

Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar, Ciudad de México, México.
ISSN 2707-2207 / ISSN 2707-2215 (en línea), septiembre-octubre 2025,
Volumen 9, Número 5.

https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v9i5

PRIVACIÓN DEL SUEÑO Y MELATONINA FACTORES QUE INFLUYEN EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER: REVISIÓN SISTEMÁTICA

SLEEP DEPRIVATION AND MELATONIN FACTORS INFLUENCING ALZHEIMER'S DISEASE: SYSTEMATIC REVIEW

Milexa Carolina Villa Rodas

Universidad Técnica de Machala, Ecuador

Jennifer Cleotilde Armijos Maldonado

Universidad Técnica de Machala, Ecuador

Ángel Jose Chu Lee

Universidad Técnica de Machala, Ecuador

Privación del Sueño y Melatonina Factores que Influyen en la Enfermedad de Alzheimer: Revisión Sistemática

Milexa Carolina Villa Rodas¹

rodasmilexa@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0003-3140-3769>

Universidad Técnica de Machala
Ecuador

Jennifer Cleotilde Armijos Maldonado

jenn.armijos.m19@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0001-5168-0646>

Universidad Técnica de Machala
Ecuador

Ángel Jose Chu Lee

medicina.achu@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0003-2806-1692>

Universidad Técnica de Machala
Ecuador

RESUMEN

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la demencia neurodegenerativa más prevalente a nivel mundial, en los últimos años se ha resaltado su relación con los trastornos del sueño y la desregulación de la melatonina. El objetivo de esta revisión fue analizar la influencia del déficit de sueño y la alteración de los niveles de melatonina en la fisiopatología, progresión y su posible abordaje terapéutico en la enfermedad de Alzheimer. Se realizó una revisión sistemática (PRISMA 2020) de literatura publicada entre 2020 y 2025 en PubMed, ScienceDirect, Scielo y Google Scholar, aplicando criterios PICOS. De 1.559 registros, se incluyeron 24 estudios. Los hallazgos muestran que la mala calidad del sueño, la fragmentación circadiana y los trastornos respiratorios del sueño aumentan el riesgo de EA, acumulación de β -amiloides y proteínas tau, así como una peor evolución clínica, especialmente en mujeres y portadores del alelo APOE $\epsilon 4$. La evidencia preclínica respalda que la melatonina ejerce efectos neuroprotectores multimodales, con mayor beneficio en fases tempranas. Se concluye que el sueño constituye un factor modificable relevante en la EA, mientras que la melatonina emerge como biomarcador y posible coadyuvante terapéutico. Se requieren ensayos clínicos que definan causalidad, dosis y ventanas óptimas de intervención.

Palabras clave: enfermedad de alzheimer, sueño, melatonina, ritmos circadianos

¹ Autor principal

Correspondencia: rodasmilexa@gmail.com

Sleep Deprivation and Melatonin Factors Influencing Alzheimer's Disease: Systematic Review

ABSTRACT

Alzheimer's disease (AD) is the most prevalent neurodegenerative dementia worldwide. In recent years, its relationship with sleep disorders and melatonin dysregulation has been highlighted. The objective of this review was to analyze the influence of sleep deprivation and altered melatonin levels on the pathophysiology, progression, and possible therapeutic approach to Alzheimer's disease. A systematic review (PRISMA 2020) of literature published between 2020 and 2025 in PubMed, ScienceDirect, Scielo, and Google Scholar was conducted, applying PICOS criteria. Of 1,559 records, 24 studies were included. The findings show that poor sleep quality, circadian fragmentation, and sleep-disordered breathing increase the risk of AD, accumulation of β -amyloid and tau proteins, and worse clinical outcomes, especially in women and carriers of the APOE ϵ 4 allele. Preclinical evidence supports that melatonin exerts multimodal neuroprotective effects, with greater benefit in early stages. It is concluded that sleep is a relevant modifiable factor in AD, while melatonin emerges as a biomarker and possible therapeutic adjunct. Clinical trials are needed to define causality, dosage, and optimal windows of intervention.

Keywords: alzheimer's disease, sleep, melatonin, circadian rhythms

Artículo recibido 02 setiembre 2025
Aceptado para publicación: 29 setiembre 2025



INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una enfermedad neurodegenerativa cuya progresión se asocia a la acumulación de B-amiloide, la hiperfosforilación de proteínas tau, la neuroinflamación y la disfunción mitocondrial (Bosch Rodríguez & Guevara Rodríguez, 2024). En los últimos años diversas investigaciones sostienen que el sueño y la regulación circadiana constituyen ejes centrales en la fisiopatología y progresión de la EA, en especial la privación o fragmentación del sueño y la reducción de los niveles de melatonina (Raigón & Plaza, 2023).

A nivel mundial, el envejecimiento poblacional ha incrementado la incidencia de Alzheimer, siendo el tipo de demencia neurodegenerativa más prevalente, y constituyendo un estimado del 60-80% de todos los casos de demencia, afectando a aproximadamente 50 millones de pacientes a nivel mundial (Rostagno, 2022). En Ecuador, la situación también es significativa, estimando que las cifras llegan aproximadamente a 120 mil individuos diagnosticados con Alzheimer (Panseits Rojas, 2023).

Actualmente, la demencia representa uno de los principales problemas de salud pública. Se proyecta que el número de personas que la padecen en todo el mundo para 2050 supere los 150 millones, lo que representa un aumento del 166% respecto a la actualidad. Su impacto trasciende lo clínico, y se manifiesta en esferas sociales, emocionales y económicas, al ser una de las principales causas de discapacidad, dependencia y muerte en personas mayores (La demencia en América Latina y el Caribe: prevalencia, incidencia, repercusiones y tendencias a lo largo del tiempo, 2023).

En el contexto latinoamericano, la situación es particularmente preocupante. Según datos de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), en 2019 había aproximadamente 4,5 millones de personas con demencia en América Latina y el Caribe (ALC), de las cuales 4,1 millones tenían 60 años o más. Esta cifra podría alcanzar los 13,7 millones en 2050, lo que representa un aumento del 206%, superior al promedio mundial. Este incremento se explica principalmente por la transición demográfica acelerada, con poblaciones cada vez más longevas (*La demencia en América Latina y el Caribe: prevalencia, incidencia, repercusiones y tendencias a lo largo del tiempo*, 2023).

En este escenario, el problema de investigación que aborda este trabajo identifica un vacío en la síntesis crítica y actualizada de la deficiencia de sueño y niveles bajos de melatonina como mecanismos neuropatológicos y de progresión clínica en la EA.



Aunque existen estudios experimentales y clínicos que señalan asociaciones significativas, persisten interrogantes de la magnitud del efecto y condiciones bajo las cuales la intervención o suplementación de melatonina podrían modificar el curso de la enfermedad. La relevancia de este tema es doble, en primer lugar, siendo que la EA representa una de las principales causas de demencia a nivel mundial, y en segundo lugar siendo el sueño y la melatonina factores potencialmente modificables por lo que su estudio abre oportunidades como estrategias de prevención y detección precoz, y como un estilo de vida saludable podría reducir significativamente la prevalencia e incidencia de la demencia en el futuro. En este sentido, investigar factores neuroprotectores como la melatonina, los trastornos del sueño y su relación con la progresión de la EA, cobra especial relevancia. Estos enfoques no solo podrían aportar nuevas alternativas terapéuticas, sino también aliviar carga económica y emocional que representa el Alzheimer en nuestras comunidades.

Desde el punto de vista científico, este estudio busca aportar una visión integradora que relacione la cronobiología, la fisiología del sueño y la neurología, fortaleciendo el desarrollo del conocimiento en neurociencias y contribuyendo a identificar posibles factores de riesgo modificables. En el ámbito clínico y social, el estudio cobra relevancia por su potencial para promover estrategias de prevención no farmacológicas, accesibles y de bajo costo, como la mejora en los hábitos de sueño o el uso terapéutico de la melatonina bajo supervisión médica.

Por lo tanto, esta investigación resulta pertinente y necesaria, ya que responde a una problemática de alta prevalencia y propone una aproximación preventiva basada en el estilo de vida, con beneficios tanto individuales como colectivos, y con posibles implicaciones para futuras políticas de salud pública enfocadas en el envejecimiento saludable.

Objetivo general

Analizar la influencia del déficit de sueño y la alteración de los niveles de melatonina en la fisiopatología, progresión y posible abordaje terapéutico de la enfermedad de Alzheimer.

Objetivos Específicos

- Identificar la evidencia científica actual sobre el impacto del déficit de sueño en la aparición y progresión de las características neuropatológicas del Alzheimer



- Investigar el papel modulador de la melatonina en los procesos de neuroprotección y su relación con el deterioro cognitivo observado en la alteración de sus niveles.
- Evaluar el potencial terapéutico de la melatonina y la regulación del ciclo sueño-vigilia para la prevención y ralentización del deterioro cognitivo en la enfermedad de Alzheimer.

METODOLOGÍA

El presente trabajo investigativo tiene un enfoque cualitativo, correspondiente a un estudio descriptivo y exploratorio, desarrollado bajo la modalidad de revisión sistemática de la literatura con síntesis narrativa. La estrategia metodológica se fundamentó principalmente en la aplicación de las directrices del método PRISMA 2020 en la literatura científica relacionada con la influencia del déficit de sueño y los niveles de melatonina en el desarrollo y progresión de la enfermedad de Alzheimer.

El diseño corresponde a un estudio documental, observacional y transversal, ya que se analiza información previamente publicada en un periodo de tiempo definido (2020-2025), sin intervención directa sobre las variables.

La búsqueda de información se obtuvo en bases de datos científicas con alto prestigio e impacto académico, tales como Pubmed, Science Direct, Scielo y Google Scholar. Se empleó el uso de operadores booleanos como AND, OR y NOT, combinados con los siguientes términos clave: “sueño”; “alzheimer”; “melatonina”, “privación del sueño”.

Se establecieron criterios de búsqueda para la reducción y optimización de información de artículos relevantes. Entre estos, se restringió el año de publicación, el cual manejó un rango de antigüedad no mayor a 5 años (2020-2025), y se incluyeron exclusivamente estudios de revisión sistemática, metaanálisis, ensayos clínicos aleatorizados y estudios observacionales.

Para estructurar la selección de estudios se tomó en cuenta el modelo PICOS, cuyos componentes se definieron de la siguiente manera:

P (Población): Estudios en humanos (Adultos sin demencia, demencia cognitiva leve o Enfermedad de Alzheimer), modelos animales transgénicos/experimentales de EA.

I (Intervención): Privación/alteración del sueño, fragmentación de ritmos de 24 h, niveles endógenos bajos de melatonina o suplementación melatonina.



C (Comparación): Sueño no alterado/ Buena calidad del sueño, niveles normales de melatonina, condición basal, controles sanos o grupos placebo/estándar.

O (Resultados): Carga amiloide AB, tau fosforilada, marcadores neuroinflamatorios/mitocondriales, alteraciones en la arquitectura/calidad del sueño, velocidad de procesamiento, funciones ejecutivas.

S (Tipo de estudio): Revisiones sistemáticas, metaanálisis relevantes, ensayos clínicos aleatorizados, cohortes, casos-control y estudios observacionales.

En la etapa inicial se identificaron un total de 1,559 registros mediante búsquedas realizadas en bases de datos científicas como Pubmed (n= 874), ScienceDirect (n= 379), Google Académico (n= 274) y Scielo (n= 32).

Tras la eliminación de artículos duplicados (n= 123), se cribaron 1,438 registros con base en el análisis de sus títulos y resúmenes, resultando en la exclusión de 1,270 artículos por no cumplir con los criterios establecidos.

Los criterios de inclusión fueron definidos cuidadosamente con el objetivo de asegurar la relevancia y calidad de los estudios seleccionados para este artículo, siendo priorizadas las investigaciones empíricas en relación directa con el eje temático, publicada en inglés o español, con disponibilidad de texto completo y diseños metodológicos rigurosos. Además, se exigió que los estudios presentados debían orientarse principalmente en la relación entre sueño, melatonina y enfermedad de Alzheimer, con datos metodológicamente consistentes.

En cuanto a los criterios de exclusión, se descartaron estudios publicados en años anteriores a los establecidos (n= 1,270), artículos publicados en idiomas diferentes a español o inglés (n= 0), artículos que no presentaban acceso completo (n= 34), artículo con revisión metodológica ajena a los objetivos del presente trabajo (n=13), y aquellos cuya investigación no presentaba resultados significativos o utilizaban metodologías no validadas (n=97).

Finalmente, se incluyeron (n= 24) estudios en la síntesis cualitativa y cuantitativa (metaanálisis), ya que cumplieron estrictamente con los criterios de inclusión y exclusión.

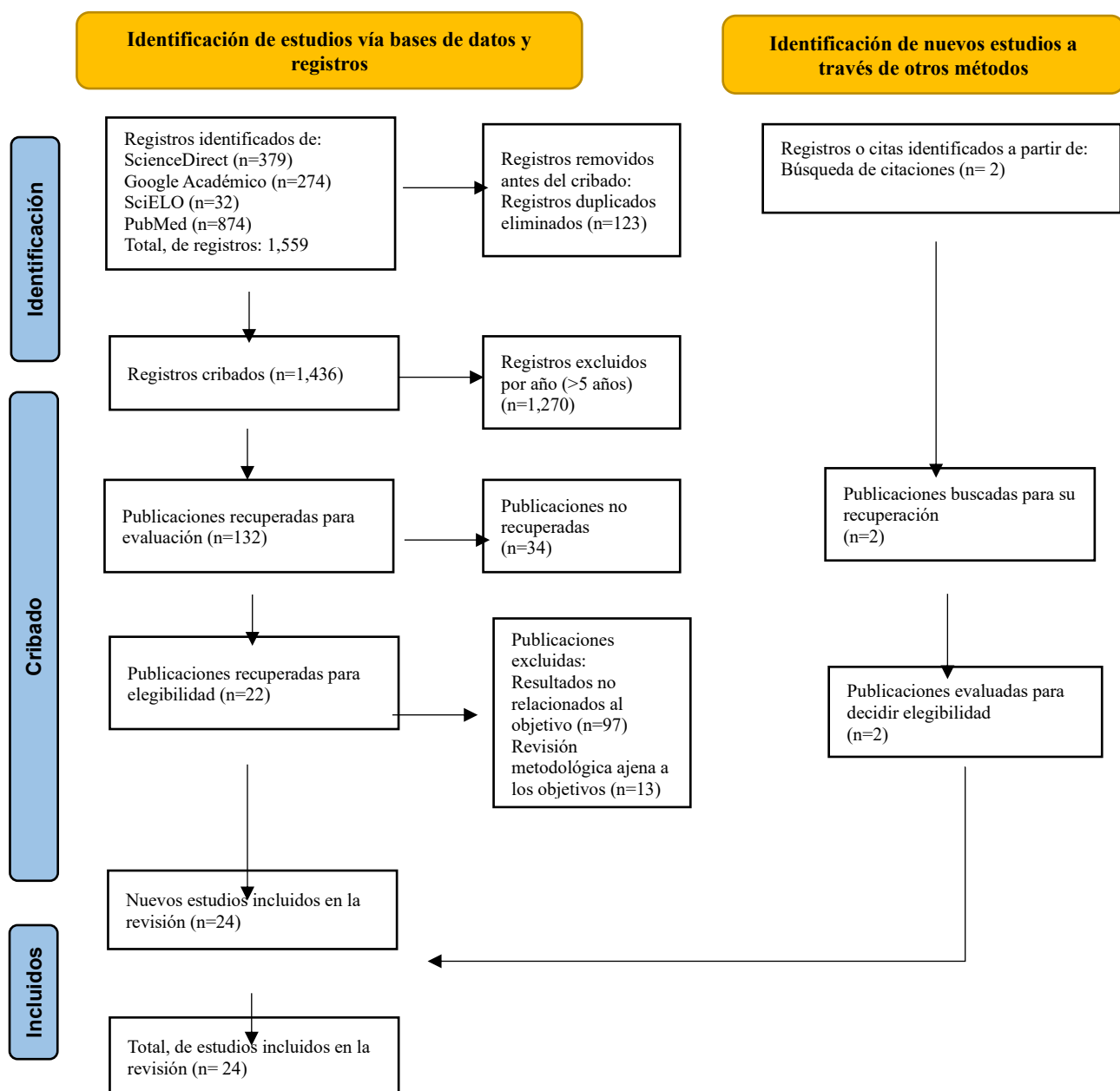
Esto garantizó que los artículos revisados proporcionaran al presente trabajo evidencia sólida y en relación a los objetivos del estudio, lo que garantizó un análisis e interpretación integral de los datos obtenidos.



En cuanto a las consideraciones éticas, no fue necesaria la aprobación de un comité de ética, puesto que se trabajó únicamente con información secundaria de acceso público. Se respetaron principios de integridad académica, garantizando la citación adecuada de todas las fuentes y la objetividad en la interpretación de los resultados.

Como limitación, se reconoce la heterogeneidad metodológica de los estudios incluidos, lo que impidió la realización de un metaanálisis cuantitativo. En consecuencia, se optó por una síntesis narrativa, apoyada en tablas comparativas para organizar y discutir los hallazgos de manera integral.

Figura 1. Diagrama de flujo del modelo PRISMA 2020



Nota. Elaboración propia



RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En esta revisión sistemática se analizaron publicaciones entre 2020 y 2025 que en conjunto sustentan el papel del sueño y de la melatonina en la fisiopatología y la progresión de la enfermedad de Alzheimer (EA). Los hallazgos se organizaron entre ejes temáticos: riesgo poblacional, fisiología del sueño y progresión clínica, biomarcadores humanos y evidencia mecanística y terapéutica preclínica. Estos estudios se sintetizan en la *Tabla 1*.

Tabla 1. Estudios relacionados sobre privación del sueño, melatonina y enfermedad de Alzheimer

Año	Autores	Título	Tipo de estudio	Muestra	Resultados
2022	Niu et al.	La privación crónica del sueño alteró la expresión de los genes del reloj circadiano y agravó la neuropatología de la enfermedad de Alzheimer	Experimental en modelos murinos transgénicos	Machos 4-4.5 meses al inicio; 4 grupos, n=10/grupo	La CSD empeora aprendizaje/memoria. ↑área de placas A β en hipocampo y corteza; ↑p-Tau (Thr231) en SCN, RSC y LC; en RSC mayor co-localización p-Tau/BMAL1. Genes circadianos: en RSC ↑BMAL1 y ↑CLOCK tras CSD (AD), ↓CRY1 (RSC y LC); en pineal ↓Bmal1/Clock y ↑Cry1 (AD). En LC: ↑TH y ↑% TH+p-Tau → posible vínculo entre reloj molecular, amiloide, tau y sistema noradrenérgico.
2021	C. Chen et al.	La melatonina mejora los déficits cognitivos al mejorar la mitofagia en un modelo de ratón con enfermedad de Alzheimer	Estudio experimental en ratones 5xFAD	5xFAD ratones, n=8, 4 meses	La melatonina restauró la mitofagia, mejoró la función mitocondrial (↓MDA, ↑ATP) y atenuó la acumulación de A β en el hipocampo de ratones 5xFAD. También mejoró el rendimiento cognitivo.
2021	Cruz-Aguilar et al.	Coherencia del EEG y espectros de potencia durante el sueño REM relacionados con la ingesta de melatonina en la enfermedad de Alzheimer leve a moderada: un estudio piloto	Estudio piloto simple ciego	N=8 pacientes con EA leve-moderada; 3 noches (habituaación, placebo, melatonina); administración 1h antes de PSG; registro 22:00-07:00; derivaciones frontales/centrales/temporales/occipitales	Melatonina redujo la latencia del sueño REM y disminuyó la potencia relativa y la coherencia EEG en las bandas β y γ . Esto sugiere una preservación funcional de las vías GABAérgicas involucradas en la generación del sueño REM



2025	L. Zhang et al.	La pérdida aguda de sueño aumenta los niveles circulantes matutinos de dos microARN implicados en enfermedades neurodegenerativas en hombres jóvenes sanos	Estudio transversal	15 hombres jóvenes sanos (peso normal); realizaron 2 condiciones: noche de sueño normal y vigilia total; muestras de plasma matutinas.	Tras vigilia total, miR-127-3p y miR-142-3p aumentaron significativamente en plasma. miR-142-3p asociado con neuroinflamación y neurodegeneración. Estos miARNs podrían estar involucrados en la neurodegeneración inducida por la pérdida de sueño.
2024	Nguyen Ho et al.	Sueño, ritmos de actividad de 24 horas y patología posterior de amiloide- β	Estudio de cohorte observacional prospectivo	319 participantes (edad media 61.5 $\pm$ 5.4) sin demencia, genotipificados para APOE4, 7.8 años de seguimiento.	Fragmentación de los ritmos de actividad 24h se asoció con mayor carga de A β en el seguimiento, especialmente en portadores de APOE4. La fragmentación precedió la deposición de A β , sugiriendo que podría ser un factor de riesgo modificable para la EA.
2020	Li et al.	Alteraciones circadianas en la progresión de la enfermedad de Alzheimer: un estudio de cohorte observacional prospectivo de adultos mayores de la comunidad	Estudio de cohorte prospectivo	1401 adultos mayores cognitivamente sanos (>59 años). Mediana de edad: 81,8 años. Seguimiento de hasta 15 años con evaluaciones anuales de cognición y actividad motora	Las alteraciones circadianas aumentan el riesgo y la progresión del Alzheimer. Menor amplitud, mayor fragmentación y menor estabilidad se asocian tanto al inicio como a la conversión más rápida de DCL a Alzheimer. Con el tiempo disminuyen amplitud, estabilidad y acrofase, mientras aumenta la variabilidad; estos cambios se aceleran tras el diagnóstico. La cognición se correlaciona con estas alteraciones, indicando una relación bidireccional entre disfunción circadiana y Alzheimer.
2020	André et al.	Asociación de los trastornos respiratorios del sueño con biomarcadores de la enfermedad de	Estudio transversal	Mayores cognitivamente indemnes n=127 (edad 69.1 $\pm$ 3.9; 63% mujeres)	SDB se asoció con mayor amiloide, mayor volumen SG, mayor perfusión y mayor metabolismo. En regresión por pasos, el componente de hipoxia predijo amiloide y APOE4 añadió $\approx$ 4% de

		Alzheimer en adultos mayores que viven en la comunidad			varianza; AHI predijo mayor volumen de SG. Sin asociación con rendimiento cognitivo, somnolencia ni quejas subjetivas.
2020	Winer et al.	Los trastornos del sueño predicen la acumulación de β -amiloide en los años posteriores	Cohorte longitudinal	Mayores cognitivamente normales del BACS $n=32$ (edad 75.5 ± 4.3 ; 72% mujeres; MMSE 29.0 ± 1.0 ; ApoE $\epsilon 4$ 47%; PiB+ basal 63%); seguimiento 3.7 ± 2.4 años	Un menor porcentaje de SWA <1 Hz predijo un mayor aumento futuro de β -amiloide ($A\beta$), al igual que una menor eficiencia del sueño. En cambio, el SWA total, el tiempo total de sueño y el WASO solo mostraron tendencias no significativas, y no hubo asociación con REM u otras fases. Las métricas de sueño no predijeron cambios cognitivos, pero el nivel basal de $A\beta$ sí se relacionó con menor SWA <1 Hz.
2021	Sumsuzzman et al.	Efectos neurocognitivos del tratamiento con melatonina en adultos sanos e individuos con enfermedad de Alzheimer e insomnio: una revisión sistemática y metaanálisis de ensayos controlados aleatorios	Revisión sistemática y metaanálisis	22 ensayos	En EA, melatonina <12 semanas mejora MMSE, con mayor efecto en EA leve. No mejora ADAS-Cog. En sanos, melatonina diurna reduce exactitud sin aumentar tiempo de reacción ni reducir memoria. Subgrupos: 5mg no empeora tiempo de reacción; ≥ 10 mg lo incrementa; al mediodía reduce memoria, por la tarde no. En insomnio (2 estudios), sin deterioro cognitivo y señal de beneficio con tratamiento nocturno prolongado
2021	Targa et al.	El perfil del sueño predice el deterioro cognitivo de los pacientes con enfermedad de Alzheimer leve-moderada	Observacional prospectivo	EA leve-moderada $n=125$; dos perfiles ("Deep" $n=63$ vs "light" $n=62$).	A los 12 meses, los "light sleepers" mostraron mayor declive cognitivo (MMSE ajustado -1.51) con tendencia dosis-respuesta. También tuvieron peor velocidad de procesamiento (Stroop -1.30) y función ejecutiva (fluencia verbal -1.04). No hubo diferencias basales en biomarcadores de LCR ni en apnea-hipopnea

2021	Z. Chen et al.	Los efectos de un equipo multidisciplinario en la evaluación de la calidad del sueño en pacientes con enfermedad de Alzheimer leve a moderada con trastornos del sueño	Estudio de cohorte prospectiva	EA leve-moderada; n=60; criterios NINCDS-ADRDA; MMSE 10-24; PSQI al ingreso/alta; MMSE/MoCA y HAMD/HAMA en basal, 12 y 24 semanas.	Con MDT hubo mejoría del sueño (PSQI ↓), menor uso de benzodiazepinas, y menos somnolencia. La cognición se mantuvo estable con MDT, pero declinó con rutina. En cuidadores, la depresión (HAMD) mejoró con MDT, mientras la ansiedad (HAMA) aumentó con rutina.
2025	Chung et al.	Impacto de la apnea del sueño en la enfermedad de Alzheimer en relación con el sexo: un estudio de seguimiento longitudinal de 8 años de una cohorte nacional.	Estudio de cohorte prospectivo	Apnea del sueño n=30.111; Controles n=119,043; edad media=58 años	Riesgo global de DAT mayor con apnea (HR=1.26, IC95% 1.18–1.35). Por sexo: mujeres HR=1.30 (1.16–1.44), hombres HR=1.13 (1.03–1.24); interacción sexo p=0.015. Apnea obesa: mujeres HR=1.39 (1.21–1.58) ↑ riesgo; hombres NS (HR=1.06; p=0.329); interacción p=0.002. Apnea no-obesa: HR=1.18 (1.07–1.30) en población total. Sin asociación con demencia vascular (HR=1.08; p=0.305).
2025	Huang et al.	Calidad del sueño, APOE ε4 y enfermedad de Alzheimer: asociaciones de dos estudios de cohorte prospectivos y mecanismos mediante análisis proteómico plasmático	Estudio de cohorte prospectiva	UKB n=321,905 (edad media 56.49; mediana seguimiento 12.3 años; 2,690 AD incidentes). ADNI n=1,598 (edad media 73.19; seguimiento medio 3.9 años; 293 AD incidentes)	Peor calidad de sueño → peor cognición (FI↓, RT↑, VM↑) en UKB; declive cognitivo más rápido en ADNI. Efectos más marcados en portadores APOE ε4. Atrofia hipocampal más rápida con mal sueño; interacción por APOE ε4 significativa en ADNI (efecto solo en portadores). Riesgo de EA (AD): por unidad de SQI HR≈1.05 (UKB); mal vs buen sueño HR≈1.28 (UKB; subgrupo APOE ε4+ HR≈1.28, IC95% 1.05–1.59); ADNI HR≈1.37; en APOE ε4+: HR≈1.59. Proteómica: 11 proteínas vincularon mal sueño y riesgo

					de AD; enriquecimiento en vías inflamatorias y metabólicas; GDF15 destacó como “puente” en APOE ε4+. Análisis por sexo: asociaciones más consistentes en mujeres (cognición, atrofia, riesgo de AD).
2025	Wei et al.	La alteración del ritmo del sueño predice el deterioro cognitivo en la enfermedad de Alzheimer	Estudio de cohorte clínico	n=93 (demencia=33; DCL=38; controles=22); edad media 66.6; 62 mujeres; 74 con seguimiento a 2 años.	El acoplamiento de ritmos de sueño (oscilación lenta-theta y oscilación lenta-husos) disminuye y se desalinean de controles → DCL → demencia. Asociado con portadores del alelo ε4 de APOE y con mayor carga patológica en LCR (Aβ42 más baja, p-tau y t-tau más altas). Relacionado con atrofia de hipocampo (oscilación lenta-theta) y corteza prefrontal medial (oscilación lenta-husos) en RM. Predijo empeoramiento clínico a 2 años (peor CDR; más progresión de DCL a demencia). Integrar EEG + LCR + RM mejoró la predicción.
2020	Kamsrijai et al.	La melatonina atenúa las características similares al Alzheimer inducidas por estreptozotocina en ratas hiperglucémicas	Estudio experimental preclínico en murinos	4 grupos; n=9 por grupo	La melatonina mejoró aprendizaje/memoria; normalizó la señal de insulina en hipocampo; redujo tau fosforilada y beta-amiloide 1-42; favoreció la vía no amiloidogénica de la proteína precursora del amiloide y restauró los receptores de melatonina 1 y 2.
2025	Shabani Sadr et al.	Mejora de los efectos de la melatonina sobre la memoria y la potenciación sináptica en un modelo de ratón de	Estudio experimental en murinos	4 grupos; n=12 por grupo para conducta; submuestras n=5 por grupo para histología/molecular/electrofisiología.	Mejoró la memoria (de trabajo y espacial), con mayor efecto si se inició temprano; redujo desmielinización y muerte neuronal en hipocampo; disminuyó tau patológica y la actividad de la quinasa GSK3; normalizó

		enfermedad similar al Alzheimer: la participación de la homeostasis del glutamato y los receptores mGluRs			parcialmente la homeostasis del glutamato y sus receptores; y restauró la plasticidad sináptica solo cuando el tratamiento fue temprano
2025	Artime-Naveda et al.	Interacción entre el estrés oxidativo, las citocinas neuro inflamatorias y la melatonina en la enfermedad de Alzheimer: a partir del análisis de líquido cefalorraquídeo o	Estudio transversal clínico	Cohorte global de 148 casos para LCR (con sub-análisis de tamaños variables; p. ej., melatonina: Alzheimer n=15, controles n=27). Grupos aproximados: controles n≈47, Alzheimer n≈27, otras tauopatías n≈28.	Capacidad antioxidante menor en Alzheimer vs controles y mayor en otras tauopatías; hidróperóxidos correlacionaron con tau total y fosforilada. Citocinas proinflamatorias (TNF- α , IL-6, RANTES/CCL5) se asociaron a bajo A β en LCR. Melatonina en LCR significativamente reducida en Alzheimer; el metabolito oxidativo mostró patrón opuesto (más alto cuando tau estaba elevada). Ni melatonina ni su metabolito discriminaron bien Alzheimer vs otras tauopatías; la mejor discriminación se logró con P-tau + capacidad antioxidante (especificidad ~85%).

Nota. CSD = Privación crónica del sueño (Chronic Sleep Deprivation); SCN = Nucleo supraquiasmática (Suprachiasmatic Nucleus); RSC = Corteza retrosplenial (Retrosplenial Cortex); LC = Locus coeruleus; MDA = Malondialdehído; ATP = Adenosín trifosfato; REM = Sueño de movimientos oculares rápidos; EEG = electroencefalograma; DCL = deterioro cognitivo leve; SDB = trastornos respiratorios del sueño (Sleep-Disordered Breathing); SG = sustancia gris; APOE4 = Apolipoproteína E4; AHI = Índice de apnea-hipopnea (Apnea-Hypopnea Index); SWA = Actividad de ondas lentas (Slow-Wave Activity); WASO = Tiempo despierto después del inicio del sueño (Wake after Sleep Onset); MMSE = Mini-Mental State Examination; ADAS-Cog = Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale; LCR = Líquido cefalorraquídeo; MDT = Equipo multidisciplinario (Multidisciplinary Team); HAMD =



Hamilton Depression Rating Scale; HAMA = Hamilton Anxiety Rating Scale; DAT = Demencia de tipo Alzheimer; VD = demencia vascular; HR = Hazard ratio; IC95% = intervalo de confianza del 95%; UKB = UK Biobank; ADNI = Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative; FI = Inteligencia fluida; RT = Tiempo de reacción; VM = Memoria visuoespacial; SQI = Índice de calidad de sueño; GDF15 = Growth Differentiation Factor 15; RM = resonancia magnética; CDR = Clinical Dementia Rating; TNF- α : factor de crecimiento tumoral alfa; IL-6 = interleucina 6; CCL5 = quimiocina CCL5; RANTES = Regulated on Activation, Normal T cell Expressed and Secreted.

En relación con el riesgo poblacional, la evidencia epidemiológica es consistente en señalar que las alteraciones del sueño incrementan la probabilidad de desarrollar EA. Estudios previos ya habían mostrado que la fragmentación de ritmos circadianos y la mala calidad de sueño predicen acumulación amiloide y conversión a demencia (Li et al., 2020; Nguyen Ho et al., 2024; Winer et al., 2020). Los artículos mas recientes refuerzan esta relación: (Chung et al., 2025) demostraron que la apnea obstructiva del sueño se asocia a un aumento significativo en el riesgo de demencia tipo Alzheimer, particularmente en mujeres y modulada por obesidad; mientras que (L. Huang et al., 2025), mediante cohortes del UK Biobank y ADNI, confirmaron que la mala calidad del sueño se vincula con peor cognición, atrofia hipocampal acelerada y mayor riesgo de EA, con un efecto más pronunciado en portadores del alelo APOE ϵ 4. Además, este último estudio identificó, mediante proteómica, rutas inflamatorias y metabólicas como potenciales mediadores, lo que amplía la comprensión de los mecanismos subyacentes.

En cuanto a la fisiología del sueño y la progresión clínica, estudios ya sugerían que la reducción de la actividad de ondas lentas anticipa acumulación de beta-amiloide antes de la aparición de síntomas clínicos (Winer et al., 2020). Wei et al. (2025) aportaron nueva evidencia mostrando que el desacoplamiento de ritmos de sueño se incrementa de controles a deterioro cognitivo leve y a demencia por EA, se asocia con mayor carga beta-amiloide y tau en líquido cefalorraquídeo, así como con atrofia hipocampal y de corteza prefrontal medial, y predice empeoramiento clínico a dos años. La combinación de métricas de sueño, biomarcadores y neuroimagen mejoró la predicción, lo que respalda la utilidad del sueño como biomarcador pronóstico de progresión.



Respecto a los biomarcadores humanos de melatonina, inflamación y estrés oxidativo, estudios han mostrado niveles reducidos de melatonina en pacientes con EA y su potencial como biomarcador complementario (Nous et al., 2021). Los datos de (Artime-Naveda et al., 2025) confirman la reducción significativa de melatonina en líquido cefalorraquídeo de pacientes con Alzheimer, junto con un perfil inflamatorio y oxidativo asociado a menor beta-amiloide y mayor tau. No obstante, la melatonina por sí sola no discriminó adecuadamente Alzheimer de otras tauopatías, siendo más útil la combinación de tau fosforilada con capacidad antioxidante, que alcanzó una especificidad cercana al 85%. Este hallazgo subraya la necesidad de considerar paneles multimarcador para diagnóstico y seguimiento de la enfermedad.

En la terapéutica preclínica, estudios incluidos han documentado que la melatonina mejora la mitofagia y la función mitocondrial en modelos transgénicos (C. Chen et al., 2021). Investigaciones recientes amplían esta visión. En ratas hiperglucémicas, la melatonina mejoró el aprendizaje y memoria, normalizó la señal de insulina en hipocampo, redujo tau patológica y beta-amiloide, desplazó el procesamiento de la proteína precursora del amiloide hacia la vía no amiloidogénica y restauró la expresión de receptores de melatonina (Kamsrijai et al., 2020).

De forma complementaria, en un modelo murino inducido por tau, la melatonina mejoró la memoria, redujo desmielinización y muerte neuronal y restauró la plasticidad sináptica, con un beneficio mayor cuando el tratamiento se inició en fases tempranas (Shabani Sadr et al., 2025). Estos resultados confirman que la melatonina ejerce efectos multimodales sobre procesos metabólicos, amiloidogénicos, tau y sinápticos, y enfatizan la importancia de la intervención precoz.

En síntesis, los 17 estudios analizados convergen en que las alteraciones del sueño constituyen un factor de riesgo modificable para la EA, con impacto en la fisiopatología amiloide y tau, y que la melatonina, además de ser un biomarcador de disfunción circadiana y antioxidante, muestra potencial como agente terapéutico adyuvante. Los hallazgos más novedosos incluyen la identificación de interacciones por sexo, obesidad y genotipo APOE $\epsilon 4$, la utilidad de métricas de acoplamiento de sueño como predictores de progresión, el valor de paneles combinados en biomarcadores, y la confirmación de que la melatonina es más eficaz cuando se administra de manera temprana.



Persisten, sin embargo, controversias y limitaciones: la mayoría de los estudios en humanos son observacionales, la medición del sueño varía en objetividad, y la extrapolación de dosis animales a humanos sigue sin resolverse. Todo ello marca una agenda futura que debe incluir ensayos clínicos aleatorizados que evalúen si la mejora del sueño y el uso de melatonina en fases tempranas son capaces de modificar el curso clínico y biológico de la enfermedad.

CONCLUSIONES

El análisis integrador de la evidencia permite establecer que el déficit de sueño y la alteración de la melatonina no son fenómenos accesorios, sino que actúan como factores moduladores en la fisiopatología y progresión de la enfermedad de Alzheimer. La consistencia de los hallazgos en estudios epidemiológicos, clínicos y preclínicos muestra que las alteraciones del sueño participan en la acumulación de beta-amiloide y tau, mientras que la disminución de melatonina se asocia con un entorno proinflamatorio y oxidativo que favorece la neurodegeneración.

En este marco, la melatonina no solo es un marcador biológico, sino un agente con propiedades neuroprotectoras que inciden sobre rutas metabólicas, amiloidogénicas y sinápticas. Esta evidencia respalda su consideración como posible estrategia terapéutica adyuvante, particularmente en fases iniciales de la enfermedad. Asimismo, los estudios poblacionales subrayan la necesidad de atender los trastornos del sueño como un eje de prevención primaria y secundaria, con especial atención a subgrupos más vulnerables por sexo, obesidad o carga genética.

De acuerdo con los objetivos planteados, se concluye que existe evidencia sólida para reconocer al sueño como un factor de riesgo modificable en la aparición y progresión de los cambios neuropatológicos de la EA. La melatonina desempeña un papel modulador relevante en la protección neuronal y en el mantenimiento de la plasticidad sináptica, cuyo déficit se vincula con el deterioro cognitivo. Tanto la regulación del ciclo sueño-vigilia como la suplementación con melatonina se perfilan como alternativas con potencial preventivo y terapéutico, aunque aún requieren validación en ensayos clínicos bien diseñados.

Quedan, no obstante, interrogantes por resolver: la causalidad entre la mejora del sueño y la ralentización del deterioro, la determinación de dosis, formulaciones y ventanas óptimas de tratamiento con melatonina, y la validación de métricas de acoplamiento del sueño y paneles combinados de



biomarcadores como herramientas clínicas. Estas tareas pendientes constituyen una agenda compartida para futuros investigadores, en la que el estudio del sueño y la melatonina puede aportar claves para estrategias de intervención más tempranas y eficaces frente a la enfermedad de Alzheimer.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- André, C., Rehel, S., Kuhn, E., Landeau, B., Moulinet, I., Touron, E., Ourry, V., Le Du, G., Mézenge, F., Tomadesso, C., de Flores, R., Bejanin, A., Sherif, S., Delcroix, N., Manrique, A., Abbas, A., Marchant, N. L., Lutz, A., Klimecki, O. M., ... Rauchs, G. (2020). Association of Sleep-Disordered Breathing With Alzheimer Disease Biomarkers in Community-Dwelling Older Adults. *JAMA Neurology*, 77(6), 716. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.0311>
- Artime-Naveda, F., Hevia, D., Alonso-Arias, R., Martínez, C., Quirós-González, I., Cernuda-Cernuda, R., Alvarez-Artime, A., Menéndez-Valle, I., Sainz, R. M., & Mayo, J. C. (2025). Interplay between oxidative stress, neuroinflammatory cytokines and melatonin in Alzheimer's disease: Insights from cerebrospinal fluid analysis. *Heliyon*, 11(2), e41841. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2025.e41841>
- Bosch Rodríguez, B. B., & Guevara Rodríguez, M. (2024). Bases celulares y moleculares de la cronopatología en la enfermedad de Alzheimer. *eNeurobiología*, 15(37). <https://doi.org/10.25009/eb.v15i37.2629>
- Chen, C., Yang, C., Wang, J., Huang, X., Yu, H., Li, S., Li, S., Zhang, Z., Liu, J., Yang, X., & Liu, G. P. (2021). Melatonin ameliorates cognitive deficits through improving mitophagy in a mouse model of Alzheimer's disease. *Journal of Pineal Research*, 71(4), e12774. <https://doi.org/10.1111/JPL.12774;PAGE:STRING:ARTICLE/CHAPTER>
- Chen, Z., Wang, L., Chen, K., Mi, Q., Zu, X., Xu, Q., Na, W., He, W., Li, X., Xu, C., Wang, F., Shen, C., shao, L., Tang, C., & Shen, X. (2021). The effects of a multi-disciplinary team on sleep quality assessment in mild-to-moderate Alzheimer's disease patients with sleep disorders. *Scottish Medical Journal*, 66(3), 134-141. <https://doi.org/10.1177/00369330211027450>
- Chung, S. J., Kang, S. H., Kang, M., Choi, Y., Park, Y. J., Kim, H., Oh, K., Koh, S.-B., & Kim, J. Bin. (2025). Impact of sleep apnea on alzheimer's disease in relation to sex: an 8-year longitudinal



- follow-up study of a nationwide cohort. *Alzheimer's Research & Therapy*, 17(1), 65. <https://doi.org/10.1186/s13195-024-01667-6>
- Cruz-Aguilar, M. A., Ramírez-Salado, I., Hernández-González, M., Guevara, M. A., & Rivera-García, A. P. (2023). EEG coherence and power spectra during REM sleep related to melatonin intake in mild-to-moderate Alzheimer's disease: a pilot study. *International Journal of Neuroscience*, 133(4), 441-449. <https://doi.org/10.1080/00207454.2021.1928115>,
- Huang, L., Liu, M., Li, Z., Li, B., Wang, J., & Zhang, K. (2025). Systematic review of amyloid-beta clearance proteins from the brain to the periphery: implications for Alzheimer's disease diagnosis and therapeutic targets. *Neural Regeneration Research*, 20(12), 3574-3590. <https://doi.org/10.4103/NRR.NRR-D-24-00865>
- Huang, L.-Y., Tan, L., Tan, C.-C., Zhang, X.-Y., Lin, X., Zou, J.-J., Lin, Y.-J., Zhang, Y.-Y., Hao, Q., Zhang, Z.-Q., & Xu, W. (2025). Sleep quality, APOE ϵ 4, and Alzheimer's disease: associations from two prospective cohort studies and mechanisms by plasma proteomic analysis. *BMC Medicine*, 23(1), 462. <https://doi.org/10.1186/s12916-025-04255-z>
- Kamsrijai, U., Wongchitrat, P., Nopparat, C., Satayavivad, J., & Govitrapong, P. (2020). Melatonin attenuates streptozotocin-induced Alzheimer-like features in hyperglycemic rats. *Neurochemistry International*, 132, 104601. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2019.104601>
- La demencia en América Latina y el Caribe: prevalencia, incidencia, repercusiones y tendencias a lo largo del tiempo.* (2023). Organización Panamericana de la Salud. <https://doi.org/10.37774/9789275326657>
- Li, P., Gao, L., Gaba, A., Yu, L., Cui, L., Fan, W., Lim, A. S. P., Bennett, D. A., Buchman, A. S., & Hu, K. (2020). Circadian disturbances in Alzheimer's disease progression: a prospective observational cohort study of community-based older adults. *The Lancet Healthy Longevity*, 1(3), e96-e105. [https://doi.org/10.1016/S2666-7568\(20\)30015-5](https://doi.org/10.1016/S2666-7568(20)30015-5)
- Nguyen Ho, P. T., Hoepel, S. J. W., Rodriguez-Ayllon, M., Luik, A. I., Vernooij, M. W., & Neitzel, J. (2024). Sleep, 24-Hour Activity Rhythms, and Subsequent Amyloid- β Pathology. *JAMA Neurology*, 81(8), 824. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2024.1755>



- Niu, L., Zhang, F., Xu, X., Yang, Y., Li, S., Liu, H., & Le, W. (2022). Chronic sleep deprivation altered the expression of circadian clock genes and aggravated Alzheimer's disease neuropathology. *Brain Pathology*, 32(3). <https://doi.org/10.1111/bpa.13028>
- Nous, A., Engelborghs, S., & Smolders, I. (2021). Melatonin levels in the Alzheimer's disease continuum: a systematic review. *Alzheimer's Research and Therapy*, 13(1). <https://doi.org/10.1186/S13195-021-00788-6>,
- Panseits Rojas, B. K. (2023). Calidad del sueño y la neurociencia. *Revista Académica CUNZAC*, 6(2), 88-95. <https://doi.org/10.46780/cunzac.v6i1.102>
- Raigón, M. M., & Plaza, M. (2023). Alteraciones del sueño y demencia en población mayor. Revisión sistemática. *GeroKomos*, 34. https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-928X2023000200008
- Rostagno, A. A. (2022). Pathogenesis of Alzheimer's Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(1), 107. <https://doi.org/10.3390/ijms24010107>
- Shabani Sadr, N. K., Bakhtiarzadeh, F., Shahpasand, K., Mirnajafi-Zadeh, J., & Behmanesh, M. (2025). Improving effects of melatonin on memory and synaptic potentiation in a mouse model of Alzheimer's-like disease: the involvement of glutamate homeostasis and mGluRs receptors. *Behavioral and Brain Functions*, 21(1), 7. <https://doi.org/10.1186/s12993-025-00271-4>
- Sumsuzzman, D. M., Choi, J., Jin, Y., & Hong, Y. (2021). Neurocognitive effects of melatonin treatment in healthy adults and individuals with Alzheimer's disease and insomnia: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 127, 459-473. <https://doi.org/10.1016/J.NEUBIOREV.2021.04.034>,
- Targa, A. D. S., Benítez, I. D., Dakterzada, F., Carnes, A., Pujol, M., Jorge, C., Minguez, O., Dalmases, M., Sánchez-de-la-Torre, M., Barbé, F., & Piñol-Ripoll, G. (2021). Sleep profile predicts the cognitive decline of mild-moderate Alzheimer's disease patients. *Sleep*, 44(10). <https://doi.org/10.1093/sleep/zsab117>
- Wei, T., Zhou, J., Wang, Z., Liu, X., Mi, Y., Zhao, Y., Xing, Y., Zhao, B., Zhou, S., Liu, Y., Liu, Y., & Tang, Y. (2025). Coupled sleep rhythm disruption predicts cognitive decline in Alzheimer's disease. *Science Bulletin*, 70(9), 1491-1503. <https://doi.org/10.1016/j.scib.2025.03.023>



- Winer, J. R., Mander, B. A., Kumar, S., Reed, M., Baker, S. L., Jagust, W. J., & Walker, M. P. (2020). Sleep Disturbance Forecasts β -Amyloid Accumulation across Subsequent Years. *Current Biology*, 30(21), 4291-4298.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2020.08.017>
- Zhang, L., Grip, A., Hjelmqvist, D., Benedict, C., Brandão, L. E. M., & Cedernaes, J. (2025). Acute Sleep Loss Increases Circulating Morning Levels of Two MicroRNAs Implicated in Neurodegenerative Disease in Healthy Young Men. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 29(7). <https://doi.org/10.1111/jcmm.70523>

