

## La administración de melatonina no muestra efectos sobre la depresión y la ansiedad en la enfermedad de Parkinson: estudio piloto

### Melatonin administration showed no effect on depression and anxiety in Parkinson's disease: pilot study

Daniela L.C. Delgado-Lara<sup>1,2</sup>, Genaro G. Ortiz<sup>2,3</sup>, Héctor A. González-Usigli<sup>3</sup>,  
G. Viviana González-Enríquez<sup>2</sup>, Efrain Chavarría-Avila<sup>2</sup> y Blanca M. Torres-Mendoza<sup>2,4\*</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Formación Universitaria, Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Guadalajara, Zapopan; <sup>2</sup>Departamento de Disciplinas Filosóficas, Metodológicas e Instrumentales, Centro Universitario de Ciencias de la Salud (CUCS), Universidad de Guadalajara, Jal.; <sup>3</sup>Departamento de Neurología, Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE), Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS, Jal.; <sup>4</sup>División de Neurociencias, Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS, Jal. Guadalajara, México

#### Resumen

**Antecedentes:** Los pacientes con enfermedad de Parkinson (EP) suelen presentar trastornos neuropsiquiátricos, que son síntomas no motores que disminuyen su calidad de vida como depresión y ansiedad. **Objetivo:** Analizar el efecto de la administración de melatonina (MEL) sobre los niveles de depresión y ansiedad en pacientes con EP. **Métodos:** Se realizó un estudio piloto como ensayo clínico cruzado, aleatorizado, doble ciego en 26 pacientes con EP en estadios 1-3 de Hoen y Yahr, quienes recibieron 25 mg de MEL o placebo al mediodía y 30 minutos antes de acostarse durante tres meses. La depresión y la ansiedad se midieron con el Cuestionario de Depresión de Beck y el Cuestionario de Ansiedad de Beck, respectivamente. **Resultados:** El 73% de los pacientes con EP presentó depresión y el 96% ansiedad, y después de la intervención estos porcentajes se mantuvieron. **Conclusión:** A esta dosis se encontró que MEL no tuvo efecto sobre los niveles de depresión y ansiedad en pacientes con EP. Se necesitan más estudios con periodos de administración más prolongados y el uso de diferentes dosis para evaluar los efectos de la MEL en la EP.

**Palabras clave:** Melatonina. Depresión. Ansiedad. Enfermedad de Parkinson.

#### Abstract

**Background:** Patients with Parkinson's disease (PD) usually present neuropsychiatric disorders, which are non-motor symptoms that diminish their quality of life such as depression and anxiety. **Objective:** To analyze the effect of the administration of melatonin (MEL) on the levels of depression and anxiety in patients with PD. **Methods:** A pilot study as a cross-controlled, randomized, double-blind, clinical trial was conducted in 26 patients with PD in stages 1-3 from Hoen and Yahr, who received 25 mg of MEL or placebo at noon and 30 min before bedtime for 3 months. Depression and anxiety were measured with Beck's Depression Questionnaire and Beck's Anxiety Questionnaire, respectively. **Results:** Seventy-three percent of the PD patients presented with depression, and 96% presented with anxiety, and after the intervention these percentages remained.

#### \*Correspondencia:

Blanca M. Torres-Mendoza  
E-mail: blanca.torresm@imss.gob.mx

Fecha de recepción: 07-10-2024  
Fecha de aceptación: 08-10-2024  
DOI: 10.24875/ANC.M24000018

Disponible en línea: 16-12-2024  
Arch Neurocién (Mex). 2024;29(4):139-145  
[www.archivosdeneurociencias.mx](http://www.archivosdeneurociencias.mx)

2954-4122 / © 2024 Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**Conclusion:** *At this dosage, MEL was found to lack effect on levels of depression and anxiety in PD patients. Further studies with longer administration periods and the use of different dosages are needed to evaluate the effects of MEL in PD.*

**Keywords:** *Melatonin. Depression. Anxiety. Parkinson's disease.*

## Antecedentes

La enfermedad de Parkinson (EP) es una enfermedad neurodegenerativa crónica que afecta al 2% de las personas mayores de 60 años, debido a una pérdida de neuronas en la sustancia negra pars compacta. La EP se caracteriza por síntomas motores tales como bradicinesia, rigidez, temblor e inestabilidad postural. No obstante, síntomas no motores tales como la depresión, la ansiedad, y problemas digestivos y urinarios aparecen 10 años antes de los síntomas motores. A medida que avanza la enfermedad, pueden surgir diversas complicaciones que conllevan un alto coste asociado a los cuidados y una peor calidad de vida tanto para el paciente como para sus cuidadores<sup>1,2</sup>.

Los pacientes con EP presentan alteraciones en el ciclo circadiano: la producción de melatonina (MEL) disminuye, suben los niveles de cortisol y la expresión de los genes reloj (*PER1* y *BMAL1*), que regulan este ciclo, se ve alterada<sup>3,4</sup>. En este sentido, en pacientes con EP es habitual encontrar alteraciones en el ciclo sueño-vigilia, lo cual afecta negativamente la calidad de vida y aumenta la depresión, la cual es, a su vez, un factor de riesgo para la ansiedad<sup>5</sup>. En México, alrededor del 38-55% de los pacientes con EP padecen depresión<sup>6,7</sup>; en consecuencia, la búsqueda de tratamientos que mejoren sus síntomas, así como los de la ansiedad y los trastornos del sueño, es primordial. Los antidepresivos más utilizados son los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), los cuales reducen los síntomas motores<sup>8</sup>. No obstante, debido a sus efectos adversos comunes, como el aumento de la ansiedad (ISRS) o sus efectos anticolinérgicos y sedantes (IMAO), la búsqueda de nuevos tratamientos continúa<sup>9</sup>.

La MEL, una hormona sintetizada naturalmente en el cuerpo que regula el ciclo circadiano y que también puede administrarse de forma exógena, ha demostrado tener propiedades neuroprotectoras, anti-inflamatorias y antioxidantes<sup>10-12</sup>. Además de tener el potencial de mejorar los síntomas motores, puede hacer lo mismo para los no motores que experimentan los pacientes con EP tales como trastornos del sueño, ansiedad, depresión, memoria y disfunciones cognitivas<sup>13</sup>. En este sentido, la hipótesis es que la MEL mejora los

niveles de depresión y ansiedad en pacientes con EP. El presente trabajo tuvo como objetivo analizar el efecto de la administración de MEL sobre los niveles de depresión y ansiedad en pacientes con EP.

## Métodos

Se realizó un ensayo clínico piloto de diseño cruzado, controlado, doble ciego y aleatorizado de 26 pacientes con EP atendidos en la Clínica de Trastornos del Movimiento (CTM) del Departamento de Neurología, en la Unidad Médica de Alta Especialidad, del Centro Médico Nacional de Occidente (Instituto Mexicano del Seguro Social [IMSS]) en México. Basado en datos previos publicados por Kakhaki et al.<sup>14</sup>, para la diferencia en el puntaje del Inventario de Depresión de Beck en el grupo que recibió MEL, se calculó el tamaño de la muestra con el programa G\*Power v.3.19.7 (© 2023 Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf) con  $\alpha = 0.05$  y  $\beta = 0.95$ , obteniendo un tamaño de muestra mínimo de 11 pacientes.

Los criterios de inclusión fueron pacientes mayores de 20 años, con EP en etapas 1-3 (según la clasificación de Hoehn y Yahr) que aceptaran participar firmando una carta de consentimiento informado. Se excluyeron del estudio a aquellos pacientes con trastornos del movimiento distintos a la EP, que hubieran tenido talamotomía, palidotomía o estimulación cerebral profunda, que estuvieran embarazadas o que consumieran alcohol, café o suplementos antioxidantes. Este estudio fue aprobado por el Comité Nacional de Investigación Científica del IMSS, con N° de registro: R-2018-785-019 y se adhiere a los preceptos aparecidos en la Declaración de Helsinki de 2013.

La aleatorización se realizó para dos grupos de pacientes utilizando un generador de números al azar *online* (<https://pinetools.com/random-number-generator>). Un investigador no clínico llevó a cabo la asignación doble ciego en dos grupos: el Grupo MEL-Placebo y el Grupo Placebo-MEL. Los horarios de administración se eligieron en función de los niveles más bajos de los marcadores del ritmo circadiano, específicamente los genes reloj *PER1* y *BMAL1*, en la mañana y en la noche, respectivamente<sup>15,16</sup>. Las decisiones sobre la dosificación y el horario de administración se basaron en investigaciones previas realizadas por nuestro

equipo. En ese estudio, se administró a los pacientes con EP la misma dosis a lo largo de 1 año, sin observar efectos adversos y sí alteraciones positivas en los marcadores de estrés oxidativo al final del tercer mes<sup>17</sup>. El Grupo MEL-Placebo recibió 25 mg de MEL a las 12 pm y 30 minutos antes de dormir durante 3 meses, seguido de 4 días sin medicación (periodo de lavado) y, luego, 25 mg de placebo a las 12 pm y 30 minutos antes de dormir durante 3 meses. El Grupo Placebo-MEL recibió 25 mg de placebo a las 12 pm y 30 minutos antes de dormir durante 3 meses, seguido de 4 días de lavado, y luego 25 mg de MEL a las 12 pm y 30 minutos antes de dormir durante 3 meses.

## MEL

La MEL y el placebo se administraron en presentación farmacéutica de gel, en un sobre que contenía agua, gelatina, goma, azúcar e inulina como base; con sabor a piña y coco, aceite de coco como solubilizante y antioxidante, lecitina de soya como emulsionante y como compuesto activo, 25 mg de MEL. El ocultamiento de la asignación (enmascaramiento) lo llevó a cabo la empresa Kurago Biotek® que proporcionó los geles. Los sobres se entregaron en paquetes oscuros para protegerlos de la luz; eran del mismo color y tamaño y fueron etiquetados con la leyenda del grupo en amarillo o verde. Un tercero no involucrado en el estudio, administró los sobres de gel a los pacientes cada mes. El enmascaramiento no fue revelado hasta que el estudio fue completado. También se entregó un diario al paciente, donde colocaba los días en los que ingería los geles y escribía si tenía algún efecto adverso.

Se realizaron mediciones al inicio del estudio (nivel basal), a los 3 meses del primer periodo, al final del periodo de lavado y al final de los 3 meses del segundo periodo de tratamiento, a las 9 am y en ayunas. A continuación, se mencionan los instrumentos utilizados para medir depresión y ansiedad.

## Cuestionario de depresión de Beck

El inventario de depresión de Beck (BDI) es un instrumento autoadministrado que contiene 21 ítems que evalúan la gravedad de los síntomas de la depresión. Las puntuaciones para la población mexicana son: 0-9 puntos, depresión mínima; 10-16 puntos, depresión leve; 17-29 puntos, depresión moderada; y 30-63 puntos, depresión grave<sup>18</sup>. Se utilizó un resultado igual o mayor a 10 para clasificar a los pacientes con

depresión. En la población mexicana, el BDI tiene una validez concurrente adecuada ( $r = 0.70$ ) y una alta consistencia interna ( $\alpha = 0.87$ )<sup>18</sup>.

## Cuestionario de ansiedad de Beck

El inventario de ansiedad de Beck (BAI) es un instrumento autoadministrado que se emplea para evaluar la gravedad de los síntomas de ansiedad de una persona y distinguir entre los síntomas de ansiedad y depresión. Se pidió al paciente que respondiera hasta qué punto le había afectado una serie de síntomas durante la semana previa. Tiene cuatro componentes principales: síntomas subjetivos, neurofisiológicos, autonómicos y de pánico. Las puntuaciones para la población mexicana son: de 0-5 puntos, ansiedad mínima; 6-15 puntos, ansiedad leve; 16-30 puntos, ansiedad moderada; y 31-63 puntos, ansiedad grave<sup>19</sup>. El criterio para considerar la ansiedad como clínicamente relevante, es obtener 16 o más puntos. En la población adulta mexicana, el BAI tiene una alta consistencia interna ( $\alpha = 0.83$ ) y un alto coeficiente de fiabilidad *test-retest* ( $r = 0.75$ )<sup>20</sup>.

También se utilizó el *Test* de Morisky Green y un diario de adherencia para evaluar el tratamiento<sup>21</sup>.

También se obtuvo información de nuestra base de datos de un estudio previo<sup>3</sup> para correlacionar nuestros resultados con la expresión de los genes reloj *BMAL1* y *PER1* medida con RTq-PCR, los trastornos del sueño con la escala EPWORTH y SCOPA-Sleep y el avance de la EP con la escala unificada de evaluación de la enfermedad de Parkinson (UPDRS), que se divide en cuatro dominios: 1 – estado mental, comportamiento y ánimo; 2 – actividades de la vida diaria; 3 – motor; 4 – complicaciones motoras.

## Análisis estadístico

Se utilizó la prueba de Shapiro–Wilk para analizar la normalidad. El efecto residual (medición basal frente a después del lavado) y el efecto del periodo (medición al final del primer periodo frente al segundo periodo) se analizaron con la prueba de Wilcoxon para variables ordinales; el efecto de la secuencia (diferencia entre la medición final del segundo periodo menos la medición final del primer periodo entre tratamientos) se calculó empleando la prueba U de Mann–Whitney. También se empleó la prueba U de Mann–Whitney para comparar el efecto del placebo frente a la MEL. El coeficiente de correlación de Spearman se utilizó para correlacionar la depresión y la ansiedad con la expresión de los

genes reloj *PER1* y *BMAL1*, los trastornos del sueño y el avance de la EP. Para todas las comparativas a dos colas, se consideró estadísticamente significativo un valor de  $p \leq 0.05$ . La magnitud del efecto de los tratamientos se convirtió a la *d* de Cohen (diferencia entre 2 medias dividida por 1 desviación estándar), donde valores  $d > 0.20$  fueron sugestivos de un pequeño efecto, los valores  $d > 0.50$  de un efecto medio y los valores  $d > 0.80$  de un efecto grande.

## Resultados

De los 150 pacientes del MDC aptos para el estudio, 122 fueron excluidos porque no respondieron a la llamada telefónica ( $n = 78$ ), por carecer de algunos criterios de inclusión ( $n = 40$ ) o por negarse a participar ( $n = 4$ ). Los 28 restantes fueron incluidos en el estudio, 14 de los cuales iniciaron tratamiento en el grupo MEL-Placebo y 14 en el grupo Placebo-MEL; no obstante, en el grupo MEL-Placebo, 2 pacientes tuvieron que abandonar el estudio antes de la segunda medición. Debido a la naturaleza de cruzamiento del estudio, la intervención se realizó en los 26 pacientes, a tratamiento con placebo y MEL, y en cruzamiento, las comparaciones se duplicaron a 52. Previo a la comparación de la MEL y el placebo, se verificó la ausencia de efecto residual, el periodo y la secuencia. El 65% de los participantes eran varones, con una mediana de edad de 55 años. No hubo diferencias entre los grupos en las variables clínicas y sociodemográficas.

### Depresión y ansiedad

A nivel basal, el 73-96% de los pacientes tenía depresión y ansiedad, respectivamente. No hubo cambios significativos tras la intervención (Tabla 1).

### Correlaciones

Las mediciones basales mostraron que la ansiedad guardaba una correlación moderada con la depresión ( $\rho = 0.442$ ;  $p = 0.027$ ), las complicaciones motoras (UPDRS 4) ( $\rho = 0.588$ ;  $p = 0.002$ ) y la calidad total de horas de sueño ( $\rho = 0.477$ ,  $p = 0.016$ ) y una baja correlación con la somnolencia nocturna ( $\rho = 0.396$ ,  $p = 0.050$ ).

Tras la intervención, en el grupo placebo, la ansiedad guardaba una correlación alta con la depresión ( $\rho = 0.740$ ,  $p = 0.004$ ); se mantuvo la correlación con la somnolencia nocturna ( $\rho = 0.634$ ,  $p = 0.020$ ) y las complicaciones motoras ( $\rho = 0.571$ ,  $p = 0.041$ ), lo cual

quedó reflejado en la alta correlación con UPDRS1 (asociada al estado mental, comportamiento y ánimo) ( $\rho = 0.746$ ,  $p = 0.003$ )

En el grupo MEL, la ansiedad ya no fue asociada a los niveles de depresión ( $\rho = 0.518$ ,  $p = 0.085$ ) sino a las complicaciones motoras ( $\rho = 0.743$ ,  $p = 0.006$ ) y la somnolencia nocturna ( $\rho = 0.908$ ,  $p = 0.0001$ ). La depresión guardó, no obstante, una relación moderada con la somnolencia y una excesiva somnolencia durante el día (cuestionario de Epworth) ( $\rho = 0.583$ ,  $p = 0.047$ ), así como una alta correlación con la somnolencia nocturna ( $\rho = 0.671$ ,  $p = 0.017$ ) y con la expresión del gen *BMAL1* ( $\rho = 0.740$ ,  $p = 0.006$ ); se debe mencionar que la expresión de los genes reloj *BMAL1* y *PER1* se vió alterada en estos pacientes<sup>3</sup>.

### Seguridad de la MEL

El 46% de los participantes, tanto de los grupos placebo como MEL, reportó somnolencia diurna, cefaleas y náuseas como efectos adversos, mientras que el resto no reportó algún síntoma.

## Discusión

La depresión y la ansiedad son dos síntomas psiquiátricos prevalentes en pacientes con EP; y según la ubicación y escala utilizada, se reportan porcentajes diferentes, que van del 20 al 90%<sup>22,23</sup>. La alta prevalencia de depresión y ansiedad hallada en nuestros pacientes, podría explicarse por las etapas de Braak de avance de la EP ya que, en la etapa 2, muestran degeneración del núcleo del rafe y del *locus coeruleus*, estructuras ricas en serotonina<sup>24</sup>.

Tras la intervención con MEL, no se observó un descenso significativo de la puntuación del BDI empleado para valorar la depresión y la ansiedad, a pesar de que la MEL tiene efectos ansiolíticos y se emplea para reducir las dosis de benzodiazepinas o eliminarlas completamente<sup>25</sup>. Cabe señalar que al administrar MEL junto con los fármacos que suelen tomar los pacientes con EP, tales como las benzodiazepinas, se observan efectos adversos mínimos o nulos<sup>26</sup>. Se han descrito diferencias en la efectividad de la MEL a la hora de reducir la ansiedad y la depresión<sup>25</sup>. Madsen et al. reportan que el uso de 25 mg de un agonista de la MEL (agomelatina) es un efectivo antidepresivo<sup>27</sup> y Shabani et al. dicen haber administrado 10 mg de MEL durante 12 semanas, 1 h antes de acostarse y haber hallado mejoras significativas en la depresión y ansiedad frente a un placebo, en

**Tabla 1.** Sujetos clasificados con depresión y ansiedad

Variable	Basal (n = 26)		Placebo (n = 26)		Melatonina (n = 26)		p	d
	n	%	n	%	n	%		
Nivel de depresión								
Mínima	7	27	7	27	6	23	*0.780 P0.477€ M0.858€	*0.077
Leve	7	27	6	23	6	23		
Moderada	5	19	10	38.5	11	42		
Severa	7	27	3	11.5	3	11.5		
Nivel de ansiedad								
Mínima	1	4	2	8	2	8	*0.302* P0.206€ M0.782€	*-0.211
Leve	3	11	3	11.5	3	11.5		
Moderada	12	46	13	50	8	31		
Grave	10	39	8	31	13	50		

\*Según los criterios de gravedad de Jurado et al.<sup>18</sup> y Robles et al.<sup>20</sup>. N = Frecuencia, % = porcentaje, Prueba U de Mann-Whitney entre Placebo y MEL, €Prueba de rangos con signo de Wilcoxon entre Placebo o MEL frente a los valores basales. MEL: melatonina.

mujeres con síndrome de ovario poliquístico<sup>28</sup>. Por otro lado, Hansen et al. y De Crescenzo et al. dicen que la MEL no afecta las alteraciones del estado de ánimo<sup>29,30</sup>.

Es posible que el horario de administración influya en los efectos descritos por el paciente: Golombek et al. administraron MEL a ratas a las 12:00 y 18:00 h y pudieron confirmar su máximo efecto ansiolítico a las 18:00 h mientras que en otro grupo administraron diazepam, que, a diferencia de la MEL, tuvo un efecto ansiolítico en ambos horarios<sup>31</sup>, lo cual podría deberse a que cuando la MEL se toma de noche y se fija a sus receptores, los deja sin respuesta durante 24 h hasta que se regeneran<sup>32</sup>. En el presente estudio, la MEL se administró en un horario similar, lo cual podría explicar su nula disminución de los niveles de estos trastornos psiquiátricos, ya que, tal y como mencionan Golombek et al., la MEL solo ejerce su efecto ansiolítico cuando se administra en horario de tarde-noche.

Respecto a las correlaciones encontradas en los pacientes en las mediciones iniciales, es común que coincidan depresión y ansiedad y que sus síntomas estén fuertemente correlacionados. No obstante, si un paciente tiene ansiedad, los síntomas depresivos suelen aparecer después y viceversa<sup>33</sup>. Además de los trastornos del sueño, estas alteraciones psiquiátricas son los factores predominantes que disminuyen la calidad de vida de los pacientes y aumentan la gravedad de los síntomas motores<sup>34-37</sup>.

Tras la intervención, se observó que aquellos pacientes que recibieron placebo tuvieron una mayor correlación entre ansiedad, depresión, complicaciones motoras y trastornos del sueño, lo cual se reflejó en

la correlación con la sección 1 del UPDRS (estado mental, comportamiento y ánimo). Aquellos que recibieron MEL ya no mostraron esta correlación entre ambos trastornos psiquiátricos. Una posible explicación para la desaparición de esta asociación podría ser la redistribución de los casos depresivos; no obstante, la menor puntuación del BDI de este grupo no fue estadísticamente significativa y hubo menos casos de síntomas de depresión grave. Aun así, el 42 y 12% de los pacientes con EP presentaron depresión moderada y grave, respectivamente, lo cual explica la relación existente entre somnolencia diurna excesiva y somnolencia nocturna<sup>34,35,37</sup>.

Por último, diferentes estudios en modelos animales y ensayos clínicos vienen a demostrar que la alteración del ciclo circadiano se asocia a los trastornos psiquiátricos; concretamente, los niveles más bajos del gen *BMAL1* se asocian a niveles más altos de depresión, tal y como se encontró en el grupo que recibió MEL<sup>38-42</sup>.

Algunas de las limitaciones de nuestro estudio fueron la falta de mediciones de marcadores periféricos del ciclo circadiano como los niveles de MEL y cortisol, la medición de la expresión de los genes reloj en diferentes momentos del día y la medición del uso de fármacos antidepressivos como variable interviniente. La propuesta a corto plazo es valorar el uso de la MEL en un diseño paralelo, durante más tiempo, con una única dosis más baja, preferentemente durante la tarde-noche, para ejercer su efecto ansiolítico y medir los marcadores periféricos y moleculares del ritmo circadiano tal y como se citó anteriormente.

## Conclusiones

Más de 3/4 de los pacientes con EP presentaron altos niveles de depresión y ansiedad. Después de 3 meses de tratamiento con MEL o placebo, siguieron reportándose indicios de ambos trastornos psiquiátricos, lo cual se asoció a complicaciones motoras y trastornos del sueño.

## Agradecimientos

A los pacientes, por su participación y cooperación.

## Contribución de los autores

Concepción y diseño: G.G. Ortiz, B.M. Torres-Mendoza y D.L.C. Delgado-Lara; apoyo administrativo: G.V. González-Enríquez; provisión de materiales del estudio o pacientes: H.A. González-Usigli y G.G. Ortiz; recopilación y organización de datos: D.L.C. Delgado-Lara y B.M. Torres-Mendoza; análisis e interpretación de los datos: E. Chavarria-Avila, B.M. Torres-Mendoza y D.L.C. Delgado-Lara; redacción del manuscrito: todos los autores; aprobación final del manuscrito: todos los autores.

## Financiamiento

Esta investigación fue financiada por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología de México (CONACYT) y el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) [número de subvención: 404104].

## Conflicto de intereses

Kurago Biotek® donó los geles de MEL y placebo. Los responsables de la financiación no tuvieron ningún papel en el diseño del estudio; en la recopilación, análisis ni interpretación de los datos; en la redacción del manuscrito, ni en la decisión de publicar los resultados.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

**Uso de inteligencia artificial para generar textos.** Los autores declaran que no han utilizado algún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

## Bibliografía

- Gökçal E, Gür VE, Selvitop R, Yildiz GB, Asil T. Motor and non-motor symptoms in Parkinson's disease: effects on quality of life. *Noro Psikiyatr Ars.* 2017;54:143.
- Poewe W, Seppi K, Tanner CM, Halliday GM, Brundin P, Volkman J, et al. Parkinson disease. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;3:17013.
- Delgado-Lara DL, González-Enríquez GV, Torres-Mendoza BM, González-Usigli H, Cárdenas-Bedoya J, Macías-Islas MA, et al. Effect of melatonin administration on the PER1 and BMAL1 clock genes in patients with Parkinson's disease. *Biomed Pharmacother.* 2020;129:110485.
- Gros P, Videnovic A. Overview of sleep and circadian rhythm disorders in parkinson disease. *Clin Geriatr Med.* 2020;36:119-30.
- Jiang SM, Yuan YS, Tong Q, Zhang L, Xu QR, Ding J, et al. The association between clinically relevant anxiety and other non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Neurol Sci.* 2015;36:2105-9.
- Rodríguez-Violante M, De Saráchaga AJ, Cervantes-Arriaga A, Davila-Avila NM, Carreón-Bautista E, Estrada-Bellmann I, et al. Premotor symptoms and the risk of Parkinson's disease: a case-control study in Mexican population. *Clin Neurol Neurosurg.* 2017;160:46-9.
- Rodríguez-Violante M, Cervantes-Arriaga A, Villar-Velarde A, Corona T. Prevalence of non-motor dysfunction among Parkinson's disease patients from a tertiary referral center in Mexico City. *Clin Neurol Neurosurg.* 2010;112:883-5.
- Mills KA, Greene MC, Dezube R, Goodson C, Karmarkar T, Pontone GM. Efficacy and tolerability of antidepressants in Parkinson's disease: a systematic review and network meta-analysis. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2018;33:642.
- Medina J, García de León M. Efectos secundarios de los antidepresivos. *Vigilia-Sueño.* 2004;16:48-57.
- Sánchez-López AL, Ortiz GG, Pacheco-Moises FP, Mireles-Ramírez MA, Bitzer-Quintero OK, Delgado-Lara DL, et al. Efficacy of melatonin on serum pro-inflammatory cytokines and oxidative stress markers in relapsing remitting multiple sclerosis. *Arch Med Res.* 2018;49:391-8.
- Ortiz GG, Morales-Sánchez EW, Pacheco-Moisés FP, Jiménez-Gil FJ, Macías-Islas MA, Mireles-Ramírez MA, et al. Effect of melatonin administration on cyclooxygenase-2 activity, serum levels of nitric oxide metabolites, lipoperoxides and glutathione peroxidase activity in patients with Parkinson's disease. *Gac Med Mex.* 2017;153(Supl 2):S72-81.
- Tamtaji OR, Reiter RJ, Alipoor R, Dadgostar E, Kouchaki E, Asemi Z. Melatonin and parkinson disease: current status and future perspectives for molecular mechanisms. *Cell Mol Neurobiol.* 2020;40:15-23.
- Mack JM, Schamne MG, Sampaio TB, Pértile RA, Fernandes PA, Markus RP, et al. Melatonergic system in Parkinson's disease: from neuroprotection to the management of motor and nonmotor symptoms. *Oxid Med Cell Longev.* 2016;2016:3472032.
- Kakhaki RD, Ostadmohammadi V, Kouchaki E, Aghadavod E, Bahmani F, Tamtaji OR, et al. Melatonin supplementation and the effects on clinical and metabolic status in Parkinson's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Neurol Neurosurg.* 2020;195:105878.
- Breen DP, Vuono R, Nawarathna U, Fisher K. Sleep and circadian rhythm regulation in early parkinson disease. *JAMA Neurol.* 2014;71:589-95.
- Cai Y, Liu S, Sothorn RB, Xu S, Chan P. Expression of clock genes Per1 and Bmal1 in total leukocytes in health and Parkinson's disease. *Eur J Neurol.* 2010;17:550-4.
- Ortiz G, Morales-Sanchez E, Pacheco-Moisés F, Jiménez-Gil F, Macías-Islas M, Mireles-Ramírez M, et al. Efecto de la administración de melatonina sobre la actividad de la ciclooxygenasa-2, la concentración sérica de metabolitos del óxido nítrico, los lipoperoxidos y la actividad de la glutatión peroxidasa en pacientes con enfermedad de Parkinson. *Gac Med Mex.* 2017;153:72-81.
- Jurado S, Villegas ME, Méndez L, Rodríguez F, Loperena V, Varela R. La estandarización del inventario de depresión de beck para los residentes de la ciudad de México. *Salud Ment.* 1998;21:26-31.

19. Padrós Blázquez F, Montoya Pérez KS, Bravo Calderón MA, Martínez Medina MP. Propiedades psicométricas del inventario de ansiedad de beck (BAI, Beck Anxiety Inventory) en población general de México. *Ansiedad Estrés*. 2020;26:181-7.
20. Robles R, Varela R, Jurado S, Páez F. Versión mexicana del inventario de ansiedad de Beck: propiedades psicométricas. *Rev Mex Psicol*. 2001;18:211-8.
21. Cervantes-Arriaga A, Rodríguez-Violante M, Bazán-Rodríguez L, De La Cruz-Landero A, Camacho-Ordóñez A, González-Latapi P, et al. Adherencia y percepción del tratamiento antiparkinsoniano en pacientes mexicanos con enfermedad de Parkinson. *Rev Mex Neurocienc*. 2014;15:11-7.
22. Ortiz GG, González-Usigli H, Pacheco-Moisés FP, Velázquez-Brizuela IE, Sánchez-López AL, González-Renovato ED, et al. Diferencias de género en pacientes con depresión y ansiedad con enfermedad de Parkinson. *Arch Neurociencias*. 2020;25:51-60.
23. Sudeshna R, Agarwal P. Depression and anxiety in parkinson disease. *Clin Geriatr Med*. 2020;36:93-104.
24. Morales-Briceño H, Cervantes-Arriaga A, Rodríguez-Violante M. Progresión premotor de la enfermedad de Parkinson. *Gac Med Mex*. 2011;147:22-32.
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;267:163-71.
26. Srinivasan V, Brzezinski A, Pandi-Perumal SR, Spence DW, Cardinali DP, Brown GM. Melatonin agonists in primary insomnia and depression-associated insomnia: are they superior to sedative-hypnotics? *Prog Neuro Psychopharmacol Biol Psychiatry*. 2011;35:913-23.
27. Madsen MT, Isbrand A, Andersen UO, Andersen LJ, Taskiran M, Simonsen E, et al. The effect of Melatonin on depressive symptoms, anxiety, circadian and sleep disturbances in patients after acute coronary syndrome (MEDACIS): Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2017;18:81.
28. Shabani A, Foroozanfard F, Kavossian E, Aghadavod E, Ostadmohammadi V, Reiter RJ, et al. Effects of melatonin administration on mental health parameters, metabolic and genetic profiles in women with polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Affect Disord*. 2019;250:51-6.
29. Hansen MV, Andersen LT, Madsen MT, Hageman I, Rasmussen LS, Bokmand S, et al. Effect of melatonin on depressive symptoms and anxiety in patients undergoing breast cancer surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Breast Cancer Res Treat*. 2014;145:683-95.
30. De Crescenzo F, Lennox A, Gibson JC, Cordey JH, Stockton S, Cowen PJ, et al. Melatonin as a treatment for mood disorders: a systematic review. *Acta Psychiatr Scand*. 2017;136:549-58.
31. Golombek DA, Martini M, Cardinali DP. Melatonin as an anxiolytic in rats: time dependence and interaction with the central GABAergic system. *Eur J Pharmacol*. 1993;237:231-6.
32. Chen HJ, Brainard GC 3<sup>rd</sup>, Reiter RJ. Melatonin given in the morning prevents the suppressive action on the reproductive system of melatonin given in late afternoon. *Neuroendocrinology*. 1980;31:129-32.
33. Jacobson NC, Newman MG. Anxiety and depression as bidirectional risk factors for one another: a meta-analysis of longitudinal studies. *Psychol Bull*. 2017;143:1155-200.
34. Suzuki K, Miyamoto M, Miyamoto T, Okuma Y, Hattori N, Kamei S, et al. Correlation between depressive symptoms and nocturnal disturbances in Japanese patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2009;15:15-9.
35. Gould CE, Spira AP, Liou-Johnson V, Cassidy-Eagle E, Kawai M, Mashal N, et al. Association of anxiety symptom clusters with sleep quality and daytime sleepiness. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. 2018;73:413-20.
36. Kelly MJ, Lawton MA, Baig F, Ruffmann C, Barber TR, Lo C, et al. Predictors of motor complications in early Parkinson's disease: A prospective cohort study. *Mov Disord*. 2019;34:1174-83.
37. Hinkle JT, Perepezko K, Gonzalez LL, Mills KA, Pontone GM. Apathy and anxiety in de novo Parkinson's disease predict the severity of motor complications. *Mov Disord Clin Pract*. 2020;8:76-84.
38. Sato F, Kohsaka A, Takahashi K, Otao S, Kitada Y, Iwasaki Y, et al. Smad3 and Bmal1 regulate p21 and S100A4 expression in myocardial stromal fibroblasts via TNF- $\alpha$ . *Histochem Cell Biol*. 2017;148:617-24.
39. Haque SN, Booreddy SR, Welsh DK. Effects of BMAL1 manipulation on the Brain's master circadian clock and behavior. *Yale J Biol Med*. 2019;92:251-8.
40. Qiu P, Jiang J, Liu Z, Cai Y, Huang T, Wang Y, et al. BMAL1 knockout macaque monkeys display reduced sleep and psychiatric disorders. *Natl Sci Rev*. 2019;6:87-100.
41. Faltraco F, Palm D, Coogan A, Simon F, Tucha O, Thome J. Molecular link between circadian rhythmicity and mood disorders. *Curr Med Chem*. 2021;28:5692-709.
42. Von Schantz M, Leocadio-Miguel MA, McCarthy MJ, Papiol S, Landgraf D. Genomic perspectives on the circadian clock hypothesis of psychiatric disorders. *Adv Genet*. 2021;107:153-91.