

Tianeptina: propiedades farmacológicas diferenciales y propuestas clínicas en neurología

Cecilio Álamo¹, Pilar García-García^{1,2} y Cristina Zaragozá¹

Resumen

Desde la década de 1950 contamos con antidepresivos que, a través de mecanismos monoaminérgicos, han abordado el tratamiento de la depresión. La tianeptina es un antidepresivo con un mecanismo de acción diferencial que, además de contribuir a clarificar aspectos fisiopatológicos de la depresión, presenta propiedades antidepresivas y ansiolíticas que pueden ser de utilidad en pacientes con depresión comórbida con diversos procesos neurológicos. Existe experiencia clínica de la eficacia antidepresiva y buena tolerabilidad de la tianeptina en pacientes con cefaleas, epilépticos, con deterioro cognitivo y parkinsonianos, así como en ancianos y en alcohólicos. Este espectro clínico podría basarse en su papel como modulador glutamatérgico y en sus propiedades neurotróficas y neuroprotectoras que confieren a la tianeptina propiedades procognitivas, permitiendo abordar la depresión desde un punto de vista diferencial al del resto de antidepresivos.

Palabras clave: Tianeptina. Depresión. Glutamatérgico. Neuroprotección. Cognición.

Abstract

Since the 50's of the 20th century we have anti-depressants that via monoaminergic mechanisms have addressed the treatment of depression. Tianeptine is an antidepressant with a differential mechanism of action which, in addition to clarify physiopathological aspects of depression, that have antidepressant and anxiolytic properties that may be useful in patients with comorbid depression with various neurological processes. There is clinical experience of antidepressant efficacy and good tolerability with tianeptine in patients with headaches, epilepsy, cognitive impairment and parkinsonism, as well as in the elderly and in alcoholics. This clinical spectrum could be based on his role as glutamatergic modulator and neurotrophic and neuroprotective properties that give tianeptine procognitive properties and permit to treat depression from a differential point of view of the rest of antidepressants. (Kranion. 2017;12:53-7)

Corresponding author: Cecilio Álamo, cecilioalamo@hotmail.com; cecilio.alamo@uah.es

Key words: Tianeptine. Depression. Glutamatergic. Neuroprotection. Cognition.

INTRODUCCIÓN

Desde finales de la década de 1950 contamos con fármacos antidepresivos tricíclicos (ADT) e inhibidores de la monoaminoxidasa que abrieron la

era monoaminérgica de la depresión¹. La tianeptina, de reciente introducción en España, aunque comercializada en Europa desde la década de 1980, se comporta como el más atípico de los antidepresivos por su mecanismo de acción diferencial como

¹Departamento de Ciencias Biomédicas
Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud
Universidad de Alcalá de Henares
Madrid

²Departamento Científico
Exeltis Healthcare

Dirección para correspondencia:

Cecilio Álamo
Departamento de Ciencias Biomédicas
Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud
Universidad de Alcalá de Henares
Madrid
E-mail: cecilio.alamo@hotmail.es
cecilio.alamo@uah.es

modulador glutamatérgico, lo que le dota de un efecto ansiolítico adicional, no sedativo, de un efecto procognitivo y de eficacia en los síntomas somáticos de la depresión², presentando una buena tolerabilidad general y en particular en pacientes con enfermedad neurológica comórbida.

ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS

La tianeptina se absorbe bien a nivel digestivo y tiene una alta biodisponibilidad. No sufre el metabolismo de primer paso hepático y no interfiere con las isoenzimas del citocromo P-450, por lo que tiene un bajo potencial de interacciones, hecho de gran interés en pacientes polimedicados. Su vida media es de aproximadamente 2,5 h, por lo que se administra en tres tomas de 12,5 mg al día (37,5 mg/día). La presencia de un metabolito activo, aumentado en el anciano, permite solo dos tomas diarias³.

ASPECTOS FARMACODINÁMICOS

La tianeptina presenta unas características farmacodinámicas que la dotan de un perfil receptorial⁴ y de transducción^{5,6} totalmente diferencial al de otros antidepresivos.

Es un antidepresivo no monoaminérgico

La tianeptina carece de afinidad por receptores de monoaminas (serotonina [5-HT], noradrenalina o dopamina [DA]) y no inhibe la recaptación de estas ni su metabolización por la MAO-A y la MAO-B⁷. Carece de afinidad por receptores no monoaminérgicos, como los glutamatérgicos, R-NMDA, R-AMPA, kainato, benzodiazepínicos y GABA-B^{4,8}, a lo que debe su buena tolerabilidad y seguridad⁹.

Aunque inicialmente se pensó que la tianeptina podía aumentar la recaptación de 5-HT¹⁰, actualmente se sabe que no altera sus niveles¹¹, ni las descargas de las neuronas 5-HT del rafe. La tianeptina es, por tanto, un antidepresivo no serotoninérgico⁶, lo que podría explicar su eficacia y tolerabilidad diferencial con los ISRS en pacientes con pobre respuesta a estos¹², en la depresión de los parkinsonianos¹³ –ya que los ISRS pueden empeorar los síntomas motores– y en pacientes con disfunción sexual^{14,15}.

No inhibe la recaptación, pero aumenta la liberación de dopamina

La tianeptina aumenta la tasa de DA en el núcleo *accumbens*⁷, en concordancia con su efecto antianhedónico, y en la corteza prefrontal,

relacionable con una mejora cognitiva, emotiva y afectiva. Carece de afinidad por el transportador de DA¹⁶, por lo que el aumento de DA podría deberse a su afinidad por receptores opioides Mu¹⁷.

Es un peculiar agonista de receptores opioides Mu

La tianeptina estimula los receptores opioides Mu con una potencia seis veces menor que la de la morfina. La unión de la tianeptina a este receptor es muy peculiar, ya que no se acompaña de tolerancia ni de dependencia física. Experimentalmente, la tianeptina no modifica la analgesia morfinica, pero reduce su tolerancia, suprime el síndrome de abstinencia y antagoniza la depresión respiratoria inducida por la morfina, por lo que se comportaría como un inhibidor de la tolerancia y dependencia morfinica¹⁸. Estos datos indican que la tianeptina es un agonista Mu similar a los opioides convencionales, pero pone en marcha mecanismos de transducción diferentes. Estas propiedades han estimulado el diseño de analgésicos que no provoquen la dependencia y tolerancia características de los opioides clásicos^{17,19}.

MECANISMOS DE NEUROPROTECCIÓN Y EFECTO ANTIDEPRESIVO

El estrés continuado provoca daños neuronales funcionales y degenerativos, como alteraciones dendríticas, pérdida de la neuroplasticidad, así como lesiones gliales, que se relacionan con la depresión^{5,6}. Algunos antidepresivos son neuroprotectores²⁰, pero la tianeptina es el antidepresivo más documentado en este aspecto. Mejora la neuroplasticidad y la regeneración neuronal en la capa granular del giro dentado y del hipocampo, mejora las terminaciones dendríticas y axonales, y recupera el trabajo global de las redes neuronales hipocampales y la función glial²¹. Además, tiene un efecto citoprotector frente a las citocinas implicadas en la depresión²².

Al menos tres elementos relacionados con el estrés y la depresión son modulados por la tianeptina: mecanismos glutamatérgicos, neurotrofinas y corticosteroides, lo que estaría relacionado con sus efectos neuroprotectores, antidepresivos y ansiolíticos.

La tianeptina y los mecanismos glutamatérgicos

La tianeptina, pese a no tener afinidad directa sobre receptores NMDA ni AMPA, tiene la capacidad de «modular» la neurotransmisión glutamatérgica alterada por el estrés.

A diferencia de la fluoxetina, normaliza el exceso de glutamato liberado por el estrés, regulando al alza los transportadores gliales de aminoácidos excitatorios, por lo que aumenta la recaptación de glutamato²³.

Al actuar como un antagonista del *locus*-B de la glicina, frena la entrada iónica (sodio y calcio) a través del canal R-NMDA, ya que la glicina es un modulador alostérico indispensable para la función del R-NMDA²⁴.

Potencia la función del receptor AMPA al facilitar la fosforilación de su subunidad GLuA1²⁵, lo que permite que el R-AMPA no se desensibilice²⁶ y mantenga su respuesta antidepresiva⁸ y neuroprotectora²⁷. Además, la tianeptina aumenta el número de receptores AMPA en la membrana²⁸. El antagonismo del R-AMPA inhibe la actividad de tianeptina, lo que indica su importancia²⁴.

Contrarresta el déficit de neurotrofinas inducido por el estrés

La tianeptina incrementa la fosforilación del *cAMP response element binding protein* (CREB), por lo que aumenta la expresión del BDNF disminuido por el estrés en el hipocampo²⁹ y la corteza prefrontal³⁰, a la vez que mejora la plasticidad sináptica en la amígdala²³. En un modelo de depresión por lipopolisacáridos neuroinflamatorios³¹ y en otro de fibromialgia provocada por frío intermitente, la tianeptina mostró un potente efecto neuroprotector aumentando el BDNF, a la vez que antagonizó la hiperalgesia, lo que sugiere su posible eficacia en la fibromialgia y en los síntomas somáticos de la depresión, especialmente el dolor³².

La tianeptina y el eje hipotálamo-hipófiso-adrenal

La hiperfunción del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal (HHA) en la depresión se ha relacionado con alteraciones funcionales de la corteza prefrontal y del hipocampo. La tianeptina atenúa la hiperactividad del eje HHA al disminuir la actividad de las neuronas productoras de factor liberador de corticotropina y la liberación de ACTH y de corticosterona inducidos por el estrés, corrigiendo las alteraciones neuronales secundarias observadas en el hipocampo y la corteza prefrontal³³.

Tianeptina, función mitocondrial y depresión

Los mecanismos comentados que relacionan efecto antidepresivo y neuroprotección podrían tener un elemento básico de unión centrado en la función mitocondrial. En la depresión se han

observado cambios importantes en la morfología, el ADN, el ARNm y la respiración mitocondrial³⁴. La tianeptina normaliza algunas de estas alteraciones en la amígdala, la corteza prefrontal y el hipocampo, como la actividad del complejo I³⁵ y la de los complejos II y III de la cadena respiratoria mitocondrial, junto con la disminución de creatinina³⁰ y el aumento de la expresión de la enzima succinato deshidrogenasa (marcador principal de la producción de ATP en la cadena respiratoria). Estos efectos se asocian con su acción antidepresiva y ansiolítica experimental³⁶.

EFEECTO PROCOGNITIVO

El déficit cognitivo que afecta a la atención, memoria y resolución de problemas es muy frecuente en los pacientes con depresión y bien reproducible en modelos experimentales por estrés. La alteración del eje HHA provoca la pérdida de volumen del hipocampo y cambios en la amígdala, relacionados con la disfunción cognitiva. El efecto procognitivo de tianeptina⁶ podría deberse a una restauración de la plasticidad funcional de las redes del hipocampo³⁷ que, al mejorar la función del eje HHA, invierte los efectos inhibitorios del estrés a nivel de la corteza prefrontal³⁸. En ancianos deprimidos con deterioro cognitivo la tianeptina ha mejorado la cognición (praxis dinámica, memoria visuoespacial y organización del lenguaje)³⁹. En el estudio CAMPION, comparativo con escitalopram, llevado a cabo en ancianos con depresión y daño cognitivo objetivo, ambos antidepresivos mejoraron la cognición, el razonamiento y la memoria retardada, pero el efecto de la tianeptina en la memoria verbal inmediata y la comisión de errores fue mayor⁴⁰.

LA TIANEPTINA EN LA DEPRESIÓN CON COMORBILIDAD NEUROLÓGICA

La eficacia antidepresiva de la tianeptina es superior a la del placebo y comparable a la de los ADT e ISRS, pero con un perfil de seguridad y tolerabilidad diferencial⁴¹. Además, la tianeptina tiene propiedades ansiolíticas, mejora la sintomatología somática y es eficaz en ancianos deprimidos^{42,43} y con trastorno cognitivo^{39,40,44}. La tianeptina fue eficaz en pacientes epilépticos con depresión tratados hasta con cuatro antiepilépticos y no aumentó el número de crisis, por lo que se sugiere su uso como agente de primera elección⁴⁵.

La eficacia general de los antidepresivos en pacientes con enfermedad de Parkinson es cuestionada⁴⁶. Además, los ISRS pueden agravar la sintomatología motora. Sin embargo, en estos pacientes, la tianeptina mostró eficacia antidepresiva,

mejoró la ansiedad, la sintomatología somatomorfa y la calidad de vida, y además fue bien tolerada, por lo que se recomienda su empleo en la depresión comórbida con enfermedad de Parkinson¹³.

Se ha observado también que tianeptina disminuye la gravedad y frecuencia de cefalea en pacientes con depresión comórbida⁴⁷.

TOLERABILIDAD, SEGURIDAD E INTERACCIONES

La tianeptina muestra una buena tolerabilidad general, no afecta al estado de alerta, el sistema colinérgico (estreñimiento, sequedad de boca), el peso corporal⁴² ni la libido^{14,15}, y tiene un perfil cardiovascular favorable. Se han descrito casos aislados de abuso de tianeptina en pacientes polidrogodependientes.

Al no inhibir las isoenzimas del CYP-450, tiene un bajo potencial de interacciones, lo que la convierte en un antidepresivo de elección en pacientes polimedicados. Su tolerabilidad en pacientes depresivos con enfermedad neurológica comórbida (cefaleas, epilepsia, enfermedad de Parkinson, otras) es destacable, por lo que se ha incluido entre los antidepresivos que pueden emplearse como agentes de primera línea de tratamiento en la *Guía de buena práctica clínica en geriatría para el tratamiento de la depresión en las personas mayores* de la Sociedad Española de Geriatría y Gerontología⁴⁸.

CONCLUSIONES

La tianeptina es un antidepresivo con un perfil farmacológico diferencial que ha desafiado y puesto en cuestión la hipótesis monoaminérgica clásica de la depresión. La tianeptina aborda esta enfermedad a través de mecanismos que contemplan la neuroprotección como un elemento fundamental en la depresión y que son compartidos por procesos comórbidos neurológicos. Parece evidente que la tianeptina, al controlar y frenar mecanismos desencadenados por el estrés (glutamato, corticosteroides, factores neurotróficos, etc.), es eficaz en la depresión, la ansiedad, los trastornos somáticos y el déficit neurocognitivo. Su buena tolerabilidad general y en particular en la enfermedad neurológica comórbida, así como en el anciano, hace que constituya una herramienta farmacológica de interés en el campo de la depresión en general y, en particular, en los pacientes neurológicos.

BIBLIOGRAFÍA

- López-Muñoz F, Álamo C. Neurobiology of monoaminergic neurotransmission and antidepressants. En: Melatonin and melatonergic drugs in clinical practice. Springer India. 2014. p. 321-41.

- Wagstaff AJ, Ormrod D, Spencer CM. Tianeptine: a review of its use in depressive disorders. *CNS Drugs*. 2001;15(3):231-59.
- Demotes-Mainard F, Galley P, Manciet G, Vinson G, Salvadori C. Pharmacokinetics of the antidepressant tianeptine at steady state in the elderly. *J Clin Pharmacol*. 1991;31(2):174-8.
- Kato G, Weitsch AF. Neurochemical profile of tianeptine, a new antidepressant drug. *Clin Neuropharmacol*. 1988;11(Suppl 2):S43-S50.
- MacQueen GM, Campbell S, McEwen BS, et al. Course of illness, hippocampal function, and hippocampal volume in major depression. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(3):1387-92.
- McEwen BS, Chattarji S, Diamond DM, et al. The neurobiological properties of Tianeptine (Stablon): from monoamine hypothesis to glutamatergic modulation. *Mol Psychiatry*. 2010;15(3):237-49.
- Invernizzi R, Pozzi L, Garattini S, Samanin R. Tianeptine increases the extracellular concentrations of dopamine in the nucleus accumbens by a serotonin-independent mechanism. *Neuropharmacology*. 1992;31(3):221-7.
- Svenningsson P, Bateup H, Qi H, et al. Involvement of AMPA receptor phosphorylation in antidepressant actions with special reference to tianeptine. *Eur J Neurosci*. 2007;26(12):3509-17.
- Álamo C, López-Muñoz F, García-García P. Influencia de los antidepresivos en la salud física del paciente deprimido. En: *Salud física en el paciente con depresión*. Ed. Fundación Española de Psiquiatría y Salud Mental. 2012;7:281-365.
- Moccaer E, Rettori MC, Kamoun A. Pharmacological antidepressive effects and tianeptine-induced 5-HT uptake increase. *Clin Neuropharmacol*. 1988;11 Suppl 2:S32-S42.
- Malagie I, Deslandes A, Gardier AM. Effects of acute and chronic tianeptine administration on serotonin outflow in rats: comparison with paroxetine by using in vivo microdialysis. *Eur J Pharmacol*. 2000;403(1-2):55-65.
- Woo YS, Bahk WM, Jeong JH, et al. Tianeptine combination for partial or non-response to selective serotonin re-uptake inhibitor monotherapy. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2013;67(4):219-27.
- Levin OS. Coaxil (tianeptine) in the treatment of depression in Parkinson's disease. *Neurosci Behav Physiol*. 2007;37(4):419-24.
- EIshafey H, Attaya A, el-Magd SA, Hassanein A, Fathy A, Shamloul R. Tianeptine can be effective in men with depression and erectile dysfunction. *J Sex Med*. 2006;3(5):910-7.
- Atmaca M, Kuloglu M, Tezcan E, Buyukbayram A. Switching to tianeptine in patients with antidepressant-induced sexual dysfunction. *Hum Psychopharmacol*. 2003;18(4):277-80.
- Vaugeois JM, Corera AT, Deslandes A, Costentin J. Although chemically related to amineptine, the antidepressant tianeptine is not a dopamine uptake inhibitor. *Pharmacol Biochem Behav*. 1999;63(2):285-90.
- Gassaway MM, Rives ML, Kruegel AC, Javitch JA, Sames D. The atypical antidepressant and neurorestorative agent tianeptine is a μ -opioid receptor agonist. *Transl Psychiatry*. 2014;4:e411.
- Chu CC, Shieh JP, Shui HA, et al. Tianeptine reduces morphine antinociceptive tolerance and physical dependence. *Behav Pharmacol*. 2010;21(5-6):523-9.
- Samuels BA, Nautiyal KM, Kruegel AC, et al. Behavioral effects of the antidepressant tianeptine require the μ -opioid receptor. *Neuropsychopharmacology*. 2017;42(10):2052-63.
- Álamo C, López-Muñoz F, García-García P. Agomelatine: a neuroprotective agent with clinical utility beyond depression and anxiety. En: Srinivasan V, Gobbi G, Shillcutt SD, Suzen S, eds. *Melatonin: therapeutic value and neuroprotection*. Boca Raton, EE.UU.: CRC Press Taylor & Francis Group; 2014. p. 309-24.
- Lucassen PJ, Fuchs E, Czeh B. Antidepressant treatment with tianeptine reduces apoptosis in the hippocampal dentate gyrus and temporal cortex. *Biol Psychiatry*. 2004;55(8):789-96.
- Plaisant F, Dommergues MA, Spedding M, et al. Neuroprotective properties of tianeptine: interactions with cytokines. *Neuropharmacology*. 2003;44(6):801-9.
- Reagan LP, Rosell DR, Wood GE, et al. Chronic restraint stress up-regulates GLT-1 mRNA and protein expression in the rat hippocampus: reversal by tianeptine. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(7):2179-84.
- Wlaz P, Kasparek R, Wlaz A, et al. NMDA and AMPA receptors are involved in the antidepressant-like activity of tianeptine in the forced swim test in mice. *Pharmacol Rep*. 2011;63(6):1526-32.
- Roche KW, O'Brien RJ, Mammen AL, Bernhardt J, Huganir RL. Characterization of multiple phosphorylation sites on the AMPA receptor GluR1 subunit. *Neuron*. 1996;16(6):1179-88.
- Barkóczi B, Juhász G, Averkin RG, et al. GluA1 phosphorylation alters evoked firing pattern in vivo. *Neural Plast*. 2012;2012:286215.
- Zhang H, Etherington LA, Hafner AS, et al. Regulation of AMPA receptor surface trafficking and synaptic plasticity by a cognitive enhancer and antidepressant molecule. *Mol Psychiatry*. 2013;18(4):471-84.
- Szegedi V, Juhasz G, Zhang X, et al. Tianeptine potentiates AMPA receptors by activating CaMKII and PKA via the p38, p42/44 MAPK and JNK pathways. *Neurochem Int*. 2011;59(8):1109-22.
- Alfonso J, Frick LR, Silberman DM, Palumbo ML, Genaro AM, Frasch AC. Regulation of hippocampal gene expression is conserved in two species subjected to different stressors and antidepressant treatments. *Biol Psychiatry*. 2006;59(3):244-51.
- Della FP, Abelaira HM, Réus GZ, et al. Treatment with tianeptine induces antidepressant-like effects and alters the neurotrophin levels, mitochondrial respiratory chain and cycle Krebs enzymes in the brain of maternally deprived adult rats. *Metab Brain Dis*. 2013;28(1):93-105.
- Nowacka MM, PaulSamojedny M, Bielecka AM, Obuchowicz E. Chronic social instability stress enhances vulnerability of BDNF response to LPS in the limbic structures of female rats: a protective role of antidepressants. *Neurosci Res*. 2014;88:74-83.

32. Lee H, IM J, Won H, et al. Effects of tianeptine on symptoms of fibromyalgia via BDNF signaling in a fibromyalgia animal model. *Korean J Physiol Pharmacol*. 2017;21(4):361-70.
33. Kuipers SD, Trentani A, van der Zee EA, den Boer JA. Chronic stress-induced changes in the rat brain: role of sex differences and effects of long-term tianeptine treatment. *Neuropharmacology*. 2013;75:426-36.
34. Wallace DC, Fan W. Energetics, epigenetics, mitochondrial genetics. *Mitochondrion*. 2010;10(1):12-31.
35. Hroudová J, Fišar Z. In vitro inhibition of mitochondrial respiratory rate by antidepressants. *Toxicol Lett*. 2012;213(3):345-52.
36. Trofimova L, LovatM, Groznaya A, et al. Behavioral impact of the regulation of the brain 2-oxoglutarate dehydrogenase complex by synthetic phosphonate analog of 2-oxoglutarate: implications into the role of the complex in neurodegenerative diseases. *Int J Alzheimers Dis*. 2010;2010:749061.
37. Shakesby AC, Anwyl R, Rowan MJ. Overcoming the effects of stress on synaptic plasticity in the intact hippocampus: rapid actions of serotonergic and antidepressant agents. *J Neurosci*. 2002;22(9):3638-44.
38. Vouimba RM, Munoz C, Diamond DM. Differential effects of predator stress and the antidepressant tianeptine on physiological plasticity in the hippocampus and basolateral amygdala. *Stress*. 2006;9(1):29-40.
39. Karpukhin IB. Use of Coaxil (tianeptine) in elderly patients with combined mild cognitive and depressive-anxiety disorders. *Neurosci Behav Physiol*. 2009;39(1):53-6.
40. Jeon HJ, Woo J, Lee S, et al. Improvement in subjective and objective neurocognitive functions in patients with major depressive disorder. A 12-week, multicenter, randomized trial of tianeptine versus escitalopram, the CAMPION Study. *J Clin Psychopharmacol*. 2014;34(2):218-25.
41. Olié JP, Baylé F, Kasper S. A meta-analysis of randomized controlled trials of tianeptine versus SSRI in the short-term treatment of depression. *Encephale*. 2003;29(4 Pt 1):322-8.
42. Saiz-Ruiz J, Montes JM, Alvarez E, et al. Tianeptine therapy for depression in the elderly. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1998;22(2):319-29.
43. Brion S, Audrain S, De Bodinat C. Major depressive episodes in subjects over 70 years of age. Efficacy and acceptability of tianeptine vs mianserin. *Presse Med*. 1996;25(9):461-8.
44. Yoo I, Woo J, Lee S, et al. Influence of anxiety symptoms on improvement of neurocognitive functions in patients with major depressive disorder: a 12-week, multicenter, randomized trial of tianeptine versus escitalopram, the CAMPION study. *J Affect Disord*. 2015;185:24-30.
45. Moon J, Jung K, Shin J, et al. Safety of tianeptine use in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2014;34:116-9.
46. Weintraub D, Morales KH, Moberg PJ, et al. Antidepressant studies in Parkinson's disease: a review and meta-analysis. *Mov Disord*. 2005;20(9):1161-9.
47. Vorob'eva OV, Shavlovskaja OA. [Coaxil treatment of primary headaches comorbid with depression]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2005;105(1):56-60.
48. Gil-Gregorio P, Álamo C. Guía de buena práctica clínica en geriatría. *Insomnio*. Ed. Sociedad Española de Geriatría y Gerontología; 2015.