

Efecto Agudo De La Melatonina Exógena Sobre Funciones Cognitivas, En Jóvenes Adultos Que Consumen Alcohol

Acute Effect of Exogenous Melatonin on Cognitive Functions in Young Adults Consuming Alcohol

- Sánchez-Betancourt Javier^{1*} (<https://orcid.org/0000-0003-1122-6438>)
- Avila-Costa María Rosa² (<https://orcid.org/0000-0002-3000-186X>)
- Meza-Amaya Arturo¹ (<https://orcid.org/0000-0003-3214-6058>)
- Ruiz-Vazquez Jorge¹ (<https://orcid.org/0000-0001-9495-2042>)
- Muñoz-Salazar Raquel³ (<https://orcid.org/0000-0001-9495-2042>)

1 Facultad de Ciencias Administrativas y Sociales, carrera de psicología, Unidad Valle Dorado, Universidad Autónoma de Baja California, Ensenada, Baja California 22890, México.

2 Facultad de Estudios Superiores Iztacala, Laboratorio de Neuromorfología, Universidad Nacional Autónoma de México, Estado de México 54090, México

3 Laboratorio de Epidemiología y Ecología Molecular, Escuela de Ciencias de la Salud, Unidad Valle Dorado, Universidad Autónoma de Baja California, Ensenada, Baja California 22890, México

* Autor de correspondencia: Javier Sánchez-Betancourt, Facultad de Ciencias Administrativas y Sociales, carrera de psicología Unidad Valle Dorado, Universidad Autónoma de Baja California, Ensenada, Baja California 22890, México Tel.: +52 646 176 66 00 ext 151, Email: tadeo.sanchez@uabc.edu.mx

Resumen

La melatonina es una neurohormona asociada con los ciclos del sueño y como barredor de radicales libres. Recientemente, se ha demostrado que es eficaz para proteger el hipocampo en condiciones de estrés oxidativo, reduciendo el daño celular y promoviendo mejores ejecuciones en las pruebas de memoria. En este estudio, se evaluó si el consumo diario de 10 mg de melatonina podría tener efectos favorables sobre la memoria y el pensamiento abstracto en adultos jóvenes que consumían alcohol. Los participantes fueron evaluados con las pruebas de Memory span y con la prueba de tarjetas de Wisconsin. Los resultados mostraron que el consumo exógeno de melatonina se asoció con una mejora significativa en funciones cognitivas, aun en condiciones de consumo regular de alcohol.

Palabras clave: Melatonina, alcoholismo, memoria, pensamiento abstracto, hipocampo

Abstract

Melatonin is a neurohormone associated with sleep cycles and free radical scavenger. Recently, it has been shown to be effective in protecting the hippocampus under stress conditions, reducing cell damage and promoting better executions in memory tests. In this study, it was tested whether the daily consumption of 10 mg of melatonin could have favorable effects on memory and abstract thinking in adults who consumed alcohol. The participants were evaluated with the "Memory Span" and Wisconsin cards test, The results showed that exogenous melatonin consumption was associated with a significant improvement in cognitive functions, even when alcohol is consumed regularly

Melatonin, alcoholism, memory, abstract thinking, hippocampus.

Introducción

La melatonina es una neurohormona que se sintetiza y libera principalmente en el cerebro. A finales de los años cincuenta se aisló y se identificó por primera vez y se le dio ese nombre, aunque también es conocida como N-acetil-5hidroxitriptamina (1–3). A partir de ese momento se ha demostrado que la melatonina actúa como mensajero químico en muchas funciones importantes como la transducción de información de fotoperiodos en el cerebro, modulador del sistema inmunológico (4), conducta de hibernación (5) y sueño-vigilia (1,6–11).

La melatonina exógena (es decir, la que se encuentra en alimento o en tabletas como suplementos alimenticios) puede difundir libremente a través de las membranas porque tiene propiedades lipofílicas (5,12), de tal manera que fácilmente puede cruzar la barrera hematoencefálica del cerebro y proteger a las células contra un amplio espectro de lesiones

(13–15). La melatonina es una sustancia que ha sido ampliamente estudiada debido a que se le han atribuido importantes propiedades antioxidantes (16,17), inclusive se ha reportado que es un potente antioxidante, al ser dos veces más eficiente que la vitamina E y cuatro veces más que la enzima glutatión y el ácido ascórbico (vitamina C) (18).

Así pues, se ha observado que la melatonina exógena reduce el daño neuronal en condiciones patológicas como la enfermedad de Alzheimer. Los primeros reportes aparecen en cuando se administraron 6mg/día de melatonina a unos pacientes con enfermedad de Alzheimer durante un periodo de 36 meses; el tratamiento con melatonina retrasó significativamente la progresión de la enfermedad (19). De manera similar, en niños recién nacidos con asfixia perinatal que se les administró 80 mg de melatonina por vía oral 6 horas después del daño se encontró que el daño celular fue disminuido ya que los niveles de peroxidación de lípidos, de nitritos y nitratos disminuyeron significativamente (16). A partir de ese momento se ha acumulado evidencias del factor protector de la melatonina en el tejido cerebral (20–23).

En cuanto a los beneficios de la esfera cognitiva también se han acumulado evidencias a favor del consumo de melatonina exógena. Por ejemplo, en un estudio doble ciego, un grupo de pacientes con la enfermedad de Alzheimer se le administró 3 mg de melatonina diarios por las noches durante 4 semanas (24). Antes de la medicación, los pacientes fueron evaluados en las pruebas de actigrafía, una escala de demencia, la prueba MMSE (prueba de examinación del estado mental) así como la prueba ADAS (funciones cognitivas y no cognitivas de la EA). Los resultados mostraron que en el grupo de melatonina hay diferencias en el promedio de tiempo que se duerme por las noches ya que hay un aumento después de las 4 semanas de tratamiento. También se encontró una disminución de la actividad durante la noche en el grupo que recibió melatonina. Por otra parte, en las pruebas MMSE y ADAS, los pacientes que tomaron la melatonina tuvieron mejores puntuaciones en dichas pruebas, probándose el efecto de la melatonina sobre funciones cognitivas.

Así también, se ha reportado que la administración de melatonina puede disminuir las alteraciones cognitivas inducidas por el tratamiento crónico de benzodiazepinas en pacientes con esquizofrenia o trastorno bipolar (25). De manera similar, se ha demostrado que la melatonina fue capaz de revertir las alteraciones en la memoria, y aprendizaje espacial así como el daño en el giro dentado del hipocampo inducidas por la droga escopolamina, correlacionándose con una restauración de las neuronas del giro dentado en el hipocampo de ratones (25,26).

Las evidencias anteriormente descritas demuestran que tanto en modelos animales como en pacientes con daños cognitivos la melatonina actúa de manera eficiente promoviendo un mejor ambiente neuronal en estructuras como el hipocampo; dicho beneficio se ha asociado con una mejor ejecución en el desempeño en pruebas de memoria. Sin embargo, hasta el momento no se ha establecido el efecto del consumo crónico de melatonina en pruebas que evalúen el pensamiento por conceptos en jóvenes adultos que consuman alcohol; dicha condición representa un ambiente oxidante para estructuras como el hipocampo y se le asociado con alteraciones en la memoria (27). Así pues, en el presente estudio se ha planteado como objetivo determinar el efecto del consumo diario de 10 g sobre el pensamiento abstracto y la memoria de reacción en adultos jóvenes.

Método

Participantes: 30 adultos con una edad promedio de 23.5, el nivel de escolaridad medio fue superior (universitario). El porcentaje de mujeres en el estudio fue de 60 % mientras que el de hombres del 40 %. La participación fue voluntaria, todos los participantes sabían en qué consistía el estudio, se les dio a firmar una hoja de consentimiento informado y se les dijo que podrían ser parte de un grupo control (n=10), un grupo control positivo (n=10) o de un grupo experimental (n=10). Se descartaron a participantes que estuvieran recibiendo tratamiento psicológico o psicofarmacológico.

Materiales/instrumentos: se aplicaron las pruebas computarizadas de memory span para evaluar la memoria de trabajo así como de tarjetas de Wisconsin para evaluar el pensamiento abstracto. La melatonina que se empleó fue de la marca Biovea, la vía de administración fue sublingual y se les pidió a los participantes tomar una pastilla de 10 mg unos minutos antes de irse a dormir en su hora habitual.

Procedimiento. Se lanzó la convocatoria en redes sociales, así como en el campus de la Universidad Autónoma de Baja California. Una vez que se confirmaron los participantes, se dividieron en un grupo control, un grupo control positivo (participantes que solo consumieran 10 mg melatonina) y el grupo experimental (participantes que reportaron haber consumido al menos 2 copas o 2 dos botellas de cerveza a la semana). El tiempo de consumo de la melatonina fue de 1 mes diariamente, las pruebas se aplicaron cada dos semanas.

Análisis estadístico. Los datos fueron procesados en la versión 8 del programa Graph Pad Prism para Mac, después de hacer el análisis de distribución normal se procedió a realizar el ANOVA de dos vías. Los análisis de comparaciones múltiples se hicieron con la prueba Tukey.

Resultados

Una vez pasado el mes de tratamiento con 10 mg de melatonina se encontró un efecto favorable sobre funciones cognitivas. Primeramente, en la prueba de memoria se puede observar que los tres grupos tuvieron puntuaciones similares en la prueba de pre-test (figura 1). A partir de las dos semanas de tratamiento se observa un incremento en la puntuación media de los dos grupos tratados con melatonina, aunque solo en el grupo de alcohol + melatonina se observan una mejora estadísticamente significativa. En la cuarta semana se observa una mejora significativa en la ejecución en los dos grupos tratados con melatonina. Dicha mejora correspondió a un 14 % y 17 % para el grupo melatonina y alcohol + melatonina, respectivamente.

- Figura 1 --

En cuanto al efecto de la melatonina sobre el pensamiento abstracto se observó una mejora significativa desde la segunda semana de tratamiento en el grupo melatonina (ver figura 2). En la cuarta semana, tanto en el grupo melatonina como en el grupo alcohol + melatonina se observó una mejora significativa en el número de aciertos de la prueba computarizada de tarjetas de Wisconsin que también ha mostrado relación con el funcionamiento ejecutivo(28–30). Dicho incremento correspondió a un 17.29 % y 18.55 %, para el grupo melatonina y alcohol + melatonina, respectivamente.

- Figura 2 --

Discusión y conclusión

El consumo diario de 10 mg de melatonina antes de la hora de dormir tuvo un efecto favorable sobre procesos psicológicos importantes en la vida diaria del ser humano tal y como lo es la memoria y el pensamiento abstracto. Esta mejora en ejecución reportada en las pruebas de memoria así como en las de pensamiento abstracto es similar a la encontrada en las investigaciones en donde se reportaron que las alteraciones en la memoria a corto y largo plazo inducidas por una dieta rica en grasas en ratas fueron prevenidas por la administración oral de 100 mg/kg de melatonina proporcionada diariamente durante 4 semanas (31). Al analizar la concentración de algunas enzimas antioxidantes, se encontró que la melatonina produjo estos cambios por el aumento significativo en las concentraciones de la catalasa y la enzima glutatión (enzimas antioxidantes) en el hipocampo. De manera similar, se concuerda con estudios donde la administración diaria de 1 mg/kg de melatonina durante 28 días produjo mejoras significativas en las ejecuciones de pruebas motoras (prueba de rotarod) y pruebas de memoria (laberinto radial) tanto en ratas jóvenes como en ratas viejas (32).

En el caso de humanos, las evidencias indican que la melatonina es usada para aminorar los efectos del deterioro cognitivo en pacientes con enfermedad de Alzheimer. Así por ejemplo, se ha reportado que la administración oral de 3 mg de melatonina durante 4 semanas antes de dormir mejoró la calidad del sueño así como algunas funciones neuropsicológicas (memoria y tiempos de reacción) en 20 pacientes con dicha enfermedad (24).

De manera adicional, en esta investigación se tuvo el interés de ver si la melatonina también ejercía un papel “positivo” en participantes que consumieran de manera habitual al menos 2 copas o cervezas por semana. Los resultados mostraron que en dicho grupo la melatonina tuvo un efecto favorable al incrementar el promedio de ítems recordados en la prueba de dígit span. Estos resultados son similares a los reportados en modelos animales donde la melatonina fue capaz de revertir el daño oxidativo en el hipocampo inducido por alcohol, mejorando al mismo tiempo la ejecución en pruebas de memoria (33). En dicha investigación, se demuestra que la melatonina fue capaz de revertir estos daños por la regulación de la calpaínas y reducción del estrés oxidativo.

En cuanto a las pruebas de tarjetas de Wisconsin, se encontró que hubo efectos favorables después de la ingesta diaria de 10 mg de melatonina. Estos resultados pueden ser explicados por el hecho de que se reportado que la melatonina también ha tenido un efecto antioxidante en regiones de la corteza prefrontal, reduciendo las especies reactivas de oxígeno y promoviendo el aumento de enzimas antioxidantes (34). De manera similar, se ha confirmado que el daño oxidativo inducido por tolueno es revertido por la administración crónica de melatonina (35). De esta forma, se puede establecer la idea que así como la melatonina puede revertir el daño oxidativo por agentes como el tolueno también puede tener el mismo efecto en el caso de la ingesta crónica de alcohol (34,35).

Los datos reportados en este estudio aportan evidencias para poder decir que el consumo diario de melatonina exógena durante 1 mes es capaz de promover una mejora en funciones cognitivas, incluso en condiciones que promueven el estrés oxidativo tales como el consumo crónico de alcohol. De esta forma se propone su consumo como un factor para promover un mejor funcionamiento cognoscitivo.

Agradecimientos

Este proyecto estuvo financiado por PRODEP UBAC-PTC-691.

Referencias

1. Reiter R, Tan D, Mayo J, Sainz R, Leon J, Czarnocki Z. Melatonin as an antioxidant: biochemical mechanisms and pathophysiological implications in humans. *Acta Biochim Pol.* 2003;
2. Hardeland R, Cardinali DP, Srinivasan V, Spence DW, Brown GM, Pandi-Perumal SR. Melatonin-A pleiotropic, orchestrating regulator molecule. *Progress in Neurobiology.* 2011.
3. Luchetti F, Canonico B, Betti M, Arcangeletti M, Pilolli F, Piroddi M, et al. Melatonin signaling and cell protection function. *FASEB Journal.* 2010.
4. Gutiérrez CI, Carrillo GJ, Urbina-Guanipa O. Caracterización de receptores de melatonina en membranas de linfocitos caprinos. *Arch Venez Farmacol y Ter.* 2007;
5. Vanecek J. Cellular Mechanisms of Melatonin Action. *Physiol Rev.* 1998;
6. Wurtman RJ, Zhdanova I. Improvement of sleep quality by melatonin. *The Lancet.* 1995.
7. Jean-Louis G, Von Gizycki H, Zizi F. Melatonin effects on sleep, mood, and cognition in elderly with mild cognitive impairment. *J Pineal Res.* 1998;
8. Dabbeni-Sala F, Di Santo S, Franceschini D, Skaper SD, Giusti P. Melatonin protects against 6-OHDA-induced neurotoxicity in rats: a role for mitochondrial complex I activity. *FASEB J.* 2001;
9. Boutin JA, Audinot V, Ferry G, Delagrangé P. Molecular tools to study melatonin pathways and actions. *Trends in Pharmacological Sciences.* 2005.
10. Wade AG, Crawford G, Ford I, McConnachie A, Nir T, Laudon M, et al. Prolonged release melatonin in the treatment of primary insomnia: evaluation of the age cut-off for short- and long-term response. *Curr Med Res Opin.* 2011;
11. Sofía M, Rivas G, Diego J. En búsqueda del hipnótico ideal : *Arch Venez Farmacol y Ter.* 2017;
12. Bondy SC, Lahiri DK, Perreau VM, Sharman KZ, Campbell A, Zhou J, et al. Retardation of brain aging by chronic treatment with melatonin. In: *Annals of the New York Academy of Sciences.* 2004.
13. Venero JL, Absi EH, Cano J, Machado A. Melatonin induces tyrosine hydroxylase mRNA expression in the ventral mesencephalon but not in the hypothalamus. *J Pineal Res.* 2002;
14. Singh S, Ahmed R, Sagar RK, Krishana B. Neuroprotection of the nigrostriatal dopaminergic neurons by melatonin in hemiparkinsonium rat. *Indian J Med Res.* 2006;
15. Taniguti EH, Ferreira YS, Stupp IJV, Fraga-Junior EB, Mendonça CB, Rossi FL, et al. Neuroprotective effect of melatonin against lipopolysaccharide-induced depressive-like behavior in mice. *Physiol Behav.* 2018;
16. Reiter RJ. The melatonin rhythm: both a clock and a calendar. *Experientia.* 1993.
17. Piñol-Ripoll G, Fuentes-Broto L, Millán-Plano S, Reyes-González M, Mauri JA, Martínez-Ballarín E, et al. Protective effect of melatonin and pinoline on nitric oxide-induced lipid and protein peroxidation in rat brain homogenates. *Neurosci*

- Lett. 2006;
18. Kundurovic Z, Sofic E. The effects of exogenous melatonin on the morphology of thyrocytes in pinealectomized and irradiated rats. *J Neural Transm.* 2006;
 19. Brusco LI, Márquez M, Cardinali DP. Monozygotic twins with alzheimer's disease treated with melatonin: Case report. *J Pineal Res.* 1998;
 20. Mayo JC, Sainz RM, Antolín I, Herrera F, Martin V, Rodriguez C. Melatonin regulation of antioxidant enzyme gene expression. *Cell Mol Life Sci.* 2002;
 21. Leon J, Acuña-Castroviejo D, Sainz RM, Mayo JC, Tan DX, Reiter RJ. Melatonin and mitochondrial function. *Life Sciences.* 2004.
 22. Nam E, Seung ML, Seong EK, Wan SJ, Maeng S, Heh II, et al. Melatonin protects against neuronal damage induced by 3-nitropropionic acid in rat striatum. *Brain Res.* 2005;
 23. Maitra S, Baidya DK, Khanna P. Melatonin in perioperative medicine: Current perspective. *Saudi J Anaesth.* 2013;
 24. Asayama K, Yamadera H, Ito T, Suzuki H, Kudo Y, Endo S. Double blind study of melatonin effects on the sleep-wake rhythm, cognitive and non-cognitive functions in Alzheimer type dementia. *J Nippon Med Sch.* 2003;
 25. Baandrup L, Fagerlund B, Glenthøj B. Neurocognitive performance, subjective well-being, and psychosocial functioning after benzodiazepine withdrawal in patients with schizophrenia or bipolar disorder: a randomized clinical trial of add-on melatonin versus placebo. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2017;
 26. Chen BH, Park JH, Lee TK, Song M, Kim H, Lee JC, et al. Melatonin attenuates scopolamine-induced cognitive impairment via protecting against demyelination through BDNF-TrkB signaling in the mouse dentate gyrus. *Chem Biol Interact.* 2018;
 27. Chacón-Lozán F, García D, Bonfante R, Daza D, Alvarado L. Efectos conductuales del consumo espontáneo de alcohol en ratones NRMI bajo estrés discontinuo. *Arch Venez Farmacol y Ter.* 2013;
 28. Calle Sandoval DA. Filogenia y desarrollo de funciones ejecutivas/ Phylogeny and executive functions development. *PSICOGENTE* [Internet]. 2017 Jun 5 [cited 2019 Jan 20];20(38). Available from: <http://revistas.unisimon.edu.co/index.php/psicogente/article/view/2557>
 29. Ramos L, Arán Filippetti V, Krumm G. Funciones ejecutivas y práctica de ajedrez: un estudio en niños escolarizados. *PSICOGENTE* [Internet]. 2017 Nov 23 [cited 2019 Jan 20];21(39):25–34. Available from: <http://revistas.unisimon.edu.co/index.php/psicogente/article/view/2794>
 30. Argumedos De la Ossa C, Monterroza Díaz R, Romero-Acosta K, Ramírez Giraldo AF. Desempeño neurocognitivo de la atención, memoria y función ejecutiva en una población infanto-juvenil escolarizada con y sin presencia de sintomatología internalizante. *PSICOGENTE* [Internet]. 2018 Jun 18 [cited 2019 Jan 20];21(40):403–21. Available from: <http://revistas.unisimon.edu.co/index.php/psicogente/article/view/3080>
 31. Alzoubi KH, Mayyas FA, Mahafzah R, Khabour OF. Melatonin prevents memory impairment induced by high-fat diet: Role of oxidative stress. *Behav Brain Res.* 2018;
 32. Barceló P, Nicolau C, Gamundí A, Fiol MA, Tresguerres JAF, Akaâr M, et al.

- Comparing the behavioural effects of exogenous growth hormone and melatonin in young and old wistar rats. *Oxid Med Cell Longev.* 2016;
33. Haridas S, Kumar M, Manda K. Melatonin ameliorates chronic mild stress induced behavioral dysfunctions in mice. *Physiol Behav.* 2013;
 34. Rebai R, Jasmin L, Boudah A. The antidepressant effect of melatonin and fluoxetine in diabetic rats is associated with a reduction of the oxidative stress in the prefrontal and hippocampal cortices. *Brain Res Bull.* 2017;
 35. Montes S, Yee-Rios Y, Páez-Martínez N. Environmental enrichment restores oxidative balance in animals chronically exposed to toluene: Comparison with melatonin. *Brain Res Bull.* 2018;144:56–8.

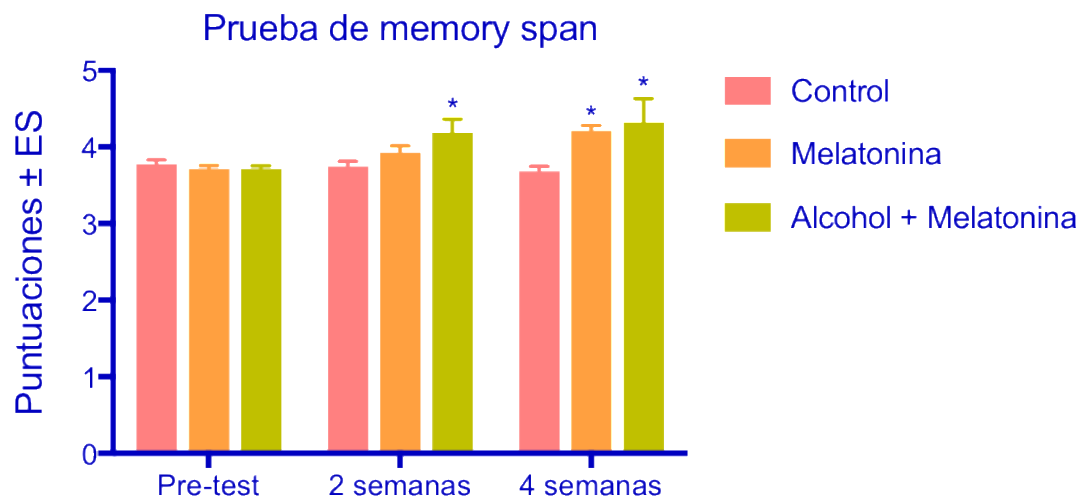


Figura 1. Muestra los valores promedio de la prueba de memory span. El ANOVA de dos vías mostró diferencias significativas tanto para la interacción [$F(4,67) = 3.001$, $p < 0.05$], como para el factor tiempo [$F(2,67) = 6.64$, $p < 0.01$] y grupo [$F(2,67) = 6.24$, $p < 0.01$]. * $p < 0.01$ vs grupo control.

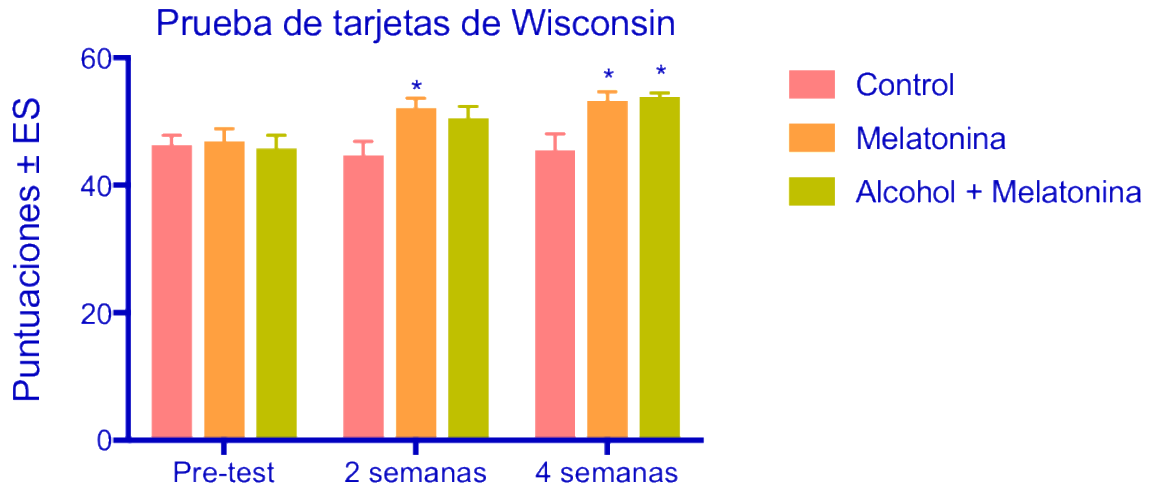


Figura 2. Muestra las puntuaciones promedio de los tres grupos durante un mes. El ANOVA mostró que hubo diferencias estadísticamente significativas para el factor tiempo [$F(2,73) = 4.43, p < 0.01$] y grupo [$F(2,73) = 7.06, p < 0.01$], aunque no se encontró diferencia en la interacción [$F(4,73) = 1.17, p = 0.15$]. * $p < 0.01$ vs grupo control.