDRO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 16:28:37
ALBERTO DOMINGUEZ RODRIGUEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 18:22:10
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/05/2017 11:41:55

1. Diseño del estudio:

Se trata de un ensayo clínico en fase II que evalúa la seguridad y eficacia de la melatonina en la reducción del tamaño del infarto. Es un estudio controlado, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, de grupos paralelos, llevado a cabo en el Hospital Universitario de Canarias, el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla en Santander y el Hospital Universitario Santa Lucía en Murcia. Se incluyeron pacientes que ingresaron con el diagnóstico de IAMCEST tratados con ACTP primaria en las primeras 6 horas.

2. Vías de administración y dosis:

La alta reactividad de los radicales libres en el daño isquemia reperusión, su producción constante próxima a dianas celulares importantes y su corta vida media, sugieren que la administración de la terapia antioxidante debe hacerse de forma constante, a altas concentraciones y, a ser posible, próxima al órgano susceptible del daño oxidativo¹⁰⁸. En un estudio realizado por Grossini y cols.⁸⁹ en cerdos, se demostró que la administración de melatonina intracoronaria aumenta el flujo a este nivel y la contractilidad cardiaca mediante la estimulación de β -adrenoceptores, receptores MT_1/MT_2 y liberación de NO. Esto nos ha llevado a utilizar tanto la vía intravenosa como la intracoronaria en este estudio.

Para la elección de la dosis de melatonina nos basamos en los trabajos previos de Kaneko y cols.⁹⁶ Dichos autores demostraron en su modelo de isquemia/reperusión en corazones de rata aislados, que de las dosis estudiadas, 10, 30 y 100 μ M, sólo 100 μ M logró recuperar totalmente las

31

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 905058

Código de verificación: Wjb7pmui

Firmado por:	Fecha:
JULIA GONZALEZ GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 00:04:02
PEDRO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 16:28:37
ALBERTO DOMINGUEZ RODRIGUEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 18:22:10
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/05/2017 11:41:55

funciones del ventrículo izquierdo. Otro estudio en un modelo similar, Lochner y cols.¹⁰³ y a una dosis del mismo orden de magnitud (50 μ M de melatonina), logró, además, un efecto protector sobre la cicatriz de la zona infartada.

La adaptación de la dosis en modelo de rata a la humana, está basado en los estudios de Hernández-López¹¹⁰ y Nair y Jacob¹¹¹ en relación a la traslación de “dosis de medicamentos entre especies”. En estos estudios se establecen relaciones entre dosis equivalente en humanos, HED (*Human Equivalent Dose*) y otras especies de mamíferos basados en estudios farmacocinéticos, la superficie corporal y sus coeficientes metabólicos. En el caso concreto de la traslación de rata a humano se establece en el múltiplo 0.162. En nuestro caso y ya que se trata de una dosis supra fisiológica lo adaptamos al factor 0.10, es decir 10 μ M de melatonina en torrente circulatorio (volemia total \approx 5 litros). La dosis de 10 μ M de melatonina equivale exactamente a 11.61 mg de melatonina distribuido en una volemia total de 5 litros. Por motivos de operatividad a la hora de preparar “in situ” la dosis de melatonina en las unidades de hemodinámica y teniendo en cuenta el preparado farmacéutico disponible, utilizamos la cantidad de 12 mg. Todas estas aseveraciones acerca de la dosis de melatonina utilizadas en este trabajo están basadas en el primer estudio toxicológico aleatorizado y a doble ciego realizado en humanos con melatonina, concluyendo que es un compuesto muy seguro¹¹².

La formulación empleada fue una solución de melatonina en polietilenglicol (PEG) fabricada por Farma Mediterránea, S.L. Barcelona, España.

Los pacientes fueron aleatorizados a recibir 51,7 μ mol de melatonina intravenosa (0,24 mg/ml administrando 12 mg en 50 ml en perfusión) además

32

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 905058

Código de verificación: Wjb7pmui

Firmado por:	Fecha:
JULIA GONZALEZ GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 00:04:02
PEDRO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 16:28:37
ALBERTO DOMINGUEZ RODRIGUEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 18:22:10
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/05/2017 11:41:55

de 8,6 µmol de melatonina intracoronaria una vez abierta la arteria responsable del infarto (0,2 mg/ml administrando 2 mg en 10 ml); o el placebo del preparado con la misma posología. La disolución intravenosa se administró durante 60 minutos, iniciando su infusión en el momento de llegada a la sala de hemodinámica, antes de la realización de la angioplastia primaria. Los aspectos técnicos de la angioplastia se dejaron a juicio del hemodinamista y ambos grupos recibieron además el tratamiento sistemático habitual durante la fase aguda del infarto agudo de miocardio. El estudio fue aprobado por el Comité Español de Ética en Investigación Clínica y la Agencia Europea del Medicamento (número EudraCT 2005-000821-49). El estudio fue inscrito y avalado en un registro de ensayo clínico (NCT00640094).

3. Sujetos de estudio:

3.1) Criterios de Inclusión:

Se incluyeron en el estudio a aquellos pacientes que ingresaron con el diagnóstico de IAMCEST y que cumplían las siguientes condiciones:

- Edad 18-80 años.
- Dolor torácico y elevación del segmento ST en 2 derivaciones contiguas.
- Reperusión dentro de las primeras 6 horas después del comienzo de los síntomas.
- No antecedentes de IAM previo.
- Consentimiento para participar en el estudio.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 905058

Código de verificación: Wjb7pmui

Firmado por: JULIA GONZALEZ GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 13/05/2017 00:04:02
PEDRO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 16:28:37
ALBERTO DOMINGUEZ RODRIGUEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 18:22:10
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/05/2017 11:41:55

3.2) Criterios de Exclusión:

Los pacientes con IAMCEST, que antes de ser tratados mediante angioplastia primaria cumplieran alguno de las siguientes condiciones no fueron incluidos en el estudio:

- Antecedentes de alergia al gadolinio.
- Trombolisis prehospitalaria.
- Killip IV (shock cardiogénico) en la admisión del paciente.
- Historia de reacción alérgica severa.
- Historia de enfermedad autoinmune.
- Embarazo.
- Enfermedad concomitante severa con mal pronóstico a corto plazo.
- Ser portador de algún dispositivo electrónico como marcapasos, válvula cardiaca artificial o implantes auditivos metálicos, o que presenten alguna otra contraindicación para la realización de cardiorresonancia.
- Incapacidad para dar consentimiento informado.
- Participación en otro estudio.

4. Aleatorización:

La asignación a los grupos de tratamiento se llevó a cabo mediante aleatorización por bloques permutados a través de una lista generada mediante una tabla de números aleatorios realizada por la empresa Onmedic Networks (<http://www.onmedic.com>), a través de un Cuaderno de Recogida de Datos electrónico centralizado para los centros participantes. La lista de aleatorización se guardó en sobre sellado, permaneciendo una copia en el Servicio de

34

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 905058

Código de verificación: Wjb7pmui

Firmado por:	Fecha:
JULIA GONZALEZ GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 00:04:02
PEDRO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 16:28:37
ALBERTO DOMINGUEZ RODRIGUEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 18:22:10
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/05/2017 11:41:55

Farmacología Clínica de cada hospital participante, junto con el número de lote y la fecha de caducidad de la medicación.

5. Variables:

Variables clínicas: edad, sexo, factores de riesgo cardiovascular, tiempo desde el inicio de la clínica hasta la apertura de la arteria, tratamiento al alta, evolución a los 30 y 365 días.

Variables electrocardiográficas: resolución del segmento ST inmediatamente y 24 horas post-angioplastia primaria.

Variables hemodinámicas: arteria responsable del infarto agudo de miocardio, número de vasos enfermos, implantación de *stent*.

Variables ecocardiográficas: fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) en el día 4 ± 1 post-ACTP primaria.

Variables de laboratorio: determinación de la creatinina al ingreso y del pico de troponina I a las 24 horas.

Variables de cardi resonancia: Volumen telediastólico del ventrículo izquierdo (VTDVI) (ml), volumen telesistólico del ventrículo izquierdo (VTSVI) (ml), FEVI y tamaño del infarto (gramos y %).

Para el cálculo de volúmenes, función y masa ventricular izquierda, se delinearon en el eje corto los bordes endocárdicos y epicárdicos en telesístole y telediástole. La determinación del miocardio infartado se realizó mediante la delineación del área con realce de gadolinio, entendiendo como tal aquella con

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 905058

Código de verificación: Wjb7pmui

Firmado por:	Fecha:
JULIA GONZALEZ GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 00:04:02
PEDRO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 16:28:37
ALBERTO DOMINGUEZ RODRIGUEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 18:22:10
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/05/2017 11:41:55

captación de 5 desviaciones estándar por encima de la media con respecto al miocardio sano remoto y normalizado por la masa ventricular izquierda.

6. Análisis estadístico:

El cálculo del tamaño muestral se ha realizado a partir de los datos conocidos de un estudio previo que evaluó el efecto cardioprotector de la adenosina en el IAMCEST⁴². En trabajos anteriores sobre intervenciones para reducir el daño IR se ha objetivado una alta proporción de pérdida de datos tras la aleatorización³¹. Por este motivo en este ensayo se ha aumentado el tamaño de la muestra aproximadamente un 30%, teniendo en cuenta las pérdidas por mortalidad, contraindicación o imposibilidad para realizar la RMN u obtención de imágenes no valorables¹³. Por lo tanto, considerando una reducción entre el 15-35% en el tamaño final del área de necrosis, para una potencia del 80% y aceptando un riesgo alfa de 0,05, el tamaño muestral propuesto ha sido de 272 pacientes.

Se planeó realizar un análisis intermedio tras reclutar el 50% de los pacientes y determinar el objetivo principal de eficacia (tamaño del infarto) y evaluar seguridad, con la posibilidad de finalizar el ensayo si se detectan diferencias significativas entre ambos grupos o se objetivase falta de seguridad.

Los datos de las variables discretas están expresados mediante números y porcentajes; los de las variables continuas, mediante medias y desviaciones estándar o medianas y cuartiles en función de si la distribución puede ser considerada o no normal.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 905058

Código de verificación: Wjb7pmui

Firmado por:	Fecha:
JULIA GONZALEZ GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 00:04:02
PEDRO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 16:28:37
ALBERTO DOMINGUEZ RODRIGUEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 18:22:10
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/05/2017 11:41:55

Para el análisis univariado se empleó el test de Chi-cuadrado para variables discretas, el test de la U-Mann Whitney para variables continuas no paramétricas y t-Student para variables continuas. Todos los análisis de eficacia se efectuaron mediante análisis estadístico por intención de tratar. Para determinar la diferencia en la presentación de efectos adversos entre grupos se empleó la prueba de Mantel-Cox.

Para el estudio del potencial efecto cardioprotector de la melatonina en función del tiempo de isquemia, se realizó un sub-análisis mediante la estratificación por tertiles de la variable “tiempo desde el inicio del dolor hasta la apertura de la arteria” y se evaluó la relación entre tratamiento y efecto mediante un análisis bivariado. Posteriormente se llevaron a cabo modelos jerárquicos-lineales multivariados introduciendo un factor de interacción de primer orden. El factor de interacción se calculó mediante el producto de cada una de las variables de efecto de tratamiento (es decir, VTDVI, VTSVI, entre otras) y tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la apertura de la arteria.

Para todos los análisis, se asumió significación estadística con una P-valor < 0.05 y se obtuvo el P-valor correspondiente a cada factor de interacción. Se aplicaron procedimientos estándar computarizados para el análisis de los datos utilizando el paquete estadístico SPSS versión 22.0 (Armonk, NY, USA).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 905058	Código de verificación: Wjb7pmui
Firmado por: JULIA GONZALEZ GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 13/05/2017 00:04:02
PEDRO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 16:28:37
ALBERTO DOMINGUEZ RODRIGUEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 18:22:10
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/05/2017 11:41:55

RESULTADOS

38

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 905058

Código de verificación: Wjb7pmui

Firmado por: JULIA GONZALEZ GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 13/05/2017 00:04:02
PEDRO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 16:28:37
ALBERTO DOMINGUEZ RODRIGUEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 18:22:10
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/05/2017 11:41:55

Presentamos los resultados obtenidos del análisis intermedio de los datos.

1. Características de la población y tratamiento administrado

Entre mayo de 2013 y marzo de 2016 se reclutaron un total de 146 pacientes, el 80% de ellos (n= 117) procedentes del Hospital Universitario de Canarias, el 15% (n= 22) del Hospital Marqués de Valdecilla y el 5% (n=7) del Hospital Santa Lucia. Se aleatorizaron 73 pacientes al grupo de melatonina y 73 al grupo control. Tres pacientes (2%) fueron excluidos por no tener evidencia enzimática de infarto. Del resto de la población, se excluyeron también 8 pacientes en el grupo de melatonina por imposibilidad para realizar la resonancia magnética, 2 de ellos por claustrofobia y 6 por presentar estado clínico desfavorable. En el grupo control se excluyeron 10 pacientes, 5 por claustrofobia, 4 por estado clínico desfavorable y uno por problemas técnicos. Por lo tanto, la resonancia magnética necesaria para determinar el objetivo principal del estudio se realizó a 125 pacientes (85%), 63 pacientes en el grupo de melatonina y 62 pacientes en el grupo control (Figura 5).

Como se muestra en la Tabla 1, las características basales de los grupos estaban bien balanceadas en cuanto a edad, sexo, factores de riesgo cardiovascular, tiempo desde el inicio de la clínica hasta la apertura de la arteria y proporción de pacientes con enfermedad multivaso. El tiempo medio desde el inicio de los síntomas a la apertura de la arteria fue de 214 minutos (rango intercuartílico 162-280). Todos los pacientes presentaron un flujo TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) grado 0-1 previo a la ACTP.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 905058	Código de verificación: Wjb7pmui
Firmado por: JULIA GONZALEZ GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 13/05/2017 00:04:02
PEDRO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 16:28:37
ALBERTO DOMINGUEZ RODRIGUEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 18:22:10
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/05/2017 11:41:55

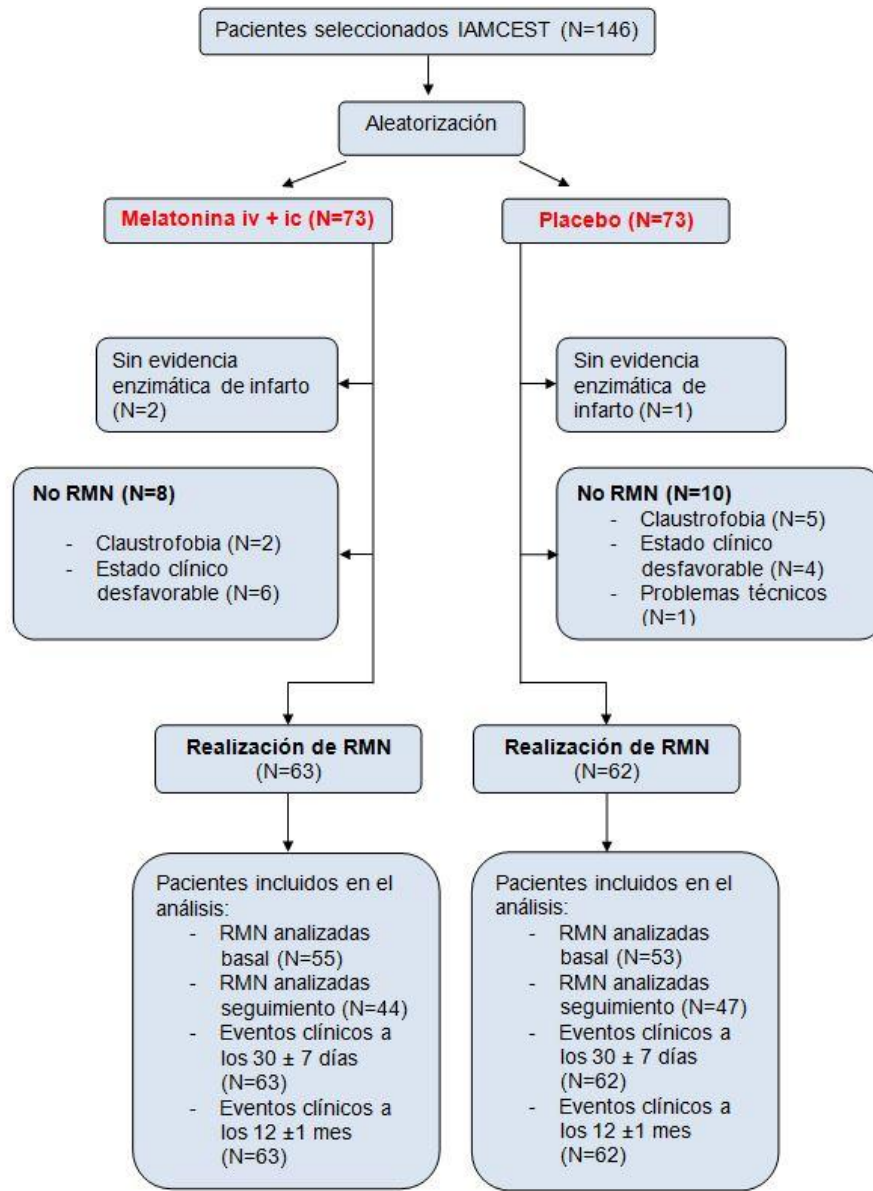


Figura 5: Diagrama de flujo CONSORT. RMN: Resonancia magnética nuclear.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 905058	Código de verificación: Wjb7pmui
Firmado por: JULIA GONZALEZ GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 13/05/2017 00:04:02
PEDRO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 16:28:37
ALBERTO DOMINGUEZ RODRIGUEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 18:22:10
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/05/2017 11:41:55

Todos los pacientes recibieron tratamiento antiplaquetario estándar. Además el 60% recibió inhibidores de la glicoproteína IIb-IIIa, y el 95% heparina no fraccionada previamente o durante la angioplastia. Tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en la medicación al alta.

Características	Melatonina (n=63)	Placebo (n=62)	P-valor
Edad (años)	57.3 ±10	58.4±9.4	0.632
Sexo (varón) (%)	50 (79.4)	51 (82.3)	0.681
Índice de masa corporal (Kg/m ²)	28.0 ± 4.6	29.6 ± 6.7	0.111
Hipertensión (%)	29 (46.8)	34 (54.8)	0.369
Fumador (%)	31 (49.2)	35 (56.5)	0.417
Dislipemia (%)	40 (64.5)	31 (50.0)	0.102
Diabetes mellitus (%)	10 (16.1)	7 (11.3)	0.433
Tiempo inicio clínica-apertura de la arteria			0.264
Media ± DE	215 ± 81.5	228 ± 70.4	
Mediana (25 tercil, 75 tercil)	200 (150, 280)	220 (167,282)	
Arteria responsable DA (%)	27 (42.9)	26 (41.9)	0.917
Arteria responsable CD (%)	35 (55.6)	32 (51.6)	0.659
Arteria responsable Cx (%)	1 (1.6)	4 (7.5)	0.165
ACTP con stent (%)	59 (93.7)	55 (90.2)	0.526
Enfermedad multivaso (2-3 vasos) (%)	22 (34.9)	15 (24.6)	0.209
Fracción de eyección del VI medida por ecocardiografía el día 4 ± 1 postACTP	56.1 ±10.9	57.8 ±10.8	0.346
Troponina I pico a las 24 h, ng/mL	41 (18,78)	29 (15,54)	0.184
Creatinina, mg/dL	0.84 ±0.18	0.84 ± 0.17	0.653
Medicación al alta			
Aspirina (%)	63 (100)	62 (100)	
Betabloqueantes (%)	53 (84)	50 (80.6)	0.591
Estatina (%)	63 (100)	62 (100)	
IECA (%)	47 (74.6)	54 (87.1)	0.138
Prasugrel (%)	19 (30.5)	26 (41.9)	0.282
Ticagrelor (%)	13 (20.5)	8 (12.9)	0.339
Clopidogrel (%)	31 (49)	28 (45.2)	0.745

41

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 905058

Código de verificación: Wjb7pmui

Firmado por:	Fecha:
JULIA GONZALEZ GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 00:04:02
PEDRO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 16:28:37
ALBERTO DOMINGUEZ RODRIGUEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 18:22:10
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/05/2017 11:41:55

Tabla 1 (Página 41): Características basales de los 125 pacientes con IAMCEST aleatorizados a recibir melatonina o placebo. Valores expresados en número de pacientes (porcentaje-%) y media \pm desviación estándar o mediana (rango intercuartílico). ACTP, angioplastia coronaria transluminal percutánea; CD, arteria coronaria derecha; Cx, arteria coronaria circunfleja; DA, arteria coronaria descendente anterior; DE, desviación estándar; IECA, inhibidor de la enzima conversora de la angiotensina; h, hora; VI, ventrículo izquierdo.

2. Troponina I y electrocardiograma

El análisis del pico de troponina I en las primeras 24 horas no mostró diferencias entre ambos grupos. Tampoco se observaron diferencias en la resolución del segmento ST en el ECG tras la angioplastia y a las 24 horas, si bien la proporción de pacientes con resolución parcial del ST (30-70%) fue mayor en el grupo de melatonina que en el grupo control, mostrando una tendencia significativa (Tabla 2).

	Melatonina (n=63)	Placebo (n=62)	P-valor
Resolución del ST a los 90 min de la ACTP			
Ausente (<30%) (%)	5 (7.9)	7 (11.3)	0.525
Parcial (30 a <70%) (%)	13 (20.6)	12 (19.4)	0.858
Completa (\geq 70%) (%)	45 (71.4)	43 (69.4)	0.800
Resolución del ST a las 24 h de la ACTP			
Ausente (<30%) (%)	0	2 (3.2)	0.244
Parcial (30 a <70%) (%)	15 (23.8)	7 (11.3)	0.060
Completa (\geq 70%) (%)	48 (76.2)	53 (85.5)	0.187

Tabla 2: Resolución del segmento ST en el electrocardiograma a los 90 minutos y 24 horas tras la angioplastia coronaria transluminal percutánea. Valores expresados en número de pacientes (porcentaje-%). ACTP, angioplastia coronaria transluminal percutánea

42

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 905058

Código de verificación: Wjb7pmui

Firmado por:	Fecha:
JULIA GONZALEZ GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 00:04:02
PEDRO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 16:28:37
ALBERTO DOMINGUEZ RODRIGUEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 18:22:10
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/05/2017 11:41:55

3. Tamaño del infarto y datos de la resonancia magnética nuclear en la fase aguda

La RMN en la fase aguda fue analizada en 55 (87%) de los 63 pacientes del grupo de melatonina y en 53 (85%) de los 62 pacientes del grupo placebo. No se pudieron interpretar los datos en 8 pacientes del grupo de melatonina y en 9 del grupo placebo debido a la mala calidad de la imagen.

Analizados globalmente (Tabla 3), no se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos en el área de necrosis determinada mediante realce tardío de gadolinio (Figura 6). Tampoco hubo diferencias en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. Se objetivó un aumento del volumen telediastólico del ventrículo izquierdo en el grupo de melatonina frente a placebo, con una tendencia significativa.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 905058

Código de verificación: Wjb7pmui

Firmado por:	Fecha:
JULIA GONZALEZ GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 00:04:02
PEDRO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 16:28:37
ALBERTO DOMINGUEZ RODRIGUEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 18:22:10
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/05/2017 11:41:55

Medidas de cardiorresonancia	Melatonina	Placebo	P valor
Volumen telediastólico del ventrículo izquierdo (ml)	164,1 ± 46,1 (n=55)	157 ±39,4 (n=53)	0,06
Volumen telesistólico del ventrículo izquierdo (ml)	81,5 ± 38,2 (n=55)	70,9 ± 27,9 (n=53)	0,98
Masa total del ventrículo izquierdo (g)	133,2 ± 29,4 (n=44)	135,2 ± 36,6 (n=43)	0,61
Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (%)	52,5 ± 10,3 (n=55)	55,5 ± 10,4 (n=53)	0,15
Tamaño del infarto (proporción de masa total del ventrículo izquierdo) (%)	12,1 (6,0 – 23,2) (n=54)	13,1 (5,5-18) (n=52)	0,63
Tamaño del infarto (g)	16,5 (6,7-33,5) (n=54)	17,8 (6,9-25,7) (n=52)	0,70

Tabla 3: Datos recogidos de la cardiorresonancia magnética nuclear a los 6 ± 2 días post-angioplastia coronaria transluminal percutánea. Valores expresados en medias ± desviación estándar o mediana (rango intercuartílico).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 905058	Código de verificación: Wjb7pmui
Firmado por: JULIA GONZALEZ GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 13/05/2017 00:04:02
PEDRO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 16:28:37
ALBERTO DOMINGUEZ RODRIGUEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 18:22:10
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/05/2017 11:41:55

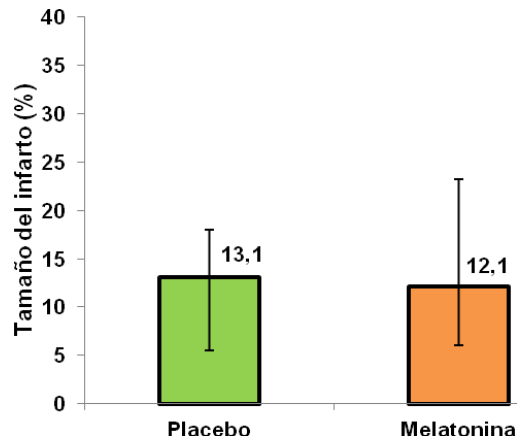


Figura 6: Tamaño del infarto determinado mediante resonancia magnética nuclear en el día 6 ± 2 post-angioplastia. Valores expresados en medianas y rango intercuartílico. %, proporción de la masa ventricular izquierda.

4. Resonancia magnética nuclear de seguimiento

La resonancia magnética nuclear de seguimiento se realizó en 44 de los 55 pacientes de grupo de melatonina en los que se realizó en fase aguda (80%) y en 47 de los 53 pacientes (88%) del grupo control. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en el tamaño del infarto.

Sin embargo, sí se evidenció un aumento del remodelado ventricular izquierdo postinfarto en el grupo de melatonina, con empeoramiento de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo frente a placebo y aumento del volumen telediastólico y telesistólico del ventrículo izquierdo (Figuras 7 a 9 y Tabla 4).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 905058	Código de verificación: Wjb7pmui
Firmado por: JULIA GONZALEZ GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 13/05/2017 00:04:02
PEDRO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 16:28:37
ALBERTO DOMINGUEZ RODRIGUEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 18:22:10
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/05/2017 11:41:55

Medidas de cardiorresonancia	Melatonina	Placebo	P valor
Volumen telediastólico del ventrículo izquierdo (mL)	190,8 ± 60,8 (n=44)	166,8 ± 42,9 (n=47)	0,030
Volumen telesistólico del ventrículo izquierdo (mL)	89,1 ± 53 (n=44)	68,2 ± 32,2 (n=47)	0,010
Masa total del ventrículo izquierdo (g)	130,4 ± 36,2 (n=40)	121,1 ± 36,4 (n=44)	0,770
Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (%)	53,1 ± 12,5 (n=44)	60 ± 10,4 (n=47)	0,008
Tamaño del infarto (proporción de masa total del ventrículo izquierdo) (%)	11,3 (4,5 – 16,7) (n=44)	9 (5,3-12,6) (n=45)	0,270
Tamaño del infarto (g)	14,1 (5,1-25,5) (n=44)	10,7 (5,9-16,2) (n=45)	0,337

Tabla 4: Datos recogidos de la cardiorresonancia magnética nuclear a los 130 ± 10 días post-angioplastia coronaria transluminal percutánea. Valores expresados en medias ± desviación estándar o mediana (rango intercuartílico).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 905058	Código de verificación: Wjb7pmui
Firmado por: JULIA GONZALEZ GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 13/05/2017 00:04:02
PEDRO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 16:28:37
ALBERTO DOMINGUEZ RODRIGUEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 18:22:10
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/05/2017 11:41:55

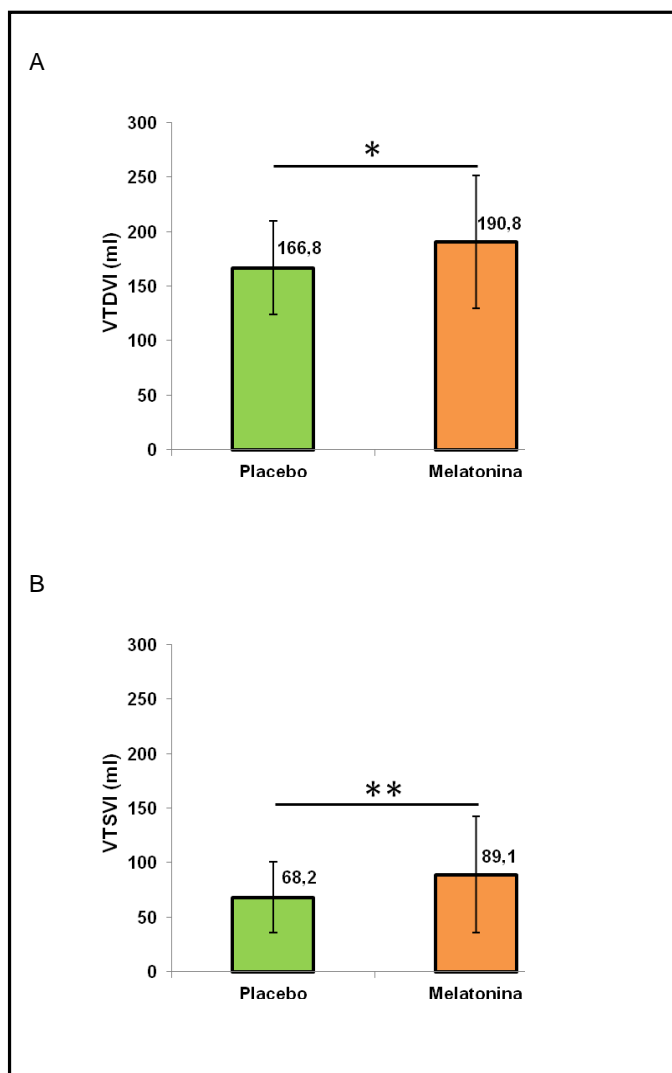


Figura 7: Volúmenes ventriculares en telediástole (A) y telesístole (B) determinados mediante resonancia magnética nuclear en el día 130 ± 10 post-angioplastia. Valores expresados en medias \pm desviación estándar . * $P=0,030$ vs placebo. ** $P=0,010$ vs placebo.

VT DVI, volumen telediastólico del ventrículo izquierdo ; VT SVI, volumen telesistólico del ventrículo izquierdo.

Firmado por: JULIA GONZALEZ GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 13/05/2017 00:04:02
PEDRO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 16:28:37
ALBERTO DOMINGUEZ RODRIGUEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 18:22:10
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/05/2017 11:41:55

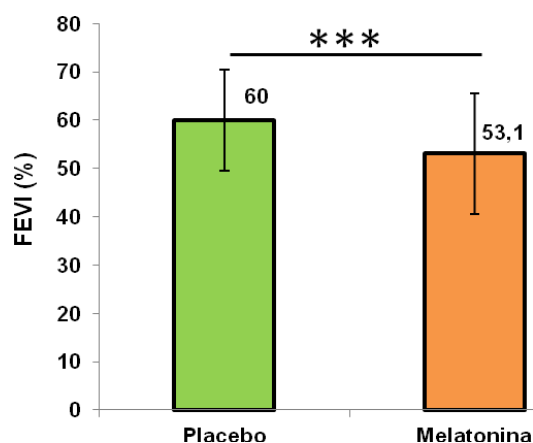


Figura 8: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo determinados mediante resonancia magnética nuclear en el día 130 ± 10 post-angioplastia. Valores expresados en medias \pm desviación estándar. *** $P=0,008$ vs placebo. FEVI, fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

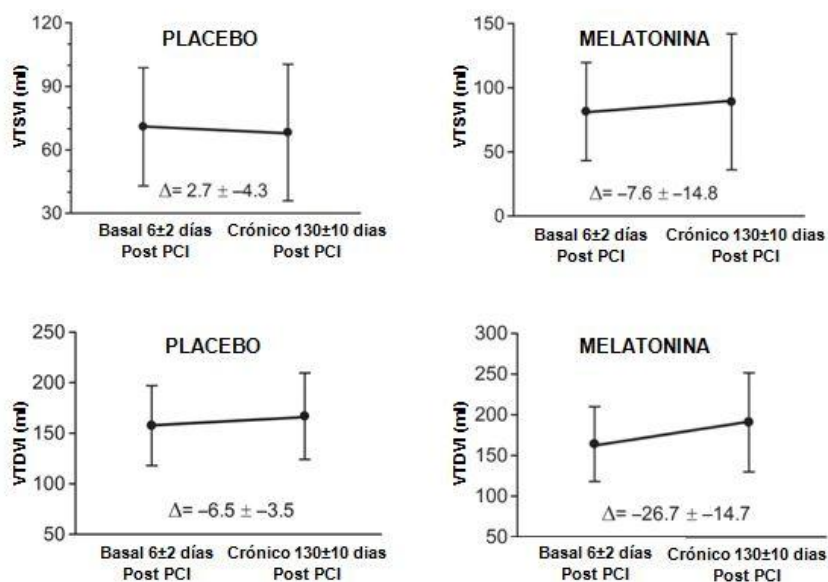


Figura 9: Evolución de los volúmenes ventriculares determinados mediante cardiorensonancia desde el día 6 ± 2 (basal) al día 130 ± 10 post-angioplastia (seguimiento). Δ , cambio con el tiempo; VTSVI, volumen telesistólico del ventrículo izquierdo; VTDVI, volumen telediastólico del ventrículo izquierdo.

Firmado por: JULIA GONZALEZ GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 13/05/2017 00:04:02
PEDRO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 16:28:37
ALBERTO DOMINGUEZ RODRIGUEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 18:22:10
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/05/2017 11:41:55

5. Eventos clínicos

La infusión de melatonina fue bien tolerada. A los 12 meses de seguimiento no se encontraron diferencias significativas entre los grupos en la mortalidad por cualquier causa, hospitalización por insuficiencia cardiaca, reinfarto o rehospitalización por angina (Tabla 5).

	Melatonina	Placebo	P valor
Mortalidad por cualquier causa, rehospitalización por insuficiencia cardiaca, reinfarto, rehospitalización por angina a los 30 ± 7 días (%)	2 (3,3)	0	0,496
Mortalidad por cualquier causa, rehospitalización por insuficiencia cardiaca, reinfarto, rehospitalización por angina a los 12 ± 1,5 meses (%)	10 (15,4)	13 (20,9)	0,150

Tabla 5: Evolución clínica a los 30 ± 7 días y 12 ± 1,5 meses post-angioplastia coronaria transluminal percutánea. Valores expresados en número de pacientes (porcentaje-%).

6. Impacto del tiempo de isquemia en el efecto de la administración de melatonina

Estudios previos señalan la existencia de una ventana terapéutica durante las primeras 2-3 horas de isquemia en las que las medidas de cardioprotección son más efectivas. Aunque el mecanismo fisiopatológico no está claro, se piensa que al prolongarse el tiempo de isquemia, la cantidad de miocardio dañado pero susceptible de ser recuperado se reduce, de tal forma que el posible efecto cardioprotector no es evidente¹¹⁴⁻¹¹⁶. También se ha sugerido que al aumentar el tiempo de isquemia, los cambios en la homeostasis del miocardiocito lo hacen más resistente a medidas cardioprotectoras¹¹⁷. En este sentido, estudios con exenatide¹¹⁷ y postcondicionamiento isquémico¹¹⁸ han mostrado que su efecto cardioprotector varía en función de la duración de la isquemia. Por lo tanto, hemos analizado si el efecto de la melatonina depende del tiempo desde el inicio de los síntomas a la intervención.

Los pacientes se clasificaron en tres grupos según el tiempo transcurrido desde el inicio de la clínica hasta la apertura de la arteria: Primer tercil: 136 ± 23 minutos (n = 41 pacientes); segundo tercil: 196 ± 19 minutos (n = 43 pacientes) y tercer tercil: 249 ± 41 minutos (n = 41 pacientes). En general no se vieron diferencias significativas en las características basales de los grupos (Tabla 6), aunque sí se objetivaron picos de troponina I más bajos en el de los pacientes asignados a melatonina frente a placebo en el primer tercil y menor fracción de eyección determinada por ecocardiografía en el tercer tercil. Tampoco se objetivaron diferencias significativas en el tratamiento al alta, a excepción de

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 905058

Código de verificación: Wjb7pmui

Firmado por:	Fecha:
JULIA GONZALEZ GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 00:04:02
PEDRO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 16:28:37
ALBERTO DOMINGUEZ RODRIGUEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 18:22:10
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/05/2017 11:41:55

una mayor prescripción de inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina en el grupo placebo del segundo tercil (Tabla 7).

En los datos de cardiorresonancia en la fase aguda, se objetivó que existe relación entre el efecto del tratamiento y el tiempo de isquemia con una P interacción $< 0,01$. La administración de melatonina en el primer tercil reduce el tamaño del infarto de forma significativa frente a placebo, por el contrario se aprecia un aumento del mismo en el tercer tercil. En cuanto a la FEVI determinada por RMN, se objetiva una disminución de la misma en el grupo de melatonina frente a placebo en el tercer tercil (Tabla 8).

En la RMN de seguimiento no se objetivaron diferencias significativas entre los grupos (Tabla 9).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 905058	Código de verificación: Wjb7pmui
Firmado por: JULIA GONZALEZ GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 13/05/2017 00:04:02
PEDRO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 16:28:37
ALBERTO DOMINGUEZ RODRIGUEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 18:22:10
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/05/2017 11:41:55

Características	Tiempo desde el inicio de la clínica a la apertura de la arteria	Melatonina (n=63)	Placebo (n=62)	P valor
Edad (años)	1 ^{er} terc.	53.6±10.4	57.4±9.2	0.21
	2 ^o terc.	57.9±10.0	56.5±9.7	0.63
	3 ^{er} terc.	60.2±10.7	59.1±8.3	0.71
Sexo (varón) (%)	1 ^{er} terc.	18 (85.7)	21 (84.0)	1
	2 ^o terc.	20 (74.1)	16 (80.0)	0.64
	3 ^{er} terc.	18 (78.3)	18 (85.7)	0.70
Hipertensión (%)	1 ^{er} terc.	6 (28.6)	13 (52.0)	0.11
	2 ^o terc.	14 (51.9)	9 (45.0)	0.64
	3 ^{er} terc.	13 (56.5)	14 (63.6)	0.63
Fumador (%)	1 ^{er} terc.	9 (42.9)	14 (56.0)	0.38
	2 ^o terc.	16 (59.3)	13 (65.0)	0.69
	3 ^{er} terc.	9 (39.1)	12 (54.5)	0.30
Dislipemia (%)	1 ^{er} terc.	11 (52.4)	11 (44.0)	0.57
	2 ^o terc.	19 (70.4)	10 (50.0)	0.16
	3 ^{er} terc.	15 (65.2)	14 (63.6)	0.91
Diabetes mellitus	1 ^{er} terc.	3 (14.3)	2 (8.0)	0.65
	2 ^o terc.	6 (22.2)	4 (20.0)	1
	3 ^{er} terc.	5 (21.7)	0	0.05
Arteria responsable DA (%)	1 ^{er} terc.	11 (52.4)	10 (40.0)	0.40
	2 ^o terc.	10 (37.0)	11 (55.0)	0.221
	3 ^{er} terc.	10 (56.5)	9 (40.9)	0.86
Arteria responsable CD (%)	1 ^{er} terc.	10 (47.6)	14 (56.0)	0.57
	2 ^o terc.	17 (63.0)	6 (30.0)	0.03
	3 ^{er} terc.	12 (52.2)	13 (59.1)	0.64
Arteria responsable Cx (%)	1 ^{er} terc.	0	1 (4.0)	1
	2 ^o terc.	0	3 (15.0)	0.07
	3 ^{er} terc.	1 (4.3)	0	0.20
Enfermedad multivaso (2-3 vasos) (%)	1 ^{er} terc.	7 (33.3)	6 (24.0)	0.53
	2 ^o terc.	8 (29.6)	4 (20.0)	0.45
	3 ^{er} terc.	12 (52.2)	6 (27.3)	0.09
Fracción de eyección del VI medida por ecocardiografía el día 4 ± 1 postACTP	1 ^{er} terc.	52.3±7.4	48.9±5.5	0.12
	2 ^o terc.	53.9±10.0	49.0±10.3	0.13
	3 ^{er} terc.	51.6±11.5	58.3±7.5	0.03
Troponina I pico a las 24 h, ng/mL	1 ^{er} terc.	41.0±25.3	60.5±29.8	0.02
	2 ^o terc.	47.5±28.4	46.8±26.8	0.93
	3 ^{er} terc.	41.3±27.3	33.2±22.2	0.28

Tabla 6: Características basales de los pacientes con IAMCEST aleatorizados a recibir melatonina o placebo en función del tiempo de isquemia. Expresado en número de pacientes (porcentaje -%) y media ± desviación estándar. 1^{er} terc., Primer tercil: 136 ± 23 minutos; 2^o terc., segundo tercil: 196 ± 19 minutos; 3^{er} terc., tercer tercil: 249 ± 41 minutos. ACTP, angioplastia coronaria transluminal percutánea; CD, arteria coronaria derecha; Cx, arteria coronaria circunfleja; DA, arteria coronaria descendente anterior; DE, desviación estándar; IECA, inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina.

Tratamiento	Tiempo desde el inicio de la clínica a la apertura de la arteria	Melatonina (n=63)	Placebo (n=62)	P valor
Aspirina	1 ^{er} terc.	21 (100)	20 (100)	1
	2 ^o terc.	22 (100)	21 (100)	1
	3 ^{er} terc.	20 (100)	21 (100)	1
Betoboqueantes	1 ^{er} terc.	20 (95.2)	23 (92.0)	1
	2 ^o terc.	24 (88.9)	20 (100)	0.25
	3 ^{er} terc.	20 (87.0)	21 (95.5)	0.61
Estatinas	1 ^{er} terc.	21 (100)	20 (100)	1
	2 ^o terc.	22 (100)	21 (100)	1
	3 ^{er} terc.	20 (100)	21 (100)	1
IECA	1 ^{er} terc.	18 (85.7)	18 (72.0)	0.31
	2 ^o terc.	16 (59.3)	18 (90.0)	0.02
	3 ^{er} terc.	16 (69.6)	16 (72.7)	0.82
Prasugrel	1 ^{er} terc.	7 (33.3)	13 (52.0)	0.20
	2 ^o terc.	4 (14.8)	6 (30.0)	0.29
	3 ^{er} terc.	5 (21.7)	4 (18.2)	0.77
Ticagrelor	1 ^{er} terc.	9 (42.9)	6 (24.0)	0.17
	2 ^o terc.	17 (63.0)	8 (40.0)	0.12
	3 ^{er} terc.	10 (43.5)	10 (45.5)	0.89
Clopidogrel	1 ^{er} terc.	5 (23.8)	6 (24.0)	0.99
	2 ^o terc.	5 (18.5)	7 (35.0)	0.20
	3 ^{er} terc.	8 (34.8)	8 (36.4)	0.91

Tabla 7: Tratamiento al alta de los pacientes con IAMCEST aleatorizados a recibir melatonina o placebo en función del tiempo de isquemia. Valores expresados en número de pacientes (porcentaje -%). 1^{er} terc., Primer tercil: 136 ± 23 minutos; 2^o terc., segundo tercil: 196 ± 19 minutos; 3^{er} terc., tercer tercil: 249 ± 41 minutos. IECA, inhibidor de la enzima convertora de la angiotensina.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 905058	Código de verificación: Wjb7pmui
Firmado por: JULIA GONZALEZ GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 13/05/2017 00:04:02
PEDRO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 16:28:37
ALBERTO DOMINGUEZ RODRIGUEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 18:22:10
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/05/2017 11:41:55

Medidas de cardiorresonancia	Tiempo desde el inicio de la clínica a la apertura de la arteria	Melatonina (n=63)	Placebo (n=62)	P valor	P- interacción
Volumen telediastólico del ventrículo izquierdo (ml)	1 ^{er} terc.	160.6±41.3	156.4±24.1	0.892	0.822
	2 ^o terc.	164.0±39.9	169.0±41.2	0.573	
	3 ^{er} terc.	159.6±56.2	159.6±45.4	0.696	
Volumen telesistólico del ventrículo izquierdo (ml)	1 ^{er} terc.	73.4±28.8	75.8±22.8	0.684	0.261
	2 ^o terc.	77.9±30.2	87.7±30.3	0.265	
	3 ^{er} terc.	81.6±48.6	65.8±28.2	0.297	
Masa total del ventrículo izquierdo (g)	1 ^{er} terc.	133.1±27.8	122.5±18.8	0.294	0.287
	2 ^o terc.	134.4±23.5	133.9±36.5	0.986	
	3 ^{er} terc.	140.2±38.1	142.1±42.9	0.959	
Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (%)	1 ^{er} terc.	52.3±7.4	48.9±5.5	0.232	0.008
	2 ^o terc.	53.9±10.0	49.1±10.3	0.311	
	3 ^{er} terc.	51.6±11.5	58.3±7.5	0.042	
Tamaño del infarto (proporción de masa total del ventrículo izquierdo) (%)	1 ^{er} terc.	14.6±14.2	24.9±9.0	0.003	0.001
	2 ^o terc.	22.3±11.0	20.0±11.3	0.530	
	3 ^{er} terc.	20.5±8.7	11.2±5.2	0.001	
Tamaño del infarto (g)	1 ^{er} terc.	19.1±15.7	31.1±10.9	0.036	0.001
	2 ^o terc.	27.9±12.9	29.1±21.9	0.617	
	3 ^{er} terc.	29.8±16.8	16.0±9.6	0.002	

Tabla 8: Datos recogidos de la cardiorresonancia magnética nuclear a los 6 ± 2 días post-angioplastia coronaria transluminal percutánea en función del tiempo de isquemia. Valores expresados en medias ± desviación estándar. 1^{er} terc., Primer tercil: 136 ± 23 minutos; 2^o terc., segundo tercil: 196 ± 19 minutos; 3^{er} terc., tercer tercil: 249 ± 41 minutos. ml, mililitros; g, gramos.

Medidas de cardiorresonancia	Tiempo desde el inicio de la clínica a la apertura de la arteria	Melatonina (n=63)	Placebo (n=62)	P valor	P- interacción
Volumen telediastólico del ventrículo izquierdo (ml)	1 ^{er} terc.	187.1±73.0	174.3±24.4	0.833	0.502
	2 ^o terc.	168.4±39.6	167.1±40.6	0.987	
	3 ^{er} terc.	187.0±68.7	175.1±56.4	0.567	
Volumen telesistólico del ventrículo izquierdo (ml)	1 ^{er} terc.	88.8±55.0	79.7±36.3	0.659	0.442
	2 ^o terc.	77.2±27.7	75.6±40.4	0.539	
	3 ^{er} terc.	90.6±64.0	71.9±33.0	0.422	
Masa total del ventrículo izquierdo (g)	1 ^{er} terc.	120.2±25.9	124.6±26.9	1	0.089
	2 ^o terc.	120.8±25.7	133.9±36.2	0.256	
	3 ^{er} terc.	146.8±41.7	133.1±46.7	0.294	
Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (%)	1 ^{er} terc.	53.2±11.0	53.5±7.5	0.774	0.476
	2 ^o terc.	50.6±9.5	54.9±11.8	0.077	
	3 ^{er} terc.	48.1±9.9	58.1±9.1	0.005	
Tamaño del infarto (proporción de masa total del ventrículo izquierdo) (%)	1 ^{er} terc.	7.5±7.3	12.6±9.4	0.152	0.386
	2 ^o terc.	9.0±7.7	10.2±6.9	0.404	
	3 ^{er} terc.	10.3±7.3	9.3±3.6	0.815	
Tamaño del infarto (g)	1 ^{er} terc.	11.0±9.9	15.0±10.3	0.367	0.302
	2 ^o terc.	11.4±10.3	15.6±12.5	0.189	
	3 ^{er} terc.	14.7±11.3	13.4±8.4	0.788	

Tabla 9: Datos recogidos de la cardiorresonancia magnética nuclear a los 130 ± 10 días post-angioplastia coronaria transluminal percutánea en función del tiempo de isquemia. Valores expresados en medias ± desviación estándar. 1^{er} terc., Primer tercil: 136 ± 23 minutos; 2^o terc., segundo tercil: 196 ± 19 minutos; 3^{er} terc., tercer tercil: 249 ± 41 minutos. ml, mililitros; g, gramos.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 905058

Código de verificación: Wjb7pmui

Firmado por: JULIA GONZALEZ GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 13/05/2017 00:04:02
PEDRO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 16:28:37
ALBERTO DOMINGUEZ RODRIGUEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 18:22:10
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/05/2017 11:41:55

DISCUSIÓN

56

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 905058

Código de verificación: Wjb7pmui

Firmado por: JULIA GONZALEZ GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 13/05/2017 00:04:02
PEDRO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 16:28:37
ALBERTO DOMINGUEZ RODRIGUEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 18:22:10
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/05/2017 11:41:55

La búsqueda de procedimientos y compuestos que reduzcan el daño por reperusión ha sido objeto de una intensa investigación en los últimos 30 años. Los hallazgos obtenidos en diferentes estudios preclínicos han sido esperanzadores. Sin embargo, la traslación al escenario clínico ha mostrado resultados desalentadores o contradictorios con escasas excepciones. Se piensa que una de las razones de este fracaso es la complejidad de los mecanismos implicados en el daño por reperusión, con la participación simultánea de diferentes mediadores y vías de señalización, lo que dificultaría la efectividad de actuaciones dirigidas de forma más o menos selectiva a uno de estos componentes¹¹⁹. Además, los modelos experimentales disponibles solo reproducen o están dirigidos a aspectos parciales de la patología, lo que hace necesario mejorar el diseño de los ensayos preclínicos en animales¹²⁰ y la traslación unificada al escenario clínico¹²¹. El análisis de los resultados de los ensayos clínicos realizados hasta el momento es un reflejo de esta complejidad.

1. Consideraciones sobre los resultados de ensayos clínicos con procedimientos físicos.

Dentro de los procedimientos físicos, el acondicionamiento isquémico, consistente en breves ciclos de isquemia y reperusión antes de la oclusión coronaria prolongada, ha demostrado su efectividad en estudios con animales¹²², pero por su naturaleza no se puede aplicar en el seno de un infarto.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 905058	Código de verificación: Wjb7pmui
Firmado por: JULIA GONZALEZ GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 13/05/2017 00:04:02
PEDRO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 16:28:37
ALBERTO DOMINGUEZ RODRIGUEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 18:22:10
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/05/2017 11:41:55

El CIR¹²³, se basa en la inducción de breves periodos de isquemia y reperfusión en un territorio periférico, utilizando un manguito de presión en un brazo o una pierna, con la finalidad de reducir el tamaño del infarto. El mecanismo exacto que da lugar a la cardioprotección no se conoce. Se piensa que el CIR induce una respuesta neurohormonal que origina una cascada de señalización que se traducirá en alteración en la apertura del MPTP¹²⁴, mejoría de la función endotelial¹²⁵, disminución de la agregación plaquetaria¹²⁶ y disminución de la respuesta inflamatoria¹²⁷. Botker y cols.³¹ fueron los primeros en demostrar en un ensayo clínico con 142 pacientes sometidos a angioplastia primaria que el CIR aumenta el índice de recuperación miocárdica determinado mediante tomografía computarizada de emisión monofotónica (SPECT) a los 30 días. En un estudio posterior también se evidenció una reducción en el tamaño del infarto determinado mediante el área bajo la curva de CK-MB en los pacientes con IAM anterior a los que se les aplicó CIR en una pierna durante la angioplastia primaria¹²⁸. Sloth y cols.¹²⁹ confirmaron su eficacia clínica en un ensayo clínico con 251 pacientes. En los pacientes aleatorizados a la aplicación de CIR en el brazo durante el traslado al centro de angioplastia primaria se observó un 50% de reducción en el objetivo combinado de mortalidad por cualquier causa, infarto de miocardio no fatal, ictus o insuficiencia cardiaca tras 3,8 años de seguimiento. Los buenos resultados de estos estudios, han dado lugar al diseño de dos nuevos ensayos en una población más amplia, RIC-STEMI¹³⁰ (492 pacientes) y CONDI-2/ERI-PPCI (Effect of RIC on Clinical Outcomes in STEMI Patients Undergoing pPCI) (4300 pacientes), para evaluar como objetivo principal los eventos clínicos. Actualmente, estos estudios están todavía en marcha.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 905058

Código de verificación: Wjb7pmui

Firmado por: JULIA GONZALEZ GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 13/05/2017 00:04:02
PEDRO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 16:28:37
ALBERTO DOMINGUEZ RODRIGUEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 18:22:10
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/05/2017 11:41:55

El postcondicionamiento isquémico²⁶ consiste en la interrupción de la perfusión miocárdica con varios episodios de isquemia mediante inflado y desinflado del balón de angioplastia tras la apertura de la arteria. Se ha postulado que mediante la corrección más prolongada del pH intracelular por el enlentecimiento del lavado de metabolitos y la disminución del daño oxidativo, que preserva la vía de señalización de óxido nítrico- GMP cíclico-proteína quinasa G (NO-cGMP-PKG), se consigue un efecto protector¹³¹. Los primeros estudios en fase II con menos de 40 pacientes encontraron una reducción del tamaño del infarto entorno a un 35%, tanto mediante la determinación de enzimas de daño miocárdico como con SPECT^{27,132}. Desafortunadamente, trabajos posteriores mostraron resultados contradictorios y en ensayos clínicos recientes con mayor número de pacientes como el estudio POST²⁹ (Effects of Postconditioning on Myocardial Reperfusion in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction) y el estudio DANAMI-3³⁰ (Danish Study of the Optimal Acute Treatment of patients With ST-elevation Myocardial Infarction-3) no se demostró mejoría significativa de la perfusión miocárdica ni de la mortalidad u hospitalización por insuficiencia cardíaca.

La hipotermia terapéutica es otro procedimiento físico que ha despertado interés como medida cardioprotectora a partir de resultados en estudios preclínicos¹³³⁻¹³⁵. Consiste en la reducción controlada de la temperatura corporal hasta 32-34°C. Aunque el mecanismo último no se conoce, se piensa que contribuyen otros elementos además de la simple reducción de la tasa de metabolismo cardíaco y se han propuesto varias vías de señalización molecular

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 905058	Código de verificación: Wjb7pmui
Firmado por: JULIA GONZALEZ GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 13/05/2017 00:04:02
PEDRO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 16:28:37
ALBERTO DOMINGUEZ RODRIGUEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 18:22:10
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/05/2017 11:41:55

que contribuyen a estabilizar la permeabilidad mitocondrial, aumentar los niveles de óxido nítrico local y mantener la homeostasis de los canales de calcio y los niveles de ROS¹³⁶. Los primeros estudios con hipotermia terapéutica en seres humanos revelaron resultados negativos. Ni el estudio COOL MI-I (COOLing as adjunctive therapy to PCI for acute Myocardial Infarction) ni el ICE-IT¹³⁶ (Intravascular Cooling Adjunctive to Percutaneous Intervention) demostraron reducción del tamaño del infarto determinado mediante SPECT a los 30 días del evento. Posteriormente, Götberg y cols.¹³⁷ (estudio Rapid MI-ICE- Pilot) evaluaron la seguridad y eficacia de la hipotermia (< 35°C) temprana (15 minutos antes de la angioplastia) en 20 pacientes con IAM anterior mediante la combinación de suero salino frío y un dispositivo de hipotermia endovascular. En este estudio sí se vio una reducción del 38% en el tamaño del infarto normalizado por el área en riesgo con respecto al grupo control. Sin embargo, en el ensayo CHILL-MI¹³⁸ (Rapid endovascular Catheter core cooling combined with Cold Saline as an Adjunct to Percutaneous Coronary Intervention for the Treatment of Acute Myocardial Infarction) con mayor número de pacientes, no se consiguieron confirmar estos hallazgos. Sin embargo, al hacer un análisis por subgrupos se evidenció una reducción en el tamaño del infarto en aquellos pacientes con menos de 4 horas de isquemia e infarto anterior. En el estudio VELOCITY¹³⁹, la hipotermia fue inducida por un sistema de infusión peritoneal. Los resultados fueron negativos e incluso se evidenció un aumento de efectos adversos en el grupo de hipotermia.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 905058

Código de verificación: Wjb7pmui

Firmado por: JULIA GONZALEZ GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 13/05/2017 00:04:02
PEDRO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 16:28:37
ALBERTO DOMINGUEZ RODRIGUEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 18:22:10
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/05/2017 11:41:55

Con estos datos, y a la espera de los resultados de los estudios RIC-STEMI y CONDI-2/ERI-PPCI, podemos decir que el procedimiento con mejores perspectivas para reducir el daño por reperfusión es el CIR, y que el tiempo de isquemia puede ser relevante en la eficacia de la hipotermia terapéutica.

2. Consideraciones sobre los resultados de ensayos clínicos con moléculas cardioprotectoras

Se han evaluado numerosos compuestos que inicialmente mostraron resultados prometedores en estudios con animales, pero no han logrado reducir el tamaño del infarto o mejorar el pronóstico cuando son evaluados en ensayos clínicos. Nuestro objetivo en este punto no es hacer una descripción detallada de los resultados y expectativas de todas las moléculas ensayadas, pero sí comentar los ensayos clínicos más relevantes hasta la fecha. Tal es el caso de la **Eritropoyetina**. Najjar y cols.¹⁴⁰ estudiaron en el año 2010 en Estados Unidos el efecto de la aplicación de un bolo intravenoso de eritropoyetina alfa en pacientes con IAMCEST de menos de 8 horas de evolución. No se observó reducción en el tamaño del infarto determinado mediante RMN, pero sí un aumento de eventos cardiovasculares adversos en el grupo de tratamiento, particularmente en los de mayor edad. En otro estudio realizado simultáneamente en Europa¹⁴¹, la eritropoyetina en bolo endovenoso tampoco mejoró la función del ventrículo izquierdo ni el tamaño del infarto, y también se encontraron efectos adversos.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 905058

Código de verificación: Wjb7pmui

Firmado por: JULIA GONZALEZ GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 13/05/2017 00:04:02
PEDRO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 16:28:37
ALBERTO DOMINGUEZ RODRIGUEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 18:22:10
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/05/2017 11:41:55

La **Adenosina** es un precursor fundamental del ATP. Se le han atribuido diferentes efectos en modelos experimentales, como inhibición de la formación de ROS⁴² y activación y acumulación de neutrófilos¹⁰⁻¹⁴, mejora de la función microvascular¹⁵ e inhibición de la apertura del MPTP³⁹. En los dos ensayos clínicos más amplios (AMISTAD y AMISTAD-II) se observó que la evolución clínica de los pacientes tratados no era diferente a la de los no tratados, aunque a altas dosis, la adenosina reducía el tamaño del infarto de localización anterior^{42,43}. Estudios posteriores no han conseguido probar su beneficio. Por ejemplo, en un trabajo en el que se incluyeron 448 pacientes con IAMCEST¹⁴², la administración de adenosina intracoronaria no mejoró los parámetros indirectos de perfusión miocárdica ni la evolución clínica a los 30 días. En otro estudio llevado a cabo con 112 pacientes la administración de altas dosis de adenosina intracoronaria no mostró reducción del índice de recuperación miocárdica en pacientes con IAMCEST y menos de 12 horas de isquemia⁴¹. Además se observó una tendencia no significativa a favor del placebo en otros factores pronósticos determinados mediante RMN, como la FEVI y la extensión de obstrucción microvascular. García-Dorado y cols.¹⁴³ tampoco pudieron demostrar que la administración de adenosina intracoronaria disminuyera el tamaño del infarto determinado mediante RMN. A pesar de estos resultados negativos, un análisis por subgrupos del AMISTAD-II mostró que la adenosina reducía el objetivo combinado de mortalidad e insuficiencia cardíaca en los pacientes con menos de 3,2 horas tras la isquemia¹⁴⁴.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 905058

Código de verificación: Wjb7pmui

Firmado por: JULIA GONZALEZ GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 13/05/2017 00:04:02
PEDRO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 16:28:37
ALBERTO DOMINGUEZ RODRIGUEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 18:22:10
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/05/2017 11:41:55

Teniendo en cuenta que la pérdida de integridad mitocondrial es un paso crucial en la muerte celular inducida por reperfusión, se ha estudiado el efecto de moléculas que bloquean este mecanismo en modelos animales. La **Ciclosporina A** es un inmunosupresor que inhibe la formación y apertura del MPTP³². En un primer estudio con 58 pacientes se vio que administrada en bolo intravenoso antes de la angioplastia primaria reducía el tamaño del infarto aproximadamente un 40% determinado mediante niveles de creatinquinasa³³. Sin embargo, los resultados de estudios posteriores con mayor número de pacientes han sido discordantes. En el ensayo clínico en fase III CIRCUS³⁴ con 970 pacientes con IAMCEST anterior, no se encontró reducción en la mortalidad por cualquier causa, en la rehospitalización por insuficiencia cardiaca, ni reducción del remodelado adverso ventricular izquierdo. En el estudio CYCLE¹⁴⁵ (CYCLOsporinE A in Reperfused Acute Myocardial Infarction) tampoco se demostró efecto en la resolución del ST, en los niveles de enzimas de daño miocárdico, en el remodelado ventricular izquierdo, ni mejoría de eventos clínicos.

TRO40303 es un compuesto que se une específicamente a la proteína translocadora mitocondrial 18kDa (TSPO) retrasando la apertura del poro, por lo que actúa como un inhibidor indirecto del MPTP. En el estudio MITOCARE¹⁴⁶ se evaluó el efecto de la infusión en bolo intravenoso de TRO40303 en pacientes con IAMCEST con menos de 6 horas de isquemia. Tampoco se observaron diferencias en el tamaño del infarto con respecto al grupo placebo y se asoció a una mayor tasa de eventos cardiacos adversos.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 905058

Código de verificación: Wjb7pmui

Firmado por:	Fecha:
JULIA GONZALEZ GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 00:04:02
PEDRO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 16:28:37
ALBERTO DOMINGUEZ RODRIGUEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 18:22:10
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/05/2017 11:41:55

En el ensayo multicéntrico PROTECTION-AMI se evaluó el efecto de la infusión de **Delcasertib**, un inhibidor selectivo de la proteínquinasa delta C, mediadora de la vía apoptótica mitocondrial, en 1010 pacientes con IAMCEST anterior. No se evidenció reducción en el tamaño del infarto determinado mediante el área bajo la curva de las enzimas de daño miocárdico¹⁴⁷.

En el estudio EMBRACE-STEMI, otro ensayo en fase II con 118 pacientes sobre la tolerancia y eficacia de la administración endovenosa de **Bendavia**, un péptido que inhibe el MPTP y estabiliza la membrana mitocondrial, tampoco se demostró reducción en el tamaño del infarto¹⁴⁸.

El óxido nítrico (**NO**) y sus donantes han despertado gran interés en el campo de la cardioprotección. Además de sus efectos sobre el sistema nervioso y la inflamación, el óxido nítrico es un potente vasodilatador. En estudios experimentales, el óxido nítrico y sus donantes reducen las demandas miocárdicas de oxígeno, previenen el espasmo coronario, mejoran el flujo de las arterias colaterales¹⁴⁹ y consiguen reducir el tamaño del infarto¹⁵⁰⁻¹⁵². Sin embargo, sus resultados en el escenario clínico son desalentadores. En el estudio NIAMI¹¹³ se evaluó el efecto de la infusión de nitrito sódico intravenoso en 229 pacientes sin encontrar efecto en la reducción del tamaño del infarto en la fase aguda ni a los 6 meses. En un ensayo clínico en fase II (NITRITE)¹⁵³ con 80 pacientes tampoco se demostró beneficio con su administración intracoronaria. Los resultados de otros estudios con diferentes donantes de óxido nítrico, como el NOMI (Effects of Nitric Oxide for inhalation in myocardial infarction size (NCT01398384), están en la misma línea.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 905058

Código de verificación: Wjb7pmui

Firmado por:	Fecha:
JULIA GONZALEZ GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 00:04:02
PEDRO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 16:28:37
ALBERTO DOMINGUEZ RODRIGUEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 18:22:10
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/05/2017 11:41:55

Estudios experimentales realizados en los años setenta y ochenta demostraron la capacidad de los betabloqueantes para reducir el tamaño del infarto y preservar la viabilidad de las células miocárdicas. El estudio METOCARD-CNIC, realizado en 270 pacientes con infarto anterior, evaluó el efecto de la administración de un bolo endovenoso de **Metoprolol** previo a la angioplastia. Los resultados fueron esperanzadores al encontrar una reducción del tamaño del infarto en un 20% con respecto a los controles, mejoría de la contractilidad y disminución de la hospitalización por insuficiencia cardiaca a los 6 meses³⁷. Desafortunadamente la publicación reciente de un estudio en el que se incluyeron 683 pacientes (EARLY BAMl³⁸) contradujo estos hallazgos. Las discrepancias entre ambos estudios pueden deberse a diferencias en su diseño, ya que en el segundo se incluyeron pacientes con infartos de diferente localización y la pauta de administración de metoprolol, en tiempo y dosis, también fue diferente.

El **Exenatide** es un análogo de la GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*), una hormona que disminuye la glucosa plasmática mediante la estimulación de la secreción de insulina, introducida hace unos 10 años en el tratamiento de la diabetes tipo 2^{154,155}. Debemos señalar que el receptor GLP-1 se expresa en diferentes órganos como páncreas, cerebro, y también en el miocardio¹⁵⁶. Estudios realizados en corazón aislado de rata y en diferentes especies animales demostraron que análogos de la GLP-1 reducen el tamaño del infarto^{157,158}. En un estudio con 172 pacientes, Lonborg y cols.¹¹⁷ demostraron que la infusión endovenosa de exenatide reducía hasta un 23% el tamaño del infarto

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 905058	Código de verificación: Wjb7pmui
Firmado por: JULIA GONZALEZ GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 13/05/2017 00:04:02
PEDRO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 16:28:37
ALBERTO DOMINGUEZ RODRIGUEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 18:22:10
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/05/2017 11:41:55

determinado por RMN y aumentaba del índice de recuperación miocárdica a los 3 meses. Además, al hacer un análisis por subgrupos, observaron que en los pacientes con tiempos de isquemia inferiores a 132 minutos, la reducción del tamaño del infarto era de un 30%, mientras que en los que los tiempos de isquemia eran superiores no había diferencias con los controles. Posteriormente, Woo y cols.¹⁵⁹, en un estudio con 58 pacientes en los que exenatide se administró por vía subcutánea, observaron una reducción del tamaño del infarto del 50%. En cambio, en otro trabajo publicado recientemente¹⁶⁰, en el que participaron 90 pacientes, la administración endovenosa de exenatide iniciada antes de la ACTP y mantenida durante 72 horas no demostró efectos sobre la reducción del tamaño del infarto. Actualmente hay otro estudio en marcha que prevé reclutar 198 pacientes (EMPRES, NCT01938235) y cuyos resultados no se darán a conocer hasta 2018.

En resumen, los trabajos realizados hasta ahora han servido para descartar el potencial cardioprotector de la mayoría de las moléculas estudiadas. Si bien los resultados con metoprolol y exenatide, a pesar de las discrepancias, dejan la puerta abierta a nuevos ensayos clínicos.

Tablas 10, 11 y 12 (Páginas 67-69): Fármacos ensayados para tratar la lesión isquemia reperfusion en el infarto agudo de miocardio. ACTPP: Angioplastia coronaria transluminal percutánea primaria; ARI: Arteria responsable del infarto; AUC: Área bajo la curva; CK: creatinquinasa; CSA: ciclosporina A; FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo; h: horas; ic: intracoronario; IC: Insuficiencia cardiaca; iv: intravenoso; min: minutos; RMN: resonancia magnética nuclear; sc: subcutáneo; n: número de pacientes. Tropono I: Troponina I.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 905058

Código de verificación: Wjb7pmui

Firmado por: JULIA GONZALEZ GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 13/05/2017 00:04:02
PEDRO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 16:28:37
ALBERTO DOMINGUEZ RODRIGUEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 18:22:10
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/05/2017 11:41:55

Estudio	n	Intervención	Objetivo	Resultados
Eritropoyetina				
Najjar y cols. ¹⁴⁰ (2011)	222	Alfa-eritropoyetina iv	Tamaño del infarto mediante RMN 2 ^o -6 ^o día	No diferencias
Ott y cols. ¹⁴¹ (2010)	138	Beta-eritropoyetina iv tras ACTPP, a las 24 y 48 h	FEVI mediante RMN	No diferencias
Adenosina				
Mahaffey y cols. ⁴² (1999) AMISTAD	236	máx 70µg/kg/min iv 3 h antes de la trombolisis junto con lidocaína	Tamaño del infarto mediante SPEC 6±1 día	↓33% tamaño del infarto. Mayor en infartos anteriores
Ross y cols. ⁴³ (2005) AMISTAD II	2118	50 y 70 µg/kg/min iv durante 3 h iniciada en los 15 primeros minutos de la revascularización	IC, hospitalización por IC, mortalidad por cualquier causa a los 6 meses	No diferencias
Fokkema y cols. ¹⁴² (2009)	448	2 x 120 µg ic tras aspiración del trombo e implante de stent	Incidencia de elevación ST 30-60 min tras reperusión	No diferencias
Desmet y cols. ⁴¹ (2011)	110	Bolo ic 4 mg		
García Dorado y cols. ¹⁴³ (2014)	201	4,5 mg ic en 2 min distal a la lesión antes de trombectomía e implante de stent	Tamaño del infarto mediante RMN 2 ^o -7 ^o día	No diferencias. Tiempo de isquemia < 200 min sí ↓ infarto
Óxido Nítrico				
Siddiqi y cols. ¹¹³ (2014) NIAMI	229	nitrito de sodio iv 70 µmol durante 5 min antes de ACTPP	Tamaño del infarto mediante RMN 6 ^o -8 ^o día	No diferencias
Jones y cols. ¹⁵³ (2015) NITRITE	80	bolo nitrito de sodio ic 1,8 µmol antes de ACTP	Tamaño del infarto mediante CK	No diferencias
NOMI (2014)	250	Oxido nitrico inhalado a 80 ppm antes de la ACTPP	Tamaño del infarto mediante RMN 2 ^o -3 ^o día	No diferencias

Tabla 10: Fármacos ensayados para tratar la lesión isquemia reperusión en el infarto agudo de miocardio (continúa)

67

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 905058

Código de verificación: Wjb7pmui

Firmado por: JULIA GONZALEZ GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 13/05/2017 00:04:02
PEDRO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 16:28:37
ALBERTO DOMINGUEZ RODRIGUEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 18:22:10
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/05/2017 11:41:55

Estudio	n	Intervención	Objetivo	Resultados
<u>Acción sobre la mitocondria</u>				
Piot y cols. ³³ (2008)	58	Bolo CSA iv 2,5 mg/Kg 10 min antes de ACTPP	Tamaño del infarto mediante CK, Tropono I y RMN	↓44% tamaño del infarto (AUC CK) y ↓20% (RMN)
Cung y cols. ³⁴ (2015) CIRCUS	970	Bolo CSA iv 2,5 mg/Kg 10 min antes de ACTPP	Mortalidad por cualquier causa, hospitalización por IC y remodelado adverso	No diferencias
Ottani y cols. ¹⁴⁵ CYCLE (2015)	410	Bolo CSA iv 2,5 mg/Kg 5 min antes de ACTPP	Resolución del ST ≥ 70% 1 h tras ACTPP	No diferencias
Atar y cols. ¹⁴⁶ (2015) MITOCARE	163	Bolo TRO40303 antes de ACTPP	Tamaño del infarto mediante AUC CK, Tropono I y RMN	No diferencias
Licoff y cols. ¹⁴⁷ (2014) PROTECTION-AMI	1010	Delcasertib iv durante 2,5 h	Tamaño del infarto mediante AUC CK-MB	No diferencias
Chakrabarti y cols. ¹⁴⁸ (2013) EMBRACE-STEMI	300	Bendavia iv durante 75 min con inicio 15 min antes reperusión	Tamaño del infarto mediante AUC CK-MB	No diferencias
<u>Metoprolol</u>				
Ibañez y cols. ³⁷ (2013) METOCARD-CNIC	270	Metoprolol iv (3x 5 mg) previo a ACTPP	Tamaño del infarto mediante RMN 5 ^o -7 ^o día	↓20% tamaño del infarto. ↑3,7% FEVI a los 6 meses
Roovlink y cols. ³⁸ (2016) EARLY-BAMI	683	Metoprolol iv (2x5 mg) en ambulancia previo a ACTPP	Tamaño del infarto mediante RMN	No diferencias

Tabla 11: Fármacos ensayados para tratar la lesión isquemia reperusión en el infarto agudo de miocardio (continúa)

Estudio	n	Intervención	Objetivo	Resultados
Exenatide				
Lonborg y cols. ¹¹⁷ (2012)	172	Exenatide iv 15 min antes ACTPP y durante 6 horas	Tamaño del infarto/Área en riesgo mediante RMN	↓23% tamaño del infarto. Tiempo de isquemia ≤132 min mayor ↓ infarto
Woo y cols. ¹⁵⁹ (2013)	58	Exenatide sc antes de la ACTPP	Tamaño del infarto mediante AUC CK-MB y Tropo I y RMN	Apróx. ↓50% tamaño del infarto (Tropono I y RMN) ↓27% CK-MB
Roos y cols. ¹⁶⁰ (2016)	91	Exenatide iv antes de ACTPP y durante 3 días	Tamaño del infarto/Área en riesgo mediante RMN	No diferencias
EMPRES	198	Exenatide iv durante 24h	Tamaño del infarto mediante RMN	Reclutamiento de pacientes
Estudio	n	Intervención	Objetivo	Resultados
Melatonina				
Dominguez-Rodriguez y cols. ¹⁶¹ (2016)	146	51,7 µmol iv + 8,6 µmol ic tras apertura de ARI	Tamaño del infarto mediante RMN 6 ± 2 día	No diferencias
MARIA				
Early treatment with melatonin may reduce infarct size in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: Insights from the MARIA (Melatonin adjunct in the acute myocardial infarction treated with Angioplasty) trial.	146	51,7 µmol iv + 8,6 µmol ic tras apertura de ARI	Tamaño del infarto mediante RMN 6 ± 2 día	↓40% tamaño del infarto, cuando se administra la melatonina precozmente < 2,5 horas de isquemia

Tabla 12: Fármacos ensayados para tratar la lesión isquemia reperusión en el infarto agudo de miocardio.

Firmado por: JULIA GONZALEZ GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 13/05/2017 00:04:02
PEDRO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 16:28:37
ALBERTO DOMINGUEZ RODRIGUEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 18:22:10
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/05/2017 11:41:55

3. Melatonina en el daño isquemia-reperusión: Resultados del ensayo clínico en fase II

Teniendo en cuenta hallazgos previos en modelos experimentales hemos realizado el primer ensayo clínico para el estudio de la efectividad de la melatonina administrada intravenosa e intracoronaria en el daño IR.

Considerados globalmente los resultados no muestran que la melatonina tenga un efecto significativo en la disminución del tamaño del infarto determinado mediante RMN. Además y de forma similar a los estudios previos comentados, puede tener un efecto deletéreo al facilitar la aparición de remodelado ventricular izquierdo en el seguimiento.

En el presente estudio el parámetro principal para evaluar la eficacia del tratamiento ha sido el tamaño del infarto determinado mediante el realce tardío de gadolinio con RMN. En otros ensayos en este campo se ha empleado el índice de recuperación miocárdica^{28,117,162}, esto es, la proporción que existe entre el área en riesgo y el tamaño final del infarto. El miocardio en riesgo es aquel privado de flujo distal a la oclusión coronaria y con posibilidad de necrosarse si no se reperfunde a tiempo¹⁶³. Se ha argumentado que utilizando el índice de recuperación miocárdica se corrigen las diferencias que puedan existir en el territorio perfundido entre los grupos de tratamiento. Otros autores han aplicado las secuencias de edema potenciadas en T2 de la resonancia magnética para calcular el área en riesgo^{164,165}, pero se requieren más estudios para validar su uso. Con esta técnica la *ratio* contraste-ruido es baja para diferenciar entre miocardio normal y anormal; además, la delineación de los bordes endomiocárdicos suele ser dificultosa¹⁶⁶. Por otro lado, la interpretación

70

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 905058

Código de verificación: Wjb7pmui

Firmado por:	Fecha:
JULIA GONZALEZ GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 00:04:02
PEDRO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 16:28:37
ALBERTO DOMINGUEZ RODRIGUEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 18:22:10
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/05/2017 11:41:55

de resultados es dependiente del momento en el cual se realiza el estudio, ya que el edema varía a lo largo del tiempo, incluso dentro de la primera semana¹⁶⁷. Además, al evaluar moléculas que reduzcan el daño por IR con esta técnica, su potencial efecto sobre el edema puede enmascarar el propio grado de cardioprotección¹⁶⁸. Por este motivo hemos utilizado la secuencia con realce tardío de gadolinio, que sí es el *gold standard* para determinar el tamaño de infarto, como marcador subrogado de eventos clínicos.

Se piensa que una de las causas del fallo en la traslación de resultados al escenario clínico de la gran mayoría de los compuestos empleados en el tratamiento del daño IR es la diferente situación en la que se encuentra el modelo animal, por lo demás sano, que es sometido a una oclusión mecánica coronaria, y lo acontecido en pacientes con infarto que presentan comorbilidades y en los que, además, tienen lugar mecanismos inflamatorios, protrombóticos y de disfunción endotelial^{12,169}. Diversos autores señalan que los factores de riesgo cardiovascular y su tratamiento¹⁷⁰ modifican la respuesta del miocardio isquémico a las terapias de cardioprotección^{120,169,171}, aunque en nuestro estudio, los grupos estaban balanceados en cuanto a factores de riesgo cardiovascular y no había diferencias en el tratamiento administrado. Otros autores defienden que, al ser el daño por reperusión un complejo mecanismo en el que están implicados diferentes elementos, la inhibición de sólo uno o parte de éstos no sería suficiente para encontrar efecto^{168,172}. Este concepto ha llevado a estudiar el efecto de la combinación de CIR con

71

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 905058

Código de verificación: Wjb7pmui

Firmado por: JULIA GONZALEZ GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 13/05/2017 00:04:02
PEDRO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 16:28:37
ALBERTO DOMINGUEZ RODRIGUEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 18:22:10
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/05/2017 11:41:55

exenatide e insulina¹⁷³ o postcondicionamiento isquémico¹⁷⁴ con resultados prometedores. En el primer estudio se determinó que la insulina y el exenatide tienen su efecto cardioprotector mediante un mecanismo diferente al CIR y que su combinación tiene efecto sinérgico en la reducción del tamaño del infarto en un modelo en cerdos. En el segundo, que la adición de CIR y postcondicionamiento isquémico en pacientes con IAMCEST mejoraba el índice de recuperación miocárdica en comparación con el postcondicionamiento aislado.

La melatonina y algunos de sus metabolitos tienen un potente efecto antioxidante entre otros mecanismos mediante su capacidad de secuestrar radicales libres, tales como el radical hidroxilo (OH[•]), peroxilo (ROO[•]), peróxido de hidrógeno (H₂O₂) y radicales derivados del nitrógeno¹⁷⁵. Mediante su acción antioxidante estabiliza la membrana celular y actúa a diferentes niveles implicados en el daño IR, inhibiendo la apertura de MPTP^{92,93}, reduciendo la expresión de moléculas proapoptóticas y aumentando la de antiapoptóticas a nivel nuclear⁹³, e inhibiendo el reclutamiento de células inflamatorias^{21,94}. Sin embargo, a pesar de actuar a diferentes niveles patogénicos del daño IR, en nuestro estudio no demostró ser efectiva.

Como consecuencia de la dificultad para obtener resultados concluyentes en la búsqueda de estrategias en cardioprotección, en los últimos años la Sociedad Europea de Cardiología ha publicado una serie de recomendaciones para mejorar el diseño de los estudios preclínicos¹²⁰ y su traslación al escenario clínico¹²¹. Para optimizar el diseño de estudios clínicos¹⁷⁰, se sugiere escoger a aquellos pacientes que más se beneficien de este tratamiento y administrar la

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 905058

Código de verificación: Wjb7pmui

Firmado por:	Fecha:
JULIA GONZALEZ GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 00:04:02
PEDRO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 16:28:37
ALBERTO DOMINGUEZ RODRIGUEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 18:22:10
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/05/2017 11:41:55

dosis eficaz en los primeros minutos de reperfusión. Se aconseja seleccionar a aquellos sujetos con menor tiempo de isquemia (<2-3 horas), gran área en riesgo (>30-40% del ventrículo izquierdo) en infartos anteriores, flujo TIMI <1 y ausencia de colaterales significativas. En el diseño inicial de nuestro estudio, previo a la publicación de estas recomendaciones, no se consideraron estas circunstancias para la selección de la población. Con respecto a la dosis y el momento de administración, la perfusión intravenosa de melatonina se inició antes de la apertura de la arteria y a niveles suprafisiológicos para asegurar su efecto en los primeros minutos de la reperfusión y reforzar la capacidad antioxidante necesaria para contrarrestar el aumento de estrés oxidativo presente tras la apertura de la arteria. Los pacientes recibieron 12 mg intravenosos en infusión continua durante 60 minutos. Para el cálculo de esta dosis se tuvieron en cuenta las dosis efectivas en modelos animales de daño por IR^{96,109} adaptadas al ser humano por coeficientes metabólicos y basándose en estudios previos de seguridad del uso de melatonina en humanos¹¹². Esto supone, aproximadamente, unos niveles 12.000 veces mayores que la concentración fisiológica de melatonina nocturna.

La melatonina es una sustancia presente en nuestros tejidos de forma constitutiva con una vida media corta por su rápido aclaramiento renal. Se han empleado dosis farmacológicas de hasta 300 mg orales al día de forma crónica demostrando un buen perfil de seguridad a estas concentraciones²². Además se ha constatado la ausencia de toxicidad intravenosa en seres humanos¹⁷⁶. Aunque no se han realizado estudios para determinar la dosis óptima en el daño por reperfusión, en un ensayo con pacientes sometidos a cirugía de

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 905058	Código de verificación: Wjb7pmui
Firmado por: JULIA GONZALEZ GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 13/05/2017 00:04:02
PEDRO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 16:28:37
ALBERTO DOMINGUEZ RODRIGUEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 18:22:10
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/05/2017 11:41:55

aneurisma de aorta abdominal se objetivó que una dosis intravenosa de hasta 60 mg era segura y reducía los parámetros de estrés oxidativo¹⁷⁷. Sin embargo, en nuestro estudio se evidenció que la melatonina tiene un efecto deletéreo al favorecer el desarrollo de remodelado ventricular izquierdo.

Se entiende como remodelado ventricular izquierdo a la alteración de la arquitectura ventricular, con aumento de los volúmenes ventriculares y modificación de su geometría como consecuencia de la hipertrofia patológica resultante de la hipertrofia y apoptosis del miocardiocito, proliferación de miofibroblastos y fibrosis intersticial^{178,179}. En nuestro estudio, el tamaño del infarto, predictor principal del remodelado ventricular¹⁷⁹, no se modificó por efecto de la melatonina.

Hoy sabemos que algunos compuestos implicados en el daño miocárdico, entre los que se encuentran ciertos radicales libres, pueden tener efectos opuestos en la fisiopatología del daño por reperfusión en función de la concentración y tiempo de liberación¹⁸⁰. El balance entre niveles pro-oxidantes y antioxidantes es fundamental en la recuperación tisular. Las altas concentraciones de radicales libres pueden dar lugar a daño membranoso, mitocondrial y del DNA. Sin embargo, a niveles más primarios pueden actuar como moléculas de señalización que contribuyen a mantener la función cardiovascular. En la fase de reperfusión, el reclutamiento de sistemas de defensa contra el daño IR tiene lugar bajo el control de ciertos factores de transcripción como la subunidad alfa del factor 1 inducible por hipoxia (Hif-1 α), el factor de transcripción de choque térmico 1 (HSF1), el factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de

74

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 905058

Código de verificación: Wjb7pmui

Firmado por: JULIA GONZALEZ GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 13/05/2017 00:04:02
PEDRO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 16:28:37
ALBERTO DOMINGUEZ RODRIGUEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 18:22:10
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/05/2017 11:41:55

las células B activadas (NF-κB) y el factor de transcripción relacionado con el factor nuclear eritroide 2 (NRF2)¹⁸¹ que son sensibles al estado redox. Una corrección excesiva del estrés oxidativo puede impedir esta señalización. Por otro lado, debemos señalar que en un estudio previo en cultivos celulares se observó que las concentraciones altas de melatonina podían alterar la estructura de los microtubulos¹⁸². Posteriormente, Vazan y cols¹⁸³ observaron que la administración de altas dosis de melatonina en una solución de perfusión del corazón aislado de rata disminuía la recuperación de la contractilidad ventricular tras la reperfusión, atribuyendo este efecto a la afectación de la tubulina del citoesqueleto. También se ha observado que a partir de ciertas concentraciones, la administración de melatonina a fibroblastos aislados de miocardio, produce aumento de glucosaminoglucanos (GAG), lo que podría dar lugar a alteraciones patológicas en su cicatrización¹⁸⁴⁻¹⁸⁵. En nuestro estudio se administraron, además, 2 mg de melatonina intracoronarios, lo que supone una dosis 10.000 veces mayor que la concentración fisiológica de melatonina nocturna. Esto nos lleva a plantear si la elevada concentración de melatonina, *in situ*, en la circulación coronaria puede haber tenido un efecto perjudicial en la cicatrización y favorecer el remodelado ventricular izquierdo.

Los hallazgos del presente trabajo contrastan con los obtenidos en estudios experimentales en animales en los que la administración de melatonina consiguió reducir el tamaño del infarto^{97,99,100}. Se ha descrito la existencia de una ventana terapéutica durante las primeras 2-3 horas de isquemia en las que las medidas de cardioprotección son más efectivas^{114,115}. El tiempo medio de

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 905058	Código de verificación: Wjb7pmui
Firmado por: JULIA GONZALEZ GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 13/05/2017 00:04:02
PEDRO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 16:28:37
ALBERTO DOMINGUEZ RODRIGUEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 18:22:10
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/05/2017 11:41:55

isquemia de 3,3 horas puede haber sido demasiado largo y por ello haberse atenuado su potencial efecto cardioprotector. Por este motivo, hemos investigado mediante un análisis post hoc si el efecto de la melatonina depende del tiempo desde el inicio de los síntomas a la intervención coronaria percutánea. En este análisis, con carácter generador de hipótesis, se aprecia una relación entre el efecto del tratamiento y el tiempo de isquemia, concluyendo que la administración de melatonina con menos de 2,5 horas de isquemia sí reduce el tamaño del infarto.

Algunas evidencias señalan que el mecanismo responsable del daño celular por reperfusión depende, fundamentalmente, del tiempo de isquemia. En un estudio en modelo de rata se observó que la reducción del tamaño del infarto con postcondicionamiento isquémico se consigue tras un determinado tiempo de isquemia y que deja de ser efectivo con tiempos de isquemia fuera de este rango¹¹⁸. Por otro lado, de forma similar a nuestro estudio, Lonborg y cols.¹¹⁷ realizaron un análisis post hoc en el que apreciaron que la administración de exenatide se asoció a una disminución del tamaño del infarto en pacientes con tiempos de isquemia más cortos y que la cardioprotección desaparece con tiempos de isquemia más largos. En relación con esto, recientemente se ha propuesto que en el daño IR existen tres fases muy marcadas: isquemia reversible, isquemia irreversible y necrosis. En la fase de isquemia reversible los mecanismos celulares de respuesta a la agresión continúan siendo efectivos y es posible la recuperación celular. Sin embargo, en la fase posterior de isquemia irreversible estos mecanismos estarían dañados y las estrategias para reducir el daño IR no serían efectivas¹⁸⁶. Por tanto el momento en el que

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 905058

Código de verificación: Wjb7pmui

Firmado por: JULIA GONZALEZ GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 13/05/2017 00:04:02
PEDRO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 16:28:37
ALBERTO DOMINGUEZ RODRIGUEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 18:22:10
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/05/2017 11:41:55

se aplica la estrategia de cardioprotección parece ser muy importante. No hay estudios previos que hayan evaluado el mejor momento para la aplicación de la melatonina en este contexto. Los datos de este análisis sugieren que el momento de administración es un factor determinante en su efecto, con mejores resultados cuando se administra más precozmente.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 905058

Código de verificación: Wjb7pmui

Firmado por: JULIA GONZALEZ GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 13/05/2017 00:04:02
PEDRO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 16:28:37
ALBERTO DOMINGUEZ RODRIGUEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 18:22:10
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/05/2017 11:41:55

LIMITACIONES

78

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 905058

Código de verificación: Wjb7pmui

Firmado por: JULIA GONZALEZ GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 13/05/2017 00:04:02
PEDRO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 16:28:37
ALBERTO DOMINGUEZ RODRIGUEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 18:22:10
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/05/2017 11:41:55

Somos conscientes de que nuestro estudio, como la mayoría, tiene limitaciones. Un aspecto importante, en este sentido, es el hecho de que aunque estaba planteado para una muestra de 272 pacientes hubo que detenerlo cuando se habían reclutado 146. Esto hizo que la muestra fuera insuficiente para valorar uno de los objetivos de nuestro estudio, el efecto de la melatonina sobre los eventos clínicos. Por ello, las conclusiones derivan de la cuantificación de parámetros subrogados con valor pronóstico. En segundo lugar, no se pudo realizar RMN en un 26% de los pacientes en fase aguda, ni en el 35% en el estudio de evolución. Esta pérdida de información puede haber introducido sesgos en nuestros resultados, aunque estos porcentajes son similares a los comunicados en otros estudios en este campo^{31,113}. En tercer lugar, el tamaño del área de infarto, determinación principal en este estudio, puede variar en función de la localización de la oclusión coronaria o la presencia de circulación colateral¹¹⁵. La influencia de estas variables podría minimizarse teniendo en cuenta el área en riesgo, pero ante la falta de consenso con respecto a qué técnica de adquisición de imágenes en la RMN sea apropiada para la cuantificación del área de riesgo¹⁶⁶, preferimos utilizar el tamaño del área de infarto por ser un parámetro más robusto en el análisis con RMN.

Por último, los resultados obtenidos del análisis *post hoc* deben ser tomados como generadores de nuevas hipótesis, teniendo en cuenta el sesgo de selección presente en estos análisis. Además, dejan la puerta abierta a nuevos ensayos orientados a evaluar el efecto cardioprotector de la melatonina en pacientes con menores tiempos de isquemia.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 905058

Código de verificación: Wjb7pmui

Firmado por: JULIA GONZALEZ GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 13/05/2017 00:04:02
PEDRO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 16:28:37
ALBERTO DOMINGUEZ RODRIGUEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 18:22:10
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/05/2017 11:41:55

CONCLUSIONES

80

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 905058

Código de verificación: Wjb7pmui

Firmado por: JULIA GONZALEZ GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 13/05/2017 00:04:02
PEDRO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 16:28:37
ALBERTO DOMINGUEZ RODRIGUEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 18:22:10
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/05/2017 11:41:55

1. En los pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST de menos de 6 horas de evolución, tratados con angioplastia primaria, el tratamiento coadyuvante con melatonina intravenosa e intracoronaria no redujo el tamaño del área de infarto.

2. En la fase aguda se observó una tendencia al aumento del volumen telediastólico ventricular izquierdo en los pacientes randomizados al grupo de melatonina. En la fase crónica, el volumen telediastólico y telesistólico ventricular izquierdo fueron mayores en los pacientes randomizados al grupo de melatonina; favoreciendo el remodelado ventricular en dicho grupo.

3. El análisis por subgrupos en función del tiempo de isquemia demostró que la administración de melatonina en los pacientes con un tiempo de isquemia inferior a dos horas y media, se asocia con una reducción aproximada del 40% del tamaño del área de infarto. Por ello, el tiempo de isquemia es una variable muy importante a controlar en la cardioprotección farmacológica en el infarto de miocardio.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 905058	Código de verificación: Wjb7pmui
Firmado por: JULIA GONZALEZ GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 13/05/2017 00:04:02
PEDRO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 16:28:37
ALBERTO DOMINGUEZ RODRIGUEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 18:22:10
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/05/2017 11:41:55

BIBLIOGRAFÍA

82

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 905058

Código de verificación: Wjb7pmui

Firmado por: JULIA GONZALEZ GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 13/05/2017 00:04:02
PEDRO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 16:28:37
ALBERTO DOMINGUEZ RODRIGUEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 18:22:10
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/05/2017 11:41:55

1. Townsend N., Nichols M., Scarborough P., Rayner M. Cardiovascular disease in Europe-epidemiological update 2015. *Eur Heart J.* 2015; 36: 2696-2705.
2. Widimsky P., Wijns W., Fajadet J., De Belder M., Knot J., Aaberge L. et al. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction in Europe: description of the current situation in 30 countries. *Eur Heart J.* 2010; 31: 943-957.
3. Thygesen K., Alpert J. S., Jaffe A.S., Simoons M. L., Chatman B., White H.D. et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2012; 33: 2551-2567.
4. Steg G., James S. K., Atar D., Badano L. P., Blömstrom-Lundqvist C., Borger M. A., et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2012; 33: 2569-2619.
5. Maroko P. R., Libby P., Ginks W. R., Bloor C. M., Shell W. E., Sobel B. E. et al. Early effects on local myocardial function and the extent of myocardial necrosis. *J Clin Invest.* 1972; 51: 2710-2716.
6. DeWood M. A., Spores J., Notske R., Mouser L. T., Burroughs R., Golden M.S. et al. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N Eng J Med.* 1980; 303: 897-902.
7. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell' Infarto Miocardico (GISSI). Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet* 1986; 1: 397-402.
8. Waters R. E., Mahaffey K. W., Granger C. B., Roe M. T. Current perspectives on reperfusion therapy for acute ST-segment elevation myocardial infarction: Integrating pharmacologic and mechanical reperfusion strategies. *Am Heart J.* 2003; 146: 958-968.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 905058

Código de verificación: Wjb7pmui

Firmado por:	Fecha:
JULIA GONZALEZ GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 00:04:02
PEDRO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 16:28:37
ALBERTO DOMINGUEZ RODRIGUEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 18:22:10
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/05/2017 11:41:55

9. Jennings R. B., Sommers H. B., Smyth G. A., Flack H.A., Linn H. Myocardial necrosis induced by temporary occlusion of a coronary artery in the dog. Arch Pathol. 1960; 70: 68-78.
10. Ibañez B., Heusch G., Ovize M., Van de Werf F. Evolving therapies for myocardial ischemia/reperfusion injury. J Am Coll Cardiol. 2015; 65: 1454-1471.
11. Braunwald E., Kloner R. A. Myocardial reperfusion: a double-edged sword? J Clin Invest. 1985; 76: 1713-9.
12. Frohlich G. M., Meier P., White S. K., Yellon D.M., Hausenloy D.J. Myocardial reperfusion injury: looking beyond primary PCI. Eur Heart J. 2013; 34: 1717-1724.
13. Ruiz Meana M., García-Dorado D. Fisiopatología del daño isquemia-reperusión: nuevas oportunidades terapéuticas en el infarto agudo de miocardio. Rev Esp Cardiol. 2009; 62: 199-209.
14. Rodrigo G. C., Stenden H. B. Role of mitochondrial re-energization and Ca²⁺ influx in reperfusion injury of metabolically inhibited cardiac myocytes. Cardiovasc Res. 2005; 67: 291-300.
15. Yellon D.M. and Hausenloy D.J. Myocardial Reperfusion Injury. N Engl J Med. 2007; 357: 1121-1135.
16. Bernink F.J., Timmers L., Beek A.M., Diamant M., Roos S.T., Van Rossum A.C., et al. Progression in attenuating myocardial reperfusion injury: An overview. Int J Cardiol. 2014; 170: 261-269.
17. Piper H.M., Abdallah Y., Schäfer C. The first minutes of reperfusion: a window of opportunity for cardioprotection. Cardiovasc Res. 2004; 61: 365-371.
18. Turer A.T., Hill J.A. Pathogenesis of myocardial ischemia-reperfusion injury and rationales for therapy. Am J Cardiol. 2012; 106: 260-268.
19. Gitto E., Pellegrino S., Gitto P., Barberi I., Reiter R.J. Oxidative stress of the newborn in the pre-and postnatal period and the clinical utility of melatonin. J Pineal Res. 2009; 46: 128-139.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 905058

Código de verificación: Wjb7pmui

Firmado por:	Fecha:
JULIA GONZALEZ GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 00:04:02
PEDRO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 16:28:37
ALBERTO DOMINGUEZ RODRIGUEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 18:22:10
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/05/2017 11:41:55

- 20.** Zaslavkaia R. M., Schcherban E. A., Lilitsa G. V, Logvinenko S. I. Melatonin in the combined treatment of cardiovascular diseases. *Klin Med (Mosk)*. 2010; 88: 26-30.
- 21.** Reiter R.J., Tan D. X. Melatonin: a novel protective agent against oxidative injury of the ischemic/reperfused heart. *Cardiovasc Res*. 2003; 58: 10-19.
- 22.** Favero G., Rodella L. F., Reiter R. J, Rezzani R. Melatonin and its atheroprotective effects: A review. *Mol Cell Endocrinol*. 2014; 382: 926-937.
- 23.** Liu L. F., Qin Q., Qian Z. H., Shi M., Deng Q. C., Zhu W. P. et al. Protective effects of melatonin on ischemia-reperfusion induced myocardial damage and hemodynamic recovery in rats. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014; 18: 3681-3686.
- 24.** Petrosillo G., Colantuono G., Moro N., Ruggiero F., Tiravanti E., Di Venosa N. et al. Melatonin protects against heart ischemia-reperfusion injury by inhibiting mitochondrial permeability transition pore opening. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2009; 297: 1487-1493.
- 25.** Yang Y., Sun Y., Yi W., Li Y., Fan Ch., Xin Z. et al. A review of melatonin as a suitable antioxidant against myocardial ischemia-reperfusion injury and clinical heart diseases. *J Pineal Res*. 2014; 57: 357-366.
- 26.** Zhao Z. Q., Corvera J. S., Halkos M. E., Kerendi F., Wang N. P., Guyton R. A. et al. Inhibition of myocardial injury by ischemic postconditioning during reperfusion: comparison with ischemic preconditioning. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2003; 285: 579-588.
- 27.** Staat P., Rioufol G., Piot C., Cotting Y., Cung T. T., L'Huillier I. et al. Postconditioning the human heart. *Circulation*. 2005; 112: 2143-2148.
- 28.** Lonborg J., Kelbaek H., Vejlstrup N., Jorgensen E., Helgqvist S, Saunamaki K. et al. Cardioprotective effects of ischemic postconditioning in patients treated with primary percutaneous coronary intervention, evaluated by magnetic resonance. *Circ Cardiovasc Interv*. 2010; 3: 34-41.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 905058		Código de verificación: Wjb7pmui
Firmado por: JULIA GONZALEZ GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 13/05/2017 00:04:02	
PEDRO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 16:28:37	
ALBERTO DOMINGUEZ RODRIGUEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 18:22:10	
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/05/2017 11:41:55	

- 29.** Hahn J. Y., Song Y. P., Kim E. K., Yu C. W., Bae J. W., Chung W. Y. et al. Ischemic postconditioning during primary percutaneous coronary intervention: the effects of postconditioning on myocardial reperfusion in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (POST) randomised trial. *Circulation*. 2013; 128: 1889-1896.
- 30.** Kelbaek H., Hofsten D. E., Kober L., Helqvist S., Klovgaard L., Holmvang L. et al. Deferred versus conventional stent implantation in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (DANAMI 3-DEFER): An open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387: 2199-2206.
- 31.** Botker H.E., Kharbanda R., Schmidt M. R., Bottcher M., Kaltoft A. K., Terkelsen C. J. et al. Remote ischaemic conditioning before hospital admission, as a complement to angioplasty, and effect of myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction: a randomised trial. *Lancet*. 2010; 375: 727-734.
- 32.** Duchon M. R, McGuinness O., Brown L. A., Crompton M. On the involvement of a cyclosporin A sensitive mitochondrial pore in myocardial reperfusion injury. *Cardiovasc Res*. 1993; 27: 1790–1794.
- 33.** Piot C., Croisille P., Staat P., Thibault H., Rioufol G., Mewton N. et al. Effect of cyclosporine on reperfusion injury in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2008; 359: 473–481.
- 34.** Cung T. T., Morel O., Cayla G., Rioufol G., Garcia-Dorado D., Angoulvant D. et al. Cyclosporine before PCI in patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2015; 373: 1021-1031.
- 35.** Ibanez B., Prat-Gonzalez S., Speidl W.S., Vilahur G., Pinero A., Cimmino G. et al. Early metoprolol administration before coronary reperfusion results in increased myocardial salvage: analysis of ischemic myocardium at risk using cardiac magnetic resonance. *Circulation* 2007; 115: 2909–2916.
- 36.** Newby L. K. Intravenous beta-blockers for cardioprotection in STEMI. The saga continues. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 67: 2716-2717.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 905058

Código de verificación: Wjb7pmui

Firmado por:	Fecha:
JULIA GONZALEZ GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 00:04:02
PEDRO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 16:28:37
ALBERTO DOMINGUEZ RODRIGUEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 18:22:10
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/05/2017 11:41:55

- 37.** Mateos A., García-Lunar I., García-Ruiz J. M., Pizarro G., Fernández-Jiménez R., Huertas P. et al. Efficacy and safety of out-of-hospital intravenous metoprolol administration in anterior ST-segment elevation acute myocardial infarction: insights from the METOCARD-CNIC trial. *Ann Emerg Med.* 2015; 65: 318–324.
- 38.** Roolvink V., Ibañez B., Ottervanger JP., Pizarro G., van Royen N., Mateos A. et al. Early intravenous beta-blockers in patients with ST-segment elevation myocardial infarction before primary percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 67: 2705-2715
- 39.** Cohen M., Downey J. M. Adenosin: trigger and mediator of cardioprotection. *Basic Res Cardiol.* 2008; 103: 203-215.
- 40.** Marzilli M., Orsini E., Marraccini P., Testa R. Beneficial effects of intracoronary adenosine as an adjunct to primary angioplasty in acute myocardial infarction. *Circulation.* 2000; 101: 2154–2159.
- 41.** Desmet W., Bogaert J., Dubois C., Sinnaeve P., Adriaenssens T., Pappas C. et al. High-dose intracoronary adenosine for myocardial salvage in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2011; 32: 867–877.
- 42.** Mahaffey K. W., Puma J. A., Barbagelata N. A., DiCarli M. F., Leeser M. A., Eisenberg P. R. et al. Adenosine as an adjunct to thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: results of a multicenter, randomized, placebo-controlled trial: the Acute Myocardial Infarction Study of Adenosine (AMISTAD) trial. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1711–1720.
- 43.** Ross A. M., Gibbons R. J., Stone G. W., Kloner R. A., Alexander R. W. A randomized, double blinded, placebo-controlled multicenter trial of adenosine as an adjunct to reperfusion in the treatment of acute myocardial infarction (AMISTAD-II). *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1775–1780.
- 44.** Woo J. S., Kim W., Ha S. J., Kim J. B., Kim S. J., Kim W. S. et al. Cardioprotective effects of exenatide in patients with ST segment-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention:

87

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 905058

Código de verificación: Wjb7pmui

Firmado por: JULIA GONZALEZ GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 13/05/2017 00:04:02
PEDRO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 16:28:37
ALBERTO DOMINGUEZ RODRIGUEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 18:22:10
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/05/2017 11:41:55

results of exenatide myocardial protection in revascularization study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2013; 33: 2252–2260.

45. Selker H. P., Beshansky J. R., Sheehan P. R., Massaro J., Griffith J. L., D'Agostino R. B. et al. Out-of-hospital administration of intravenous glucose–insulin–potassium in patients with suspected acute coronary syndromes: the IMMEDIATE randomized controlled trial. *JAMA* 2012; 307: 1925–1933.

46. Cazevielle C., Osborne, N. N. Retinal neurones containing kainate receptors are influenced by exogenous kainate and ischaemia while neurones lacking these receptors are not - melatonin counteracts the effects of ischaemia and kainate. *Brain Res.* 1997; 755: 91–100.

47. Li X. J., Zhang L. M., Gu J., Zhang A. Z., Sun F. Y. Melatonin decreases production of hydroxyl radical during cerebral ischemia-reperfusion. *Acta Pharmacol. Sinica* 1997; 18: 394–396.

48. Sewerynek E., Reiter R.J., Melchiorri D., Ortiz G. G., Lewinski A. Oxidative damage in the liver induced by ischemia-reperfusion: protection by melatonin. *Hepatogastroenterology* 1996; 43: 898-905.

49. De La Lastra C. A., Cabeza J., Motilva V., Martin M. J. Melatonin protects against gastric ischemia-reperfusion injury in rats. *J Pineal Res.* 1997; 23: 47–52.

50. Lerner A. B., Case J. D., Takahashi Y., Lee T. H., Mori W. Isolation of melatonin, the pineal gland factor that lightens melanocytes. *J Am Chem Soc.* 1958; 80: 2587.

51. Lerner A. B., Case J.D., Heinzelman R.V. Structure of melatonin. *J Am Chem Soc.* 1959; 81: 6084-6085.

52. Klein D. C. Arylalkylamine N-acetyltransferase: "the Timezyme". *J Biol Chem.* 2007; 282: 4233-4237.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 905058

Código de verificación: Wjb7pmui

Firmado por:	Fecha:
JULIA GONZALEZ GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 00:04:02
PEDRO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 16:28:37
ALBERTO DOMINGUEZ RODRIGUEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 18:22:10
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/05/2017 11:41:55

- 53.** Johnston J. D., Skene D. J. 60 years of neuroendocrinology: Regulation of mammalian neuroendocrine physiology and rhythms by melatonin. *J Endocrinol.* 2015; 226: 187-198.
- 54.** Morera A.L, Abreu-Gonzalez P., Henry M. Melatonin as a Biological Marker in Schizophrenia (Chapter 35). *The Handbook of Neuropsychiatric Biomarkers, Endophenotypes, and Genes. Metabolic and Peripheral Biomarkers, Volume 3.* Michael S. Ritsner (Editor). Springer Editorial (Publisher). ISBN: ISBN 978-1-4020-9463-7, pp 107-119, 2009.
- 55.** Privat K., Ravault J. P., Chesneau D., Fevre-Montange M. Day/night variation of tryptophan hydroxylase and serotonin N-acetyltransferase mRNA levels in the ovine pineal gland and retina. *J Pineal Res.* 1999; 26: 193-203.
- 56.** Moore R. Y. Neural control of the pineal gland. *Behav Brain Res.* 1996; 73: 125-130.
- 57.** Larsen P. J., Enquist L. W., Card J. P. G. Characterization of the multi-synaptic neuronal control of the rat pineal gland using viral transneuronal tracing. *Eur J Neurosci.* 1998; 10: 128-145.
- 58.** Tecler-Mariam-Mesbah R., Ter Horst G. J., Postema F., Wortel J., Buijs R. M. Anatomical demonstration of the suprachiasmatic nucleus–pineal pathway. *J Comp Neurol.* 1999; 406: 171-182.
- 59.** Leander P, Vrang N, Moller M. Neuronal projections from the mesencephalic raphe nuclear complex to the suprachiasmatic nucleus and the deep pineal gland of the golden hamster (*Mesocricetus auratus*). *J Comp Neurol.* 1998; 399: 73-93.
- 60.** Moller M, Hay-Schmidt A. Direct neuronal projection from the dorsal raphe nucleus to the pineal complex of the rat: a Phaseolus vulgaris-leucoagglutinin in vivo neuronal tracing study. *J Pineal Res.* 1998; 25 :19-23.
- 61.** Dominguez-Rodriguez A., Abreu-Gonzalez P., Reiter R. J. Melatonin and cardiovascular disease: myth or reality? *Rev Esp Cardiol.* 2012, 65: 215-218.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 905058

Código de verificación: Wjb7pmui

Firmado por: JULIA GONZALEZ GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 13/05/2017 00:04:02
PEDRO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 16:28:37
ALBERTO DOMINGUEZ RODRIGUEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 18:22:10
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/05/2017 11:41:55

- 62.** Dominguez-Rodriguez A, Abreu-Gonzalez P, Reiter R. J. Clinical aspects of melatonin in the acute coronary syndrome. *Curr Vasc Pharmacol.* 2009; 7: 367-373.
- 63.** Dominguez-Rodriguez A, Abreu-Gonzalez P, Sanchez-Sanchez J. J, Kaski J. C, Reiter R. J. Melatonin and circadian biology in human cardiovascular disease. *J Pineal Res.* 2010; 49: 14-22.
- 64.** Reiter R. J. The melatonin rhythm: both a clock and a calendar. *Experientia* 1993; 49: 654-664.
- 65.** Coomans C. P., Ramkisoensing A., Meijer J. The suprachiasmatic nuclei as a seasonal clock. *Front Neuroendocrinol.* 2015; 37: 29–42.
- 66.** He B., Zhao Y., Xu L., Gao L., Su Y., Lin N. and Pu J. The nuclear melatonin receptor ROR α is a novel endogenous defender against myocardial ischemia/reperfusion injury. *J Pineal Res.* 2016; 60:313-326.
- 67.** Reppert S. M., Godson C., Mahle C. D., Weaver D. R., Slaugenhaupt S. A., Gusella J.F. Molecular characterization of a second melatonin receptor expressed in human retina and brain: the Mel1b melatonin receptor. *Proc Natl Acad Sci.* 1995; 92: 8734-8738.
- 68.** Reppert S. M., Weaver D. R. , Ebisawa T. Cloning and characterization of a mammalian melatonin receptor that mediates reproductive and circadian responses. *Neuron*1994; 13: 1177-1185.
- 69.** Zawilska J. B., Skene D.J. , Arendt J. Physiology and pharmacology of melatonin in relation to biological rhythms. *Pharmacol Reports.* 2009; 61: 383-410.
- 70.** Dominguez-Rodriguez A., Abreu-Gonzalez P., Jimenez-Sosa A., Avanzas P., Bosa-Ojeda F., Kaski J. C. Usefulness of intraplatelet melatonin levels to predict angiographic no-reflow after primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2010; 106: 1540-1504.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 905058

Código de verificación: Wjb7pmui

Firmado por:	Fecha:
JULIA GONZALEZ GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 00:04:02
PEDRO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 16:28:37
ALBERTO DOMINGUEZ RODRIGUEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 18:22:10
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/05/2017 11:41:55

- 71.** Ekmekcioglu C., Haslmayer P., Philipp C., Mehrabi M. R., Glogar H. D., Grimm M. et al. Expression of the MT1 melatonin receptor subtype in human coronary arteries. *J Recept Signal Transduct Res.* 2001; 21: 85-91.
- 72.** Ekmekcioglu C., Thalhmmmer T., Humpeler S., Mehrabi M.R., Glogar H. D., Hölzenbein T. et al. The melatonin receptor subtype MT2 is present in the human cardiovascular system. *J Pineal Res.* 2003; 35: 40-4.
- 73.** Ekmekcioglu C. Melatonin receptors in humans: biological role and clinical relevance. *Biomed Pharmacother.* 2006; 60: 97-108.
- 74.** Holmes S. W., Sugden D. The effect of melatonin on pinealectomy-induced hypertension in the rat. *Br J Pharmacol.* 1976; 56: 360-361.
- 75.** Arangino S., Cagnacci A., Angiolucci M., Vacca A. M., Longu G., Volpe A. et al. Effects of melatonin on vascular reactivity, catecholamine levels, and blood pressure in healthy men. *Am J Cardiol.* 1999; 83: 1417-1419.
- 76.** Zaslavskaja R. M., Shcherban'EA., Lilitsa G. V., Logvinenko S. I. Melatonin in the combined treatment of cardiovascular diseases. *Klin Med (mosk).* 2010; 88: 26-30.
- 77.** Borghi C., Cicero A. F. Nutraceuticals with clinically detectable blood pressure lowering affect: a review available randomized clinical trials and their meta-analyses. *Br J Clin Pharmacol.* 2017; 83: 163-171.
- 78.** Pechanova O., Paulis L., Simko F. Peripheral and central efectos of melatonin on blood pressure regulation. *Int J Mol Sci.* 2014; 15: 17920-17937.
- 79.** Kumar J.P., Challet E., Kalsbeek A. Circadian rhythms in glucose and lipid metabolism in nocturnal and diurnal mammals. *Mol Cell Endocrinol.* 2015; 15: 74-88.
- 80.** Peschke E. Melatonin, endocrine pancreas and diabetes. *J Pineal Res.* 2008; 44: 26-40.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 905058

Código de verificación: Wjb7pmui

Firmado por:	Fecha:
JULIA GONZALEZ GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 00:04:02
PEDRO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 16:28:37
ALBERTO DOMINGUEZ RODRIGUEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 18:22:10
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/05/2017 11:41:55

- 81.** Peschke E., Bähr I., Mühlbauer E. Melatonin and pancreatic islets: interrelationships between melatonin, insulin and glucagon. *J Mol Sci.* 2013; 14: 6981-7015.
- 82.** Korkmaz A., Topal T., Tan D. X., Reiter R. J. Role of melatonin in metabolic regulation. *Rev Endocr Metab Disord.* 2009; 10: 261-70.
- 83.** Tengattini S., Reiter R. J., Tan D. X., Terron M. P., Rodella L. F., Rezzani R. Cardiovascular diseases: protective effects of melatonin. *J Pineal Res.* 2008; 44:16-25.
- 84.** Dominguez-Rodriguez A., Abreu-Gonzalez P., Garcia-Gonzalez M., Ferrer-Hita J., Vargas M., Reiter R. J. Elevated levels of oxidized low-density lipoprotein and impaired nocturnal synthesis of melatonin in patients with myocardial infarction. *Atherosclerosis.* 2005; 180:101-5.
- 85.** Rodella L. F., Favero G., Foglio E., Rossini C., Castrezzati S., Lonati C. et al. Vascular endothelial cells and dysfunctions: role of melatonin. *Front Biosci (Elite Ed).* 2013; 5: 119-129.
- 86.** Hu Z. P., Fang X. L., Fang N., Wang X. B., Qian H. Y., Cao Z. et al. Melatonin ameliorates vascular endothelial dysfunction, inflammation, and atherosclerosis by suppressing the TLR4/NF- κ B system in high-fat-fed rabbits. *J Pineal Res.* 2013; 55: 388-398.
- 87.** Brugger P., Marktl W., Herold M. Impaired nocturnal secretion of melatonin in coronary heart disease. *Lancet.* 1995; 345: 1408.
- 88.** Girotti L., Lago M., Ivanovsky O., Carbajales J., Elizari M. V., Brusco L. I et al. Low urinary 6-sulphatoxymelatonin levels in patients with coronary artery disease. *J Pineal Res.* 2000; 29:138-142.
- 89.** Grossini E., Molinari C., Uberti F., Mary D. A., Vacca G., Caimmi P. P. Intracoronary melatonin increases coronary blood flow and cardiac function through β -adrenoreceptors, MT1/MT2 receptors, and nitric oxide in anesthetized pigs. *J Pineal Res.* 2011; 51 : 246-57.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 905058

Código de verificación: Wjb7pmui

Firmado por: JULIA GONZALEZ GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 13/05/2017 00:04:02
PEDRO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 16:28:37
ALBERTO DOMINGUEZ RODRIGUEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 18:22:10
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/05/2017 11:41:55

- 90.** García J. J., López-Pingarrón L., Almeida-Souza P., Tres A., Escudero P., García-Gil F. A. et al. Protective effects of melatonin in reducing oxidative stress and in preserving the fluidity of biological membranes: a review. *J Pineal Res.* 2014; 56: 225-37.
- 91.** Zorov D. B., Juhaszova M., Sollott S. J. Mitochondrial reactive oxygen species (ROS) and ROS-induced ROS release. *Physiol Rev.* 2014; 94: 909-50.
- 92.** Yang Y., Duan W., Jin Z., Yi W., Yan J., Zhang S. et al. JAK2/STAT 3 activation by melatonin attenuates the mitochondrial oxidative damage induced by myocardial ischemia/reperfusion injury. *J. Pineal Res.* 2013; 55: 275-86.
- 93.** Han D., Huang W., Li X., Gao L., Su T. Li X. et al. Melatonin facilitates adipose-derived mesenchymal stem cells to repair the murine infarcted heart via de SIRT1 signaling pathway. *J Pineal Res.* 2016;60:178-192.
- 94.** Mauriz J. L., Collado P. S., Veneroso C., Reiter R. J, Gonzalez-Gallego J. A review of the molecular aspects of melatonin's anti-inflammatory actions: recent insights and new perspectives. *J Pineal Res.* 2013; 54: 1-14.
- 95.** Tan D. X., Manchester L. C., Reiter R. J., Qi W., Kim S. J., El-Sokkary G. H. Ischemia/reperfusion induced arrhythmias in the isolated rat heart. *J Pineal Res.* 1998; 25: 184-191.
- 96.** Kaneko S., Okumura K., Numaguchi Y., Matsui H., Murase K., Mokuno S. et al. Melatonin scavenges hydroxyl radical and protects isolated rat hearts from ischemic reperfusion injury. *Life Sci.* 2000; 67: 101-112.
- 97.** Lagneux C., Joyeux M., Demenge P., Ribant C., Godin-Ribout D. Protective effect of melatonin against ischemia-reperfusion injury in the isolated rat heart. *Life Sci.* 2000; 66: 503-509.
- 98.** Szarszoi O., Asemu G., Vanecek J., Ostadal B, Kolar F. Effects of melatonin on ischemia and reperfusion injury of the rat heart. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2001; 5: 251-257.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 905058

Código de verificación: Wjb7pmui

Firmado por:	Fecha:
JULIA GONZALEZ GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 00:04:02
PEDRO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 16:28:37
ALBERTO DOMINGUEZ RODRIGUEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 18:22:10
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/05/2017 11:41:55

- 99.** Lee Y. M., Chen H. R., Hsiao G., Sheu J. R., Wang J. J., Yen M. H. Protective effects of melatonin on myocardial ischemia/reperfusion injury in vivo. *J Pineal Res.* 2002;33:72-80.
- 100.** Sahana E., Parlakpinar H., Turkoz Y., Acet A. Protective effects of melatonina on myocardial ischemia-reperfusion induced infarct size and oxidative changes. *Physiol Res.* 2005; 54: 491-495.
- 101.** Ekelof S., Halladin N. L., Jensen S. E., Zaremba T., Aaroe J. et al. Effects of intracoronary melatonin on ischemia-reperfusion injury in ST-elevation myocardial infarction. *Heart Vessels.* 2016; 31: 88-95.
- 102.** Halladin N. L., Ekelof S., Jensen S. E., Aaroe J., Kjaergaard B., Heegaard P. M. et al. Melatonin does not affect oxidative/inflammatory biomarkers in a closed-chest porcine model of acute myocardial infarction. *In vivo* 2014; 28:483-488.
- 103.** Dominguez-Rodriguez A., Abreu-Gonzalez P., Garcia-Gonzalez M. J., Samimi-Fard S., Reiter R. J., Kaski J. C. Association of ischemia-modified albumin and melatonin in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Atherosclerosis.* 2008; 199:73-8.
- 104.** Gögenur I., Küçükakin B., Jensen L. P., Reiter R. J., Rosenberg J. Melatonin reduces cardiac morbidity and markers of myocardial ischemia after elective abdominal aortic aneurism repair: a randomized, placebo-controlled, clinical trial. *J Pineal Res.* 2014; 57:10-15.
- 105.** Halladin N. L., Busch S. E., Jensen S. E., Hansen H. S., Zaremba T., Aaroe J. et al. Intracoronary and systemic melatonin to patients with acute myocardial infarction: protocol for the IMACT trial. *Dan Med J.* 2014; 61: A 4773.
- 106.** Eitel I., de Waha S., Wörle J., Fuernau G., Lurz P., Pauschinger M. et al. Comprehensive prognosis assessment by CMR imaging after ST-segment elevacion myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: 1217-1226.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 905058

Código de verificación: Wjb7pmui

Firmado por:	Fecha:
JULIA GONZALEZ GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 00:04:02
PEDRO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 16:28:37
ALBERTO DOMINGUEZ RODRIGUEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 18:22:10
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/05/2017 11:41:55

107. Weight J., Bogaert J. Cardiac magnetic resonance imaging and ischaemic cardiomyopathies: what are the indications? *Press Med.* 2011; 40: e379-e389.

108. Rodrigo R., Libury M., Feliú F., Hasson D. Molecular basis of cardioprotective effect of antioxidant vitamins in myocardial infarction. *Biomed Res Int.* 2013; 2013: 437613.

109. Lochner A., Genade S., Davids A., Ytrehus K., Moolman J. A. Short- and long-term effects of melatonin on myocardial post-ischemic recovery. *J Pineal Res.* 2006; 40: 56-63.

110. Hernández-López C. (2006) Ensayos clínicos de primera administración en humanos: Agencia Europea del Medicamento. frente a la FDA *Med Clin.* 132(1): 30-34.

111. Nair A. B., Jacob S. A simple practice guide for dose conversion between animals and human. *J Basic Clin Pharm.* 2016; 7: 27-31.

112. Seabra M. L., Bignotto M., Pinto L. R. Jr, Tufik S. Randomized, double-blind clinical trial, controlled with placebo, of the toxicology of chronic melatonin treatment. *J Pineal Res.* 2000; 29: 193-200.

113. Siddiqi N., Neil C., Bruce M., MacLennan G., Cotton S., Papadopoulou S. et al. Intravenous sodium nitrite in acute ST-elevation myocardial infarction: a randomized controlled trial (NIAMI). *Eur Heart J.* 2014; 35: 1255-1262.

114. Gersh B.J., Stone G.W., White H.D., Holmes D.R.Jr. Pharmacological facilitation of primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: is the slope of the curve the shape of the future? *JAMA.* 2005; 23; 293: 979-86.

115. Prasad A., Stone G.W., Holmes D.R., Gersh B. Reperfusion injury, microvascular dysfunction, and cardioprotection. The “Dark side” of reperfusion. *Circulation.* 2009; 120: 2105-2112.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 905058

Código de verificación: Wjb7pmui

Firmado por:	Fecha:
JULIA GONZALEZ GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 00:04:02
PEDRO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 16:28:37
ALBERTO DOMINGUEZ RODRIGUEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 18:22:10
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/05/2017 11:41:55

- 116.** Fordyce C.B., Gersh B.J., Stone G.W., Granger C.B. Novel therapeutics in myocardial infarction: targeting microvascular dysfunction and reperfusion injury. *Trends in Pharmacol Sciences*. 2015; 36 (9): 605-616.
- 117.** Lonborg J., Kelbaek H., Vejstrup N., Botker H.E., Kim W.Y. et al. Exenatide reduces final infarct size in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction and short-duration of ischemia. *Circ Cardiovasc Interv*. 2012; 5: 288-295.
- 118.** Manintveld O.C., te Lintel Hekkert M., van den Bos E.J., Suurenbroek G.M., Dekkers D.H., Verdouw PD. et al. Cardiac effects of postconditioning depend critically on the duration of index ischemia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007; 292: H1551-60.
- 119.** Hausenloy D., Barrabes J.A., Botker H.E., Davidson S.M., Di Losa F., Downey J. et al. Ischaemic conditioning and targeting reperfusion injury: a 30 year voyage of discovery. *Basic Res Cardiol*. 2016; 111:70: 1-24.
- 120.** Lecour S., Botker H., Condorelli G., Davidson S.M., Garcia-Dorado D., Engel F.B. et al. ESC Working Group Cellular Biology of the Heart: Position paper: improving the preclinical assessment of novel cardioprotective therapies. *Cardiovasc Res*. 2014; 104: 399-411.
- 121.** Hausenloy D.J., Botker H.E., Condorelli G., Ferdinandy P., Garcia-Dorado D., Heusch G. et al. Translating cardioprotection for patients benefit: position paper from the Working Group of Cellular Biology of the Heart of the European Society of Cardiology. *Cardiovasc Res*. 2013; 98:7-27.
- 122.** Murry C.E., Jennings R.B., Reimer K.A. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation*. 1986; 74: 1124-1136.
- 123.** Kharbanda R.K., Mortensen U.M., White P.A., Kristiansen S.B., Schmidt M.R., Hoschitzky J.A. et al. Transient limb ischemia induces remote ischemic preconditioning in vivo. *Circulation*. 2002; 106: 2881-2883.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 905058

Código de verificación: Wjb7pmui

Firmado por:	Fecha:
JULIA GONZALEZ GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 00:04:02
PEDRO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 16:28:37
ALBERTO DOMINGUEZ RODRIGUEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 18:22:10
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/05/2017 11:41:55

- 124.** Turrell H.E., Thaitirarot C., Crumbie H., Rodrigo G. Remote ischemic preconditioning of cardiomyocytes inhibits the mitochondrial permeability transition pore independently of reduce calcium loading of sarcKATP-channel activation. *Physiol Reports*. 2014; 2: e12231.
- 125.** Loukogeorgakis S., Panagiotidou A.T., Broadhead M.W., Donald A., Deanfield J.E., MacAllister R. Remote ischemic preconditioning provides early and late protection against endothelial ischemia-reperfusion injury in humans. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46: 450-456.
- 126.** Battipaglia I., Scalone G., Milo M., Di Franco A., Lanza G.A, Crea F. Upper arm intermitent ischaemia reduces exercise-related increase of platelet reactivity in patients with pbstructive coronary artery disease. *Heart*. 2010; 97: 1298-303.
- 127.** Cabrera-Fuentes H.A., Niemann B., Grieshaber P., Wollbrueck M., Gehron J., Preissner K.T. et al. RNase1 as a potential mediator of remote ischaemic preconditioning for cardioprotection. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2015; 48:732-7.
- 128.** Crimi G., Pica S., Raineri C., Bramucci E., De Ferrari G., Klersy C. et al. Remote ischemic post-conditioning of the lower limb during primary percutaneous coronary intervention safely reduces enzymatic infarct size in anterior myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Interv*. 2013; 6: 1055-1063.
- 129.** Sloth A., Schmidt M.R., Munk K., Kharbanda R.K., Redington A.N., Schmidt M. et al. Improved long-term clinical outcomes in patients with ST-elevation undergoing remote ischaemic conditioning as an adjunct to primary percutaneous coronary intervention. *Eur Heart Journ*. 2014; 35: 168-75.
- 130.** Gaspar A., Alavés-Pereira M., Azavedo P., Lourenco A., Marques J. Leite-Moreira A. Remote ischemic conditioning in ST-elevation myocardial infarction as adjuvant to primary angioplasty (RIC-STEMI): study protocol for a randimized controlled trial. *Trials*. 2015; 16:398.
- 131.** Garcia-Dorado D., Rodríguez-Sinovas A., Ruiz-Meana M., Inserte J. Protección contra el daño miocárdico por isquemia-reperusión en la práctica clínica. *Rev Esp Cardiol*. 2014; 67: 394-404.

97

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 905058

Código de verificación: Wjb7pmui

Firmado por: JULIA GONZALEZ GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 13/05/2017 00:04:02
PEDRO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 16:28:37
ALBERTO DOMINGUEZ RODRIGUEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 18:22:10
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/05/2017 11:41:55

132. Thibault H., Piot C., Staat P., Bontemps L., Sportouch C., Rioufol G. et al. Long-term benefit of postconditioning. *Circulation*. 2008; 117:1037-1044.

133. Hale S. L., Kloner R. A. Ischemic preconditioning and myocardial hypothermia in rabbits with prolonged coronary artery occlusion. *Am J Phys*. 1999; 276: 2029–2034.

134. Gho B. C., van den Doel M. A., Duncker D. J., Schoemaker R. G., Verdouw P.D. Myocardial infarct size limiting effect of low body temperature in rats depends on the duration of coronary artery occlusion. *Circulation*. 1997; 96: 1064.

135. Herring M. J., Dai W., Hale S. L., Kloner R. A. Rapid induction of hypothermia by the ThermoSuit system profoundly reduces infarct size and anatomic zone of no reflow following ischemiareperfusion in rabbit and rat hearts. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2015; 20(2): 193–202.

136. Chavez L.O., Leon M., Einav S., Varon J. Editor’s choice-Inside the cold heart: A review of the therapeutic hypothermia cardioprotection. *Eur Heart Acute Cardiovasc Care* 2017; 6: 130-141.

137. Götberg M., Olivecrona G.K., Koul S., Carlsson M., Engblom H., Ugander M. et al. A pilot study of rapid cooling by cold saline and endovascular cooling before reperfusion in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Circulation Cardiovasc Interv*. 2010; 3: 400-407.

138. Erlinge D., Götberg M., Lang I., Holzer M., Noc M., Clemmensen P. et al. Rapid endovascular catheter core cooling combined with cold saline as an adjunct to percutaneous coronary intervention for the treatment of acute myocardial infarction. The CHILL-MI trial: a randomised controlled study of the use of central venous catheter core cooling combined with cold saline as an adjunct to percutaneous coronary intervention for the treatment of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 13: 1857-65.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 905058

Código de verificación: Wjb7pmui

Firmado por:	Fecha:
JULIA GONZALEZ GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 00:04:02
PEDRO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 16:28:37
ALBERTO DOMINGUEZ RODRIGUEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 18:22:10
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/05/2017 11:41:55

139. Nichol G., Strickland W., Shavelle D., Maehara A., Ben-Yehuda O., Genereux P et al. Prospective, multicenter, randomized, controlled pilot trial of peritoneal hypothermia in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Interv.* 2015; 8(3): e001965.

140. Najjar S. S., Rao S. V., Melloni Ch., Raman S. V., Povsic T. J., Melton L. et al. Intravenous erythropoietin in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: Primary results of the REVEAL randomized controlled trial. *JAMA* 2011; 305: 1863-1872.

141. Ott I., Schulz S., Mehilli J., Fichtner S., Hadamitzky M., Hoppe K. et al. Erythropoietin in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous Coronary Intervention. *Circ Cardiovasc Interv.* 2010; 3: 408-413.

142. Fokkema M.L., Vlaar P. J., Vogelzang M., Gu Y. L., Kampinga M. A., de Smet B. J. et al. Effect of high-dose intracoronary adenosine administration during primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction: a randomized controlled trial. *Circ Cardiovasc Intervent.* 2009; 2: 323-329.

143. Garcia-Dorado D., Garcia-del-Blanco B., Otaegui I., Rodríguez-Palomares J., Pineda V., Gimeno F. et al. Intracoronary injection of adenosine before reperfusion in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: a randomized controlled clinical trial. *Int J Cardiol.* 2014; 177: 935-941.

144. Kloner R. A., Forman M. B., Gibbons R. J., Ross A. M., Alexander R. W., Stone G. W. Impact of time to therapy and reperfusion modality on the efficacy of adenosine in acute myocardial infarction: the AMISTAD-2 trial. *Eur Heart J.* 2006; 27: 2400-2405.

145. Ottani F., Latini R., Staszewsky L., La Vecchia L., Locuratolo N., Sicuro M. et al. Cyclosporine A in reperfused myocardial infarction: the multicenter, controlled, open-label CYCLE trial. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 365-374.

146. Atar D., Arheden H., Berdeaux A., Bonnet J. L., Carlsson M., Clemmensen P. et al. Effect of intravenous TRO40303 as an adjunct to primary percutaneous

99

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 905058

Código de verificación: Wjb7pmui

Firmado por:	Fecha:
JULIA GONZALEZ GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 00:04:02
PEDRO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 16:28:37
ALBERTO DOMINGUEZ RODRIGUEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 18:22:10
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/05/2017 11:41:55

coronary intervention for acute ST-elevation myocardial infarction: MITOCARE study results. *Eur Heart J.* 2015; 36: 112-119.

147. Lincoff A. M., Roe M., Aylward P., Galla J., Rynkiewicz A., Guetta V. et al. Inhibition of delta-protein kinase C by delcasertib as an adjunct to primary percutaneous coronary intervention for acute anterior ST-segment elevation myocardial infarction: results of the PROTECTION AMI randomized controlled trial. *Eur Heart J.* 2014; 35: 2516-2523.

148. Chakrabarti A. K., Feeney K., Abueg C., Brown DA., Czyz E., Tendera M. et al. Rationale and design of the EMBRACE-STEMI study: a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate the safety, tolerability and efficacy of intravenous Bendavia on reperfusion injury in patients treated with standard therapy including primary percutaneous coronary intervention and stenting for ST-segment elevation myocardial infarction. *Am Heart J.* 2013; 165: 509-514.

149. Fordyce C. B., Gersh B. J., Stone G. W., Granger C.B. Novel therapeutics in myocardial infarction: targeting microvascular dysfunction and reperfusion injury. *Trends Pharmacol Sci.* 2015; 36: 605-616.

150. Dezfulian C., Shiva S., Alekseyenko A., Pendyal A., Breiser D. G., Munasinghe J. P. et al. Nitrite therapy after cardiac arrest reduces reactive oxygen species generation, improves cardiac and neurological function and enhances survival via reversible inhibition of mitochondrial complex I. *Circulation.* 2009; 120: 897-905.

151. Gonzalez F. M., Shiva S., Vincent P. S., Ringwood L. A., Hsu L. Y., Hon Y. Y. et al. Nitrite anion provides potent cytoprotective and antiapoptotic effects as adjunctive therapy to reperfusion for acute myocardial infarction. *Circulation.* 2008; 117: 2986-2994.

152. Hendgen-Cotta U. B., Merx M. W., Shiva S., Schmitz J., Becher S., Klare J. P. et al. Nitrite reductase activity of myoglobin regulates respiration and cellular viability in myocardial ischemia-reperfusion injury. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008; 105: 10256-10261.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 905058

Código de verificación: Wjb7pmui

Firmado por:	Fecha:
JULIA GONZALEZ GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 00:04:02
PEDRO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 16:28:37
ALBERTO DOMINGUEZ RODRIGUEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 18:22:10
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/05/2017 11:41:55

- 153.** Jones D. A., Pellaton C., Velmurugan S., Rathod K. S., Andiapen M., Antoniou S. et al. Randomized phase 2 trial of intracoronary nitrite during acute myocardial infarction. *Cir Res.* 2015; 116: 437-447.
- 154.** Hausenloy D. J., Yellon D. M. GLP-1 therapy: beyond glucose control. *Circ heart Fail.* 2008; 1:147-149.
- 155.** Holst J. J. The physiology of glucagon-like peptide 1. *Physiol Rev.* 2007; 87: 1409-1439.
- 156.** Ban K., Noyan-Ashraf M. H., Hoefler J., Bolz S. S., Drucker D. J., Husain M. Cardioprotective and vasodilatory actions of glucagon-like peptide 1 receptor are mediated through both glucagon-like peptide 1 receptor-dependent and – independent pathways. *Circulation.* 2008; 117: 2340-2350.
- 157.** Sonne D. P., Engstrom T., Treiman M. Protective effects of GLP-1 analogues exedin-4 and GLP-1(9-36) amide agsinst ischemia-reperfusion injury in rat heart. *Regul Pept.* 2008; 146: 243-249.
- 158.** Timmers L., Henriques J. P., de Kleijn D. P., Devries J. H., Kemperman H., Steendijk P. et al. Exenatide reduces infarct size and improves cardiac function in a porcine model of ischemia and reperfusion injury. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 53: 501-510.
- 159.** Woo J. S., Kim W., Ha S. J., Kim J. B., Kim J. S., Kim W. S. et al. Cardioprotective effects of exenatide in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intrvention: results of exenatide myocardial protection in revascularization study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2013; 33: 2252-2260.
- 160.** Ross S. T., Timmers L., Biesbroek P. S., Nijveldt R., Kamp O., van Rossum A. C. et al. No benefit of additional treatment with exenatide in patients with an acute myocardial infarction. *Int J Cardiol.* 2016; 220: 809-814.
- 161.** Dominguez-Rodriguez A., Abreu-González P., de la Torre-Hernández J.M., González-González J., Garcia-Camarero T., Consuegra-Sanchez L. Effect of intravenous and intracoronary melatonin as an adjunct to primary

101

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 905058

Código de verificación: Wjb7pmui

Firmado por: JULIA GONZALEZ GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 13/05/2017 00:04:02
PEDRO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 16:28:37
ALBERTO DOMINGUEZ RODRIGUEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 18:22:10
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/05/2017 11:41:55

percutaneous coronary intervention for acute ST-elevation myocardial infarction: Results of the Melatonin Adjunct in the acute myocardial infarction treated with Angioplasty trial. *J Pineal Res.* 2017; 62. doi: 10.1111/jpi.12374.

162. Freixa X., Ballera N., Ortiz-Perez J. T., Jimenez M., Paré C., Boch X. et al. Ischaemic postconditioning revisited: lack of effects on infarct size following primary percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J.* 2012; 33: 103-112.

163. Bogaert J., Eitel I. Role of cardiovascular magnetic resonance in acute coronary syndrome. *Glob Cardiol Sci Pract.* 2015; 2015: 24.

164. Aletras A. H., Tilak G. S., Natanzon A., Hsu L. Y., Gonzalez F. M., Hoyt R. F. Jr. et al. Retrospective determination of the area at risk for reperfused acute myocardial infarction with T2-weighted cardiac magnetic resonance imaging: histopathological and displacement encoding with stimulated echoes (DENSE) functional validations. *Circulation* 2006; 113:1865-1870.

165. Dall'armellina E., Karia N., Lindsay A. C., Karamitsos T. D., Ferreira V., Robson MD. et al. Dynamic changes of edema and late gadolinium enhancement after acute myocardial infarction and their relationship to functional recovery and salvage index. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2011; 4: 228-236.

166. Botker H. E., Kalltoft A. K., Pedersen S. F., Kim W. Y. Measuring myocardial salvage. *Cardiovasc Res.* 2012; 94: 266-75.

167. Mangion K., Corcoran D., Carrick D., Berry C. New perspectives on the role of cardiac magnetic resonance imaging to evaluate myocardial salvage and myocardial hemorrhage after acute reperfused ST-elevation myocardial infarction. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2016; 14: 843-54.

168. Heusch G., Kleinbongard P., Skyschally A., Levkau B., Schulz R., Erbel R. The coronary circulation in cardioprotection: more than just one confounder. *Cardiovasc Res.* 2012; 94: 237-245.

169. Bulluck H., Yellon D., Hausenloy D. Reducing myocardial infarct size: challenges and future opportunities. *Heart* 2016; 102: 341- 348.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 905058	Código de verificación: Wjb7pmui
Firmado por: JULIA GONZALEZ GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 13/05/2017 00:04:02
PEDRO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 16:28:37
ALBERTO DOMINGUEZ RODRIGUEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 18:22:10
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/05/2017 11:41:55

- 170.** Hausenloy D.J., Botker H.E., Engstrom T., Erlinge D., Heusch G., Ibanez B. et al. Targeting reperfusion injury in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: trials and tribulations. *Eur H Journ* 2017; 38: 935-941.
- 171.** Vilahur G., Gutierrez M., Casani L., Varela L., Capdevila A., Pons-Lladó G. et al. Protective effects of ticagrelor on myocardial injury after infarction. *Circulation* 2016; 134 (22): 1708-19
- 172.** Heusch G. Molecular Basis Of Cardioprotection. Signal transduction in ischemic pre-, post-, and remote conditioning. *Circ Res.* 2015; 116:674-99.
- 173.** Albuquerque-Bejar J. J., Barba I., Inserte J., Miró-Casas E., Ruiz-Meana M., Poncelas M. et al. Combination therapy with remote ischaemic conditioning and insulin or exenatide enhances infarct size limitation in pigs. *Cardiovas Res.* 2015; 107:246-54.
- 174.** Eitel I., Stiermaier T., Rommel K.P., Fuernau G., Sandri M., Mangner N. et al. Cardioprotection by combined intrahospital remote ischaemic preconditioning and postconditioning in ST-elevation myocardial infarction: the randomized LIPSIA CONDITIONING trial. *Eur Heart J.* 2015; 36: 3049-3057.
- 175.** Dominguez-Rodriguez A., Abreu-Gonzalez P., Avanzas P. The role of melatonin in acute myocardial infarction. *Front Biosci.* 2012; 17: 2433-2441.
- 176.** Andersen L.P., Gögenur I., Rosenberg J., Reiter R.J. The safety of melatonin in humans. *Clin Drug Investig.* 2016; 36: 169-175.
- 177.** Kucükakin B., Lykkesfeldt J., Nielsen H.J., Reiter R.J., Rosenberg J., Gögenur I. Utility of melatonin to treat surgical stress after major vascular surgery – a safety study. *J Pineal Res.* 2008; 44: 426-431.
- 178.** Konstam M.A., Kramer D.G., Patel A.R., Maron M.S., Udelson J.E. Left ventricular remodeling in heart failure. *J Am Coll Cardiol Img.* 2011; 4:98-108.
- 179.** McKay R.G., Pfeffer M.A., Pasternak R.C., Markis J. E., Come P. C., Nakao S. et al. Left ventricular remodeling after myocardial infarction: a corollary to infarct expansion. *Circulation.* 1986; 74: 693-702.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 905058

Código de verificación: Wjb7pmui

Firmado por:	Fecha:
JULIA GONZALEZ GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 00:04:02
PEDRO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 16:28:37
ALBERTO DOMINGUEZ RODRIGUEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 18:22:10
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/05/2017 11:41:55

- 180.** Galli A., Lombardi F. Postinfarct left ventricular remodelling: A prevailing cause of heart failure. *Cardiol Res Pract.* 2016; 2016: 2579832. Doi: 10.1155/2016/2579832.
- 181.** Christians E.S., Benjamin I.J. Proteostasis and REDOX state in the heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2012; 302: 24-37.
- 182.** Benitez-King G., Anton-Tay F. Calmodulin mediates melatonin cytoskeletal effects. *Experientia.* 1993, 49: 635-641.
- 183.** Vazan R., Pancza D., Beder I., Styk J. Ischemia-reperfusion injury-antiarrhythmic effect of melatonin associated with reduced recovering of contractility. *Gen Physiol Biophys.* 2005; 24: 355-59.
- 184.** Drobnik J., Slotwinska D., Olczak S., Tosik D., Pieniazek A., Matczak K. et al. Pharmacological doses of melatonin reduce the glycosaminoglycan level within the infarcted heart scar. *J Physiol Pharmacol.* 2011; 62 (1): 29-35.
- 185.** Drobnik J., Tosik D., Piera L., Szczepanowska A., Olczak S., Zielinska A. et al. Melatonin-induced glycosaminoglycans augmentation in myocardium remote to infarction. *J Physiol Pharmacol.* 2013; 64 (6): 737-44.
- 186.** Ndrepepa G., Colleran R., Kastrati A. Reperfusion injury in ST-segment elevation myocardial infarction: the final frontier. *Coron Artery Dis.* 2017; 28: 253-262.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 905058		Código de verificación: Wjb7pmui
Firmado por: JULIA GONZALEZ GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 13/05/2017 00:04:02	
PEDRO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 16:28:37	
ALBERTO DOMINGUEZ RODRIGUEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 18:22:10	
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/05/2017 11:41:55	

ANEXOS

105

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 905058

Código de verificación: Wjb7pmui

Firmado por: JULIA GONZALEZ GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 13/05/2017 00:04:02
PEDRO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 16:28:37
ALBERTO DOMINGUEZ RODRIGUEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 18:22:10
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/05/2017 11:41:55

CONSENTIMIENTO INFORMADO POR ESCRITO

Título del estudio: Ensayo clínico, randomizado, doble ciego y controlado con placebo, de la melatonina intravenosa como terapia adyuvante a la reperfusión primaria en pacientes con infarto agudo de miocardio. *ESTUDIO MARIA.*

Yo (nombre y apellidos)

.....

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con:

.....

(Nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1º Cuando quiera

2º Sin tener que dar explicaciones.

3º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

- Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de mis datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.

Firma del paciente:

Nombre:

Fecha:

Firma del investigador:

Nombre:

Fecha:

Firmado por: JULIA GONZALEZ GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 13/05/2017 00:04:02
PEDRO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 16:28:37
ALBERTO DOMINGUEZ RODRIGUEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 18:22:10
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/05/2017 11:41:55

CONSENTIMIENTO INFORMADO del REPRESENTANTE LEGAL

Título del estudio: Ensayo clínico, randomizado, doble ciego y controlado con placebo, de la melatonina intravenosa como terapia adyuvante a la reperfusión primaria en pacientes con infarto agudo de miocardio. *ESTUDIO MARIA.*

Yo (nombre y apellidos)
 en calidad de.....(relación con el participante)
 de.....(nombre y apellidos del participante)

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con:

.....

(Nombre del investigador)

Comprendo que la participación del paciente es voluntaria.

Comprendo que puede retirarse del estudio:

1º Cuando quiera

2º Sin tener que dar explicaciones.

3º Sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.

- En mi presencia se ha dado a.....(nombre del participante) toda la información pertinente adaptada a su nivel de entendimiento y está de acuerdo en participar. Presto mi conformidad para que(nombre del participante) participe en este estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de los datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.

Firma del paciente:

Nombre:

Fecha:

Firma del investigador:

Nombre:

Fecha:

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 905058

Código de verificación: Wjb7pmui

Firmado por: JULIA GONZALEZ GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 13/05/2017 00:04:02
PEDRO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 16:28:37
ALBERTO DOMINGUEZ RODRIGUEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 18:22:10
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/05/2017 11:41:55

Proyectos de investigación relacionados con la tesis:

1) Entidad financiadora: Sociedad Española de Cardiología. Proyecto de Investigación Clínica de la SEC de 2012: **“Ensayo clínico, randomizado, doble ciego y controlado con placebo, de la melatonina intravenosa como terapia coadyuvante a la reperfusión primaria en pacientes con infarto agudo de miocardio-Estudio MARIA”**

Nº de expediente:

Cuantía de la financiación: 18000 Euros (7500+2500+8000).

Duración: 1 año (2012-2013)

2) Esta tesis es parte del Estudio MARIA. Financiado por el Instituto de Salud Carlos III (PI PI15/01260)

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 905058

Código de verificación: Wjb7pmui

Firmado por: JULIA GONZALEZ GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 13/05/2017 00:04:02
PEDRO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 16:28:37
ALBERTO DOMINGUEZ RODRIGUEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 18:22:10
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/05/2017 11:41:55

Effect of intravenous and intracoronary melatonin as an adjunct to primary percutaneous coronary intervention for acute ST-elevation myocardial infarction: Results of the Melatonin Adjunct in the acute myocaRdial Infarction treated with Angioplasty trial

Alberto Dominguez-Rodriguez^{1,2} | Pedro Abreu-Gonzalez³ | Jose M. de la Torre-Hernandez⁴ | Julia Gonzalez-Gonzalez¹ | Tamara Garcia-Camarero⁴ | Luciano Consuegra-Sanchez⁵ | Maria del Mar Garcia-Saiz⁶ | Ana Aldea-Perona⁶ | Tirso Virgos-Aller⁷ | Agueda Azpeitia⁸ | Russel J. Reiter⁹ | On behalf of the MARIA Investigators

¹Department of Cardiology, Hospital Universitario de Canarias, Santa Cruz de Tenerife, Spain

²Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Europea de Canarias, La Orotava, Santa Cruz de Tenerife, Spain

³Departamento de Ciencias Médicas Básicas (Unidad de Fisiología), Universidad de La Laguna, Santa Cruz de Tenerife, Spain

⁴Department of Cardiology, Hospital Universitario Marques de Valdecilla, Santander, Cantabria, Spain

⁵Department of Cardiology, Hospital Universitario de Santa Lucía, Murcia, Spain

⁶Department of Pharmacology, Hospital Universitario de Canarias, Santa Cruz de Tenerife, Spain

⁷Department of Pharmacy, Hospital Universitario de Canarias, Santa Cruz de Tenerife, Spain

⁸Onmedic Networks, Barcelona, Spain

⁹Department of Cellular and Structural Biology, University of Texas Health Science Center, San Antonio, TX, USA

Correspondence

Alberto Dominguez-Rodriguez, Department of Cardiology, Hospital Universitario de Canarias, Tenerife, Spain.

Email: adrvdg@hotmail.com

Funding information

The MARIA trial was a noncommercial trial. This study was supported by Institute Carlos III (ISCIII) (PI15/01260), General Branch Evaluation and Research Promotion, State Plan of Scientific and Technical Research and Innovation 2013-2016 and European Regional Development Fund Health - FEDER - which relates to the topic of this study.

Abstract

The MARIA randomized trial evaluated the efficacy and safety of melatonin for the reduction of reperfusion injury in patients undergoing revascularization for ST-elevation myocardial infarction (STEMI). This was a prespecified interim analysis. A total of 146 patients presenting with STEMI within 6 hours of chest pain onset were randomized to receive intravenous and intracoronary melatonin ($n=73$) or placebo ($n=73$) during primary percutaneous coronary intervention (PPCI). Primary endpoint was myocardial infarct size as assessed by magnetic resonance imaging (MRI) at 6 ± 2 days. Secondary endpoints were changes in left ventricular volumes and ejection fraction (LVEF) at 130 ± 10 days post-PPCI and adverse events during the first year. No significant differences in baseline characteristics were observed between groups. MRI was performed in 108 patients (86.4%). Myocardial infarct size by MRI evaluated 6 ± 2 days post-PPCI, did not differ between melatonin and placebo groups ($P=.63$). Infarct size assessed by MRI at 130 ± 10 days post-PPCI, performed in 91 patients (72.8%), did not show statistically significant differences between groups ($P=.27$). The recovery of LVEF from 6 ± 2 to 130 ± 10 days post-PPCI was greater in the placebo group ($60.0 \pm 10.4\%$ vs $53.1 \pm 12.5\%$, $P=.008$). Both left ventricular end-diastolic and end-systolic volumes were lower in the placebo group ($P=.01$). The incidence of adverse events at 1 year was comparable in both groups ($P=.150$). Thus, in a nonrestricted STEMI population, intravenous and intracoronary melatonin was not associated with a reduction in infarct size and has an unfavourable effect on the ventricular volumes and LVEF evolution. Likewise, there is lack of toxicity of melatonin with the doses used.

KEYWORDS

acute myocardial infarction, heart ischaemia-reperfusion injury, infarct size, melatonin, mitochondria, primary angioplasty

MARIA Investigators group members are in Appendix.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 905058

Código de verificación: Wjb7pmui

Firmado por:	Fecha:
JULIA GONZALEZ GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 00:04:02
PEDRO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 16:28:37
ALBERTO DOMINGUEZ RODRIGUEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 18:22:10
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/05/2017 11:41:55



Interventional Cardiology

TIME TO TREATMENT WITH MELATONIN AND INFARCT SIZE IN PATIENTS WITH ST-SEGMENT ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION: INSIGHTS FROM THE MARIA (MELATONIN ADJUNCT IN THE ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION TREATED WITH ANGIOPLASTY) TRIAL

Poster Contributions
Poster Hall, Hall C
Saturday, March 18, 2017, 3:45 p.m.-4:30 p.m.

Session Title: Timely Topics in Acute Coronary Syndromes
Abstract Category: 15. Interventional Cardiology: ACS/AMI/Hemodynamics and Pharmacology
Presentation Number: 1242-162

Authors: *Alberto Dominguez-Rodriguez, Pedro Abreu-Gonzalez, Jose M. de la Torre-Hernandez, Luciano Consuegra-Sanchez, Raffaele Piccolo, Julia Gonzalez-Gonzalez, Tamara Garcia-Camarero, Maria del Mar Garcia-Saiz, Ana Aldea-Perona, Russel Reiter, Department of Cellular and Structural Biology, University of Texas Health Science Center, San Antonio, TX, USA, Hospital Universitario de Canarias, Tenerife, Spain*

Background: Ischemia-reperfusion injury following ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) is an unavoidable consequence of primary percutaneous coronary intervention (pPCI). Oxidative stress plays a major role in the mechanisms of ischemia-reperfusion injury. In view of its antioxidant properties, melatonin, an endogenously-produced hormone, might potentially limit the ischemia-reperfusion injury and improve the efficacy of mechanical reperfusion with pPCI in STEMI setting. This study aimed to evaluate whether the treatment effect of melatonin therapy among patients with STEMI is influenced by the time to administration.

Methods: We performed a post-hoc analysis of the MARIA (Melatonin Adjunct in the acute myocardial infarction treated with Angioplasty) trial (NCT00640094), which randomized STEMI patients to melatonin (intravenous and intracoronary bolus) or placebo during pPCI. Randomized patients were divided into tertiles according to symptoms onset to balloon time: 1st tertile (136 ± 23 min), 2nd tertile (196 ± 19 min) and 3rd tertile (249 ± 41 min). Magnetic resonance imaging (MRI) was performed in the acute phase (6 ± 2 days) after STEMI.

Results: A total of 146 patients presenting with STEMI within 360 min of chest pain onset were randomly allocated to intravenous and intracoronary melatonin (n=73) or placebo (n=73) during pPCI. MRI in the acute phase was performed in 86% patients. In the first tertile, the infarct size was significantly smaller in the melatonin-treated individuals compared with placebo (14.6 ± 14.2 versus 24.9 ± 9.0 %; p = 0.003). Contrariwise, treatment with melatonin was associated with a larger infarct size in the group of patients included in the third tertile (20.5 ± 8.7 versus 11.2 ± 5.2 %; p = 0.001), resulting in a significant interaction (p = 0.001).

Conclusions: The administration of melatonin in patients with STEMI who presented early after symptom onset was associated with a significant reduction in the infarct size after pPCI. Further studies are required to evaluate whether melatonin improves clinical outcomes among patients receiving pPCI early after symptoms.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 905058

Código de verificación: Wjb7pmui

Firmado por: JULIA GONZALEZ GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 13/05/2017 00:04:02
PEDRO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 16:28:37
ALBERTO DOMINGUEZ RODRIGUEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/05/2017 18:22:10
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/05/2017 11:41:55