

# Efecto de la melatonina exógena en tareas de clasificación en adultos jóvenes

*Effect of exogenous melatonin on classification tasks in young adults*

 Dr. Javier Sánchez-Betancourt, Facultad de Ciencias Administrativas y Sociales, UABC, Ensenada, Baja California, México, Email: [jadeo.sanchez@uabc.edu.mx](mailto:jadeo.sanchez@uabc.edu.mx), \*Autor de correspondencia

 Dr. Guzmán-Cortés Jorge Alberto, Escuela Superior Actopan, UAEH, Hidalgo, México. Email: [jorge\\_guzman@uaeh.edu.mx](mailto:jorge_guzman@uaeh.edu.mx)

 Dr. Rubén Avilés-Reyes, Facultad de Ciencias Administrativas y Sociales, UABC, Ensenada, Baja California, México, Email: [ruben.aviles.reyes@uabc.edu.mx](mailto:ruben.aviles.reyes@uabc.edu.mx)

 Dr. Arturo Meza-Amaya, Facultad de Ciencias Administrativas y Sociales, UABC, Ensenada, Baja California, México, Email: [arturomeza@uabc.edu.mx](mailto:arturomeza@uabc.edu.mx)

 Dra. Sofía Trillo-Gabaldón, Facultad de Ciencias Administrativas y Sociales, UABC, Ensenada, Baja California, México, Email: [rita.trillo@uabc.edu.mx](mailto:rita.trillo@uabc.edu.mx)

Este proyecto estuvo financiado por PRODEP UBAC-PTC-691

Received/Recibido: 12/26/2021 Accepted/Aceptado: 03/15/2022 Published/Publicado: 04/25/2022 DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.6617414>

## Resumen

**Introducción:** el uso de la melatonina exógena se ha enfocado a tratar de manera satisfactoria alteraciones del sueño en adultos mayores. Se han propuesto efectos favorables sobre el aprendizaje y memoria, quedando la interrogante si tales beneficios se encuentran en funciones como la flexibilidad cognitiva y tiempo de respuesta. Se tuvo como **objetivo** determinar el efecto del consumo de melatonina durante 1 mes sobre dichas funciones en adultos jóvenes.

**Metodología:** El grupo de 30 participantes fue dividido en uno control y uno experimental. El grupo control consumió tabletas placebo por las noches por un mes, mientras que el experimental consumió 10 mg de melatonina. Cada dos semanas, ambos grupos fueron evaluados a través de la prueba de clasificación de cartas, así como con la prueba de golpeteo con el dedo. **Resultados y conclusiones:** la melatonina se relacionó con una mejora significativa sobre las tareas de clasificación.

**Palabras clave:** Melatonina exógena; flexibilidad cognitiva; Tiempos de respuesta Sueño; Lóbulo frontal

## Abstract

**Introduction:** use of exogenous melatonin has generally been found to successfully treat sleep disturbances. In recent years it has regained interest due to its favorable effects on learning and memory. In this sense, the benefits of melatonin on other types of processes such as cognitive flexibility have not been explored. The **objective** of the present investigation was to determine the effect of melatonin consumption during one month on these processes in young adults with an average age of 23.5 years. **Methodology:** the sample consisted of 30 participants who were divided into a control group and an experimental group. The experimental group consumed 10 mg of melatonin daily for 2 months. Every three weeks, both groups were evaluated with computerized Wisconsin card tests and tapping test. **Results and conclusions:** melatonin had a significant improvement over abstract thinking but not about response times.

**Keywords:** Melatonin; Abstract thinking; Response times; Dream; Memory

## Introduction

La melatonina es una neurohormona sintetizada y liberada principalmente en el cerebro donde se le ha asociado con una gran diversidad de procesos, aunque el que más destaca es con la regulación del ciclo sueño-vigilia<sup>1-7</sup>. El uso de la melatonina se ha enfocado para tratar de manera satisfactoria alteraciones del sueño en personas de la tercera edad, en

trabajadores que tienen jornadas laborales por las noches e incluso en niños que tienen alteraciones del sueño<sup>6-10</sup>. Además, se ha comprobado que la melatonina reduce los niveles de estrés oxidativo al promover la expresión de enzimas antioxidantes como la enzima glutatión y también al ser un mejor antioxidante que las vitaminas E y C<sup>11</sup>.

Este efecto antioxidante se ha podido demostrar en modelos animales donde la melatonina fue capaz de proteger al hipocampo y la corteza prefrontal de condiciones pro-oxidantes como el consumo de escopolamina<sup>12</sup>, consumo de alcohol<sup>13</sup> y consumo de alimentos ricos en grasas<sup>14</sup>. En todas estas condiciones, el efecto protector de la melatonina sobre el hipocampo y corteza prefrontal estuvo asociado con mejoras significativas en pruebas de aprendizaje espacial o memoria.

En el caso de humanos, la melatonina también ha mostrado efectos favorables sobre la memoria al disminuir los efectos secundarios en el rendimiento cognitivo tras el tratamiento crónico con benzodiazepinas en pacientes con trastornos de ansiedad<sup>15</sup>. Así también, en condiciones neuropatológicas como la enfermedad de Alzheimer ha mostrado mejoras en pruebas de memoria en comparación con pacientes que no la consumieron<sup>16</sup>.

Se cuenta con evidencias de que la melatonina favorece a procesos cognoscitivos debido a que reduce el estrés oxidativo en el hipocampo y la corteza prefrontal<sup>12-16</sup>. Sin embargo, hasta el momento no se ha evaluado el efecto de la melatonina sobre otros procesos psicológicos que también se relacionan con dichas regiones cerebrales, tales como la flexibilidad cognitiva y los tiempos de reacción. Además, el consumo de la melatonina se ha enfocado en adultos mayores y no hay reportes sobre los efectos de la melatonina en adultos jóvenes. El objetivo de este estudio fue determinar el efecto del consumo diario de melatonina comercial durante 1 mes sobre la flexibilidad cognitiva y tiempo de respuesta mediante las pruebas computarizadas de clasificación de cartas y prueba de golpeteo de dedo en adultos jóvenes.

## Materiales y 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=15) o de un grupo experimental (n=15). Como criterio de inclusión se tomó en cuenta que los participantes tuvieran entre 18 y 32 años, que actualmente estudiaran o trabajaran. Se descartaron a participantes que estuvieran recibiendo tratamiento psicológico o psicofarmacológico. El protocolo fue aprobado por el comité de ética de la escuela de medicina de la Universidad Autónoma de Baja California.

**Materiales/instrumentos:** se aplicó una versión computarizada de la prueba de clasificación de cartas *PEBL's Card Sorting Test-64* (PCST-64) para evaluar la flexibilidad cognitiva, así como la prueba computarizada de golpeteo de dedo *PEBL Tapping Task*, para medir la habilidad motora y el tiempo de reacción. mediante la plataforma de *Psychology*

*Experimental Building Language PEBL-2*<sup>17</sup>. 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 "Valle Dorado" de la Universidad Autónoma de Baja California. Una vez que se confirmaron los participantes, se dividieron de manera aleatoria en un grupo control (15 participantes que consumían placebo) y en el grupo experimental (15 participantes que consumieron diariamente 10 mg de melatonina). El tiempo de consumo de la melatonina fue de 1 mes diariamente, las pruebas se aplicaron cada dos semanas. Antes de comenzar con el experimento se realizó una evaluación pre-test.

## Análisis estadístico

Los datos fueron procesados en la versión 8 del programa *Graph Pad Prism*; la prueba estadística utilizada fue el ANOVA de dos factores. El factor de las columnas correspondió a la **condición experimental** (grupo control vs grupo experimental) mientras que las filas al **tiempo** en el que se realizaron las mediciones (Pretest, segunda y cuarta semana).

## Resultados

En la prueba de clasificación de tarjetas, se encontró que el grupo control y experimental tuvieron puntuaciones similares en la evaluación inicial (42.3 y 41.1 aciertos en promedio, respectivamente). Sin embargo, a partir de la segunda semana, el ANOVA de dos factores demostró que había diferencias significativas entre el grupo control y grupo experimental [ $F(2,92)=3.14$ ,  $p<0.05$ ], que el efecto favorable de la melatonina sobre dicha prueba mejoraba conforme aumentaba el tiempo [ $F(2,92)=6.99$ ,  $p<0.01$ ] y también el análisis demostró que había interacción de los ambos factores [ $F(1,92)=8.15$ ,  $p<0.01$ ].

### Prueba PCST-64

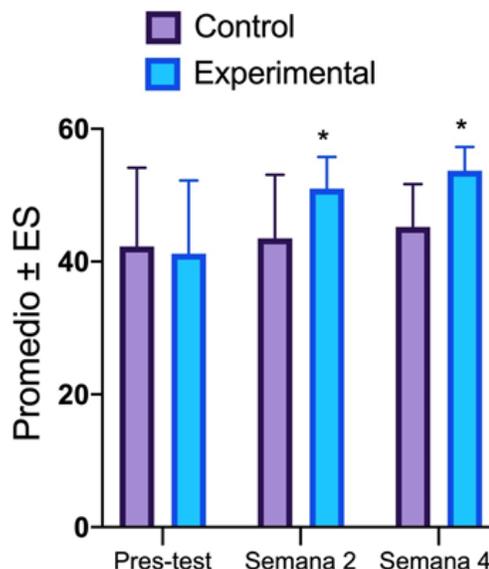
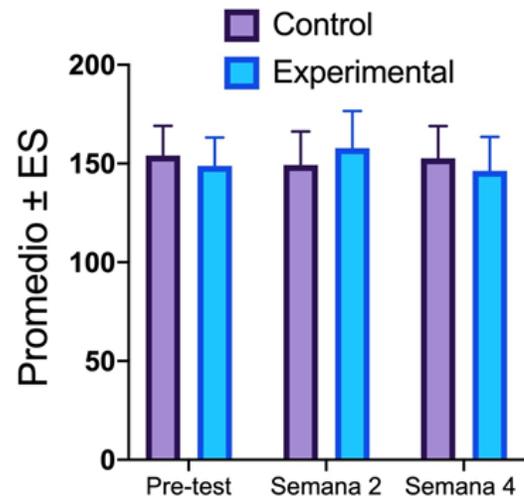


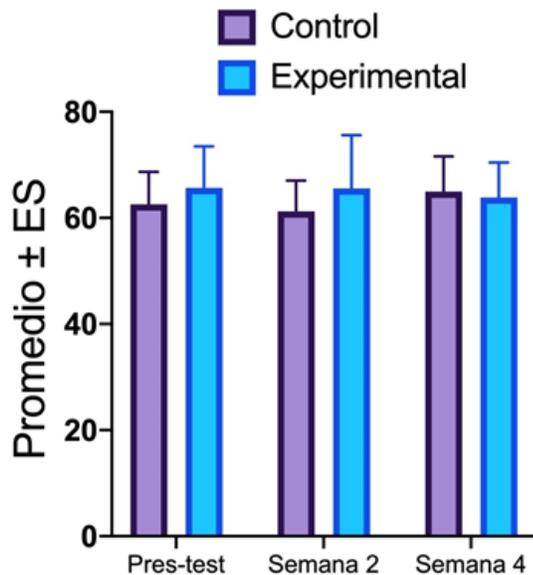
Figura 1. Muestra los resultados de los aciertos promediados en la prueba de PCST-64 en el grupo control y experimental antes de tomar melatonina, así como 2 y 4 semanas después. El ANOVA de dos vías mostró diferencias significativas en el factor condición experimental (grupo control vs grupo experimental) [ $F(2,92)=3.14$ ,  $p<0.05$ ], en el factor tiempo [ $F(2,92)=6.99$ ,  $p<0.01$ ] así como la interacción de los factores [ $F(1,92)=8.15$ ,  $p<0.01$ ].

Por otra parte, el ANOVA de dos vías no reveló un efecto del factor tiempo, condición experimental o la interacción de ambos sobre el número de golpes y los tiempos de respuesta (ver **figura 2 y 3**). Tanto el grupo control como el experimental mantuvieron constantes sus promedios a lo largo del experimento.

## Prueba Tapping Task



## Prueba Tapping Task



## Discusión

En la presente investigación se encontró que la melatonina fue capaz de mejorar las puntuaciones obtenidas en el número de aciertos en la prueba de clasificación de cartas. Estos resultados son comprobables a los reportados donde se ha demostrado que la administración diaria de 100 mg/kg de melatonina durante 4 semanas fue capaz de revertir fallas en la memoria a corto y largo plazo inducidas por una dieta rica en grasas en ratas<sup>14</sup>. Dichas mejoras estuvieron asociadas con un incremento de los niveles de las enzimas antioxidantes como la catalasa y del glutatión oxidado (GSSG) en el hipocampo. Así mismo, hay consistencia en nuestros hallazgos con la capacidad que tiene la melatonina para reducir los niveles los daños cognitivos inducidos por la droga amnésica escopolamina en ratones. Dichas mejoras estuvieron asociadas con un restablecimiento de moléculas como la proteína básica de mielina (MBP) así como con un aumento significativo del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) y del receptor de tropomicina cinasa B (TrkB) en el hipocampo<sup>12</sup>.

En el caso de pacientes, nuestros resultados concuerdan con los hallazgos de investigaciones en los 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 la enfermedad de Alzheimer<sup>18</sup>. Nuestros resultados pueden ser explicados por el hecho de que se ha reportado que la melatonina tiene un efecto antioxidante en regiones de la corteza prefrontal (región cerebral relacionada con la flexibilidad cognitiva) reduciendo las especies reactivas de oxígeno y promoviendo el aumento de enzimas antioxidantes<sup>19</sup>.

Por otra parte, no se reportaron mejoras en la habilidad motora, ni en el tiempo de reacción medido con la prueba tapping. Estudios recientes llevados a cabo con magnetoencefalografía y electromiografía han confirmado

Figura 2. Muestra el promedio de golpes que dieron en la prueba de *Tapping Task* el grupo control y el grupo experimental durante 1 mes. El ANOVA de dos factores no mostró diferencias entre el grupo control y experimental [ $F(2,44)=0.59$ ,  $p=0.56$ ], en las evaluaciones realizadas en diferentes momentos [ $F(2,44)=0.8$ ,  $p=0.92$ ] y en la interacción de los factores [ $F(1, 44)=1.02$ ,  $p=0.32$ ].

Figura 3. Muestra un el promedio de centésimas de segundo en el que se dieron los golpes en la prueba *Tapping Task*, donde se encontró una tendencia similar a la gráfica anterior. El ANOVA de dos factores no mostró diferencias entre el grupo control y experimental [ $F(2,46)=1.13$ ,  $p=0.33$ ], en las evaluaciones realizadas en diferentes momentos [ $F(2,46)=0.26$ ,  $p=0.77$ ] y en la interacción de los factores [ $F(1, 46)=0.04$ ,  $p=0.84$ ].

que las áreas activas durante tareas de donde se miden tiempos de respuesta las áreas de la corteza motora primaria, así como de la somatosensorial primaria son las más activas<sup>20</sup>. Esto podría indicar que el efecto de la melatonina es más efectivo sobre áreas de asociación como la corteza prefrontal (implicada en la ejecución de la prueba de clasificación de cartas).

Con estas evidencias se concluye que la melatonina es útil para mejorar ejecuciones que impliquen funciones cognitivas como la flexibilidad cognitiva. Se propone al uso de la melatonina para evaluar la mejora en el funcionamiento ejecutivo, así como una estrategia adicional para el tratamiento de dificultades cognitivas relacionadas con fallas en estos procesos.

## Referencias

1. Wurtman RJ, Zhdanova I. Improvement of sleep quality by melatonin. *Lancet*. 1995;346(8988):1491. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(95\)92509-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(95)92509-0)
2. 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;25(3):177-183. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1600-079x.1998.tb00557.x>
3. Boutin JA, Audinot V, Ferry G, Delagrangé P. Molecular tools to study melatonin pathways and actions. *Trends Pharmacol Sci*. 2005;26(8):412-419. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.tips.2005.06.006>
4. Wade AG, Crawford G, Ford I, 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;27(1):87-98. Disponible en: <https://doi.org/10.1185/03007995.2010.537317>
5. 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;15(1):164-170. Disponible en: <https://doi.org/10.1096/fj.00-0129com>
6. Chacón-Lozán F, García D, Bonfante R, Daza D, Alvarado L. Efectos conductuales del consumo espontáneo de alcohol en ratones NRM1 bajo estrés discontinuo. *Arch Venez Farmacol y Ter*. 2013;33(2). Disponible en: [http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0798-02642013000200005](http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0798-02642013000200005)
7. Gutiérrez CI, Carrillo GJ, Urbina-Guanipa O. Caracterización de receptores de melatonina en membranas de linfocitos caprinos. *Arch Venez Farmacol y Ter*. 2007;26(1). Disponible en: [http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0798-02642007000100005](http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0798-02642007000100005)
8. Auld F, Maschauer EL, Morrison I, Skene DJ, Riha RL. Evidence for the efficacy of melatonin in the treatment of primary adult sleep disorders. *Sleep Med Rev*. 2017;34:10-22. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2016.06.005>
9. Checa-Ros A, Muñoz-Gallego A, Muñoz-Gallego MLÁ, et al. Clinical Considerations Derived From the Administration of Melatonin to Children With Sleep Disorders. *Pediatr Neurol*. 2018;78:61-69. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2017.10.010>
10. Santamaria Loza EC, Pérez Miranda PA, Altamirano Castillo JC, et al. Importancia del cuidado de la calidad del sueño en los pacientes con síndrome metabólico. *Revista Latinoamericana de Hipertensión*. 2022;16(5). Disponible en <https://doi.org/10.5281/zenodo.6233051>
11. Kundurovic Z, Sofic E. The effects of exogenous melatonin on the morphology of thyrocytes in pinealectomized and irradiated rats. *J Neural Transm (Vienna)*. 2006;113(1):49-58. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00702-005-0396-z>
12. Chen BH, Park JH, Lee TK, 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;285:8-13. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2018.02.023>
13. Haridas S, Kumar M, Manda K. Melatonin ameliorates chronic mild stress induced behavioral dysfunctions in mice. *Physiol Behav*. 2013;119:201-207. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2013.06.015>
14. 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;336:93-98. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2017.08.047>
15. Baandrup L, Fagerlund B, Glenthoj 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;267(2):163-171. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00406-016-0711-8>
16. Brusco LI, Márquez M, Cardinali DP. Monozygotic twins with Alzheimer's disease treated with melatonin: Case report. *J Pineal Res*. 1998;25(4):260-263. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1600-079x.1998.tb00396.x>
17. Mueller ST, Piper BJ. The Psychology Experiment Building Language (PEBL) and PEBL Test Battery. *J Neurosci Methods*. 2014;222:250-259. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2013.10.024>
18. 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;70(4):334-341. Disponible en: <https://doi.org/10.1272/jnms.70.334>
19. 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;134:142-150. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2017.07.013>
20. Tarkka IM, Hautasaari P. Motor Action Execution in Reaction-Time Movements: Magnetoencephalographic Study. *Am J Phys Med Rehabil*. 2019;98(9):771-776. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/PHM.0000000000001187>