Rev Mex Neuroci ahora en **CONACyT**

Noviembre-Diciembre
Volumen 17, Año 2016 Número 6

Revista Mexicana de Neurociencia

Publicación oficial de la Academia Mexicana de Neurología A.C.

Órgano Oficial de Difusión de la AMN

Academia Mexicana de Neurología, A.C.

www.revmexneuroci.com / ISSN 1665-5044

Revista Mexicana de Neurociencia 2016; 17(6): 97-105

Revisión

Rafael J Salin-Pascual [1]

[1] *Departamento de psiquiatría y salud mental, Facultad de medicina, Universidad Nacional Autónoma de México*

Nuevas estrategias farmacológicas para el manejo del insomnio: Suvorexant, un antagonistas de los receptores a orexinas

New pharmacological strategies for the management of insomnia : Suvorexant, one receptor antagonists orexin

Resumen

Las estrategias farmacológicas del manejo del insomnio se han centrado en dos tipos de medicamentos: aquellos que aumentan la inhibición del sistema GABA-A, como son los barbitúricos, benzodiacepinas e incluso el alcohol, y aquellos que promueven la interrupción de la señal de alerta de las neuronas histaminérgicas del hipotálamo posterior. A finales del siglo XX se descubrió el sistema de neuropéptidos llamados orexinas o hipocretinas, que corresponden a un par de proteínas cuyas neuronas se localizan de manera predominante en el hipotálamo lateral. Dos años después de que fueron descritos se reportó que en el modelo de narcolepsia de perro doberman, con un patrón hereditario autosómico dominante, existe una mutación del receptor OREX-2. La narcolepsia está caracterizada por ataques de sueño de breve duración, atonía muscular súbita vinculada a aspectos emocionales, alucinaciones hipnagógicas e hipnapómpicas y parálisis de sueño. Una serie de agentes antagonistas de los receptores a orexina se ha probado como hipnóticos. Los antagonistas que se unen a uno solo de los receptores a orexinas se llaman SORAs (single orexin receptor antagonist) y los que actúan sobre los dos subtipos de receptores DORAs (dual orexin receptor antagonist). Hasta hoy se han desarrollado cuatro DORAs: suorexant, filorexant, SB-649,898 y almorexant. En la presenta revisión se exponen los posibles beneficios y riesgos de este tipo de suvorexant, que ha sido aprobado como un hipnótico en Estados Unidos y Japón.

Palabras clave

Benzodiacepinas, insomnio, orexinas, suvorexant

Abstract

The pharmacological management strategies for insomnia have focused on two types of drugs: those that increase the inhibition of GABA-A system, such as barbiturates, benzodiazepines and even alcohol, and those promoting signal interruption of histaminergic neurons of the posterior hypothalamus, that are tonic wakefulness related. In the late twentieth century a system of neuropeptides orexin or hypocretin, that corresponding to a pair of proteins whose neurons are located predominantly in the lateral hypothalamus was discovered. Two years later, it was reported that in a natural model of narcolepsy Doberman dog with an autosomal dominate pattern, that there is a mutation of OREX-2 receptor. Narcolepsy is characterized by sleep attacks of short duration, sudden muscle weakness linked to emotional aspects (cataplexy), hypnagogic and hypnopompic hallucinations and paralysis sleep. A series of antagonists of orexin receptors has been tested as hypnotics. Antagonists that bind to one of the two orexin receptors are called SORAs (single orexin receptor antagonist), while there are some that acting on the two receptor subtypes, DORAs (dual orexin receptor antagonist). Until today there have been four DORAs: suvorexant, filorexant, SB-649.898 and almorexant. In the present review the potential benefits and risks of this type of suvorexant, which was recently approved as a hypnotic exposed in the United States and Japan.

Keywords

Benzodiazepines, insomnia, orexins, suvorexant

Correspondencia:
Dr. Rafael J Salin-Pascua.
Departamento de psiquiatría y salud mental, Facultad de medicina, Universidad Nacional Autónoma de México

Introducción

En la última clasificación de las alteraciones del dormir (International Classification of Sleep Disorders, 2014), en lo referente a la "*alteración por insomnio crónico*", se ha tenido especial interés en restringir todos los subtipos de insomnio en base a las siguientes consideraciones clínicas: que las dificultades para iniciar o mantenerse dormido estén presentes por lo menos tres veces por semana, en un lapso mínimo de tres meses. Estas dos modificaciones han reducido el porcentaje de personas con insomnio crónico, homogenizar los subtipos posibles de insomnio, mismos que llevaban a una heterogeneidad en cuanto a posibles explicaciones y mecanismos etiológicos, al mismo tiempo que esto ha permitido explorar posibles mecanismos fisiopatológicos comunes, como pueden ser la hiperactividad de los sistemas de alertamiento o despertar.[1,2]

La reacción del despertar y la reacción de alertamiento son dos procesos que tienen prioridad desde el punto de vista de la supervivencia de los individuos. En ellos, intervienen una serie de estructuras del encéfalo que se distribuyen en el tallo cerebral y el diencéfalo.[3-5] Así, las estructuras con predominio de neuronas monoaminérgicas, como son el locus coeruleus (LC) (norepinefrina), rafé dorsal (RD) (serotonina), y estructuras del mesencéfalo (ventral tegmental anterior y sustancia negra) (dopamina), intervienen en el mantenimiento de la vigilia atenta. Mientras que otras como el hipotálamo lateral (orexinas), hipotálamo posterior (histamina), intervienen en el mantenimiento tónico del estar despierto y los núcleos de la transición entre el puente y la protuberancia (tegmental pedúnculo pontino y ventro lateral pedúnculo pontino), (acetilcolina) en la reacción del despertar, que además conlleva el vencer la inercia de la transición de sueño a vigilia que se manifiesta por somnolencia (*tabla 1*). Es claro que otras estructuras con otros sistemas de neurotransmisión, como son los amino ácidos excitatorios y neuropéptidos, también intervienen en estos mecanismos de vigilia, y que responden a eventos precisos del medio ambiente externo o interno al individuo.

Las estrategias farmacológicas para el manejo del insomnio crónico, se han centrado en la potenciación mediante drogas del efecto somnogénico o hipnótico (*tabla 2*). Históricamente se pueden rastrear estrategias analgésicas e hipnóticas con las infusiones de derivados de la papaver somniferum (por ejemplo morfina, codeína) o de la reserpina y de otros preparados basados en la herbolaria. El alcohol etílico presente en todas culturas, ha sido empleado con finalidades ansiolíticas e hipnóticas. La primera sustancia introducida específicamente como medicamento sedante y un poco más tarde como hipnótico fue el bromuro. De 1853 hasta 1900, los únicos fármacos sedantes-hipnóticos disponibles eran el hidrato de cloral, el paraldehído, el uretano y el sulfonal. En 1903 se empezó a utilizar el primer barbitúrico, el barbital, y en 1912 el fenobarbital.[6]

Existen evidencias abrumadoras de que los agonistas de los receptores a benzodiacepinas, localizados en los receptores a GABA-A son eficaces para el

Mantenimiento tónico	Histamina	Hipotálamo posterior
	Orexinas - hipocretinas	Hipotálamo lateral
Mantenimiento - Alerta	Norepinefrina	Locus ceruleus
	Dopamina	
	Serotonina	Área ventral tegmental
Reacción de despertar	Acetilcolina	Rafé dorsal
	Neuropéptidos	Núcleos pedúnculo pontinos y lateral tegmental dorsal. ACTH y hormona estimulante de la ACTH (CRH).

Tabla 1. Mecanismos del des pertar

Medicamento	Categoría	Sistemas de neurotransmisión afectados-
Suvorexant	Antagonista de los dos receptores a orexina	Orexinas (hipocretinas)
Ramelteon	Agonista de receptores a melatonina	Melatonina. Aumenta la señal GABA
Zolpidem Zaleplom Zopiclona Eszopiclona	Agonistas no benzodiacepínicos de los receptores GABA-A	GABA
Mirtazapina	Antidepresivo liberador de norepinefrina y serotonina, antagonista de histamina y serotonina ($5\text{-}HT_{2A}$)	Serotonina e histamina
Estazolam Bromacepam Clonacepam Alprazolam Triazolam	Benzodiacepinas	GABA
Trazodona	Antidepresivo	Serotonina
Quetiapina	Neuroléptico atípico	Histamina
Olanzapina	Neuroléptico atípico	Serotonina e histamina
Doxepina	Antidepresivo tricíclico	Histamina, serotonina

Tabla 2. Mecanismos de medicamentos utilizados en insomnio

manejo del insomnio. La idea sobrevalorada de que se tienden a abusar como drogas recreacionales en el contexto en el que un médico las prescribe, no está fundamentada. Sin embargo, si existe un abuso de estas sustancias restringida a los llamados poli adictos, que emplean estos compuesto o el alcohol, para contrarrestar efectos secundarios de los estimulantes, drogas primarias de abuso. Es este subgrupo de pacientes que han creado una mala imagen de la prescripción racional de las benzodiacepinas.[7,8]

Las benzodiacepinas producen una mejoría de los síntomas nocturnos del insomne, al mismo tiempo que una mejor calidad de vigilia. En la conferencia que se llevó a cabo en los Institutos Nacionales de Salud en el año 2005, se concluyó que los agonista de los receptores a benzodiacepinas (BZD), son las únicas sustancias con evidencias científicas adecuadas para su empleo en el insomnio crónico. Existe un efecto objetivo en laboratorio de sueño en donde aumenta el tiempo total de sueño, y disminuyen la latencia al inicio de sueño.[9] Sin embargo, en etapas iniciales suprimen el sueño No-MOR, y a la larga se puede desarrollar tolerancia al efecto hipnótico, sobre todo si se emplean sin el apoyo de estrategias no farmacológicas para el manejo del insomnio crónico, como es el caso de las reglas de higiene de sueño, restructuración cognitiva respecto al insomnio y terapia cognitivo conductual centrada en insomnio crónico.[2,10]

Algunos otros agentes aprobados para el empleo en el insomnio crónico son los antidepresivos doxepina y Mirtacepina,[11] los agonistas de la melatonina,[12-14] y el antagonista de orexinas suvorexant; los cuales aún

están con reservas, porque apenas han iniciado sus estudios controlados y la prueba del tiempo, que se refiere a estudios de seguimiento y metanálisis.[15,16] Algunos otros fármacos utilizados en el manejo del insomnio crónico provienen de grupos como antiepilépticos del tipo de la gabapentina, lamotrigina, gaboxadol, y antipsicóticos atípicos como la olanzapina y quetiapina,[17] estos últimos están indicados en problemas de insomnio crónico secundario a condiciones neuropsiquiátricas.[8]

Orexinas

En 1998 dos grupos de investigadores por separado, descubrieron un tipo de neuropéptidos que eran producidos por las neuronas del hipotálamo lateral. El grupo de la clínica Scripps, les denominó hipocretinas, por su localización en el hipotálamo lateral y su similitud estructural con la hormona secretina (liberada en el tracto gastrointestinal).[18,19] En Texas el segundo grupo detectó a esos neuropéptidos, que vincularon a la regulación alimenticia y les denominaron orexinas. Este par de neuropéptidos resultaron ser los mismos, con un efecto sobre cultivo de células hipotalámicas de tipo excitatorio. En el curso de los años que siguieron a su descubrimiento se han vinculado a la regulación del ciclo sueño-vigilia, a conducta alimentaria y regulación de energía, actividad motora, conductas de búsqueda de recompensa. En especial, se detectó que en un modelo canino de narcolepsia, con un patrón de expresión autosómico dominante, que había una mutación en el subtipo dos, del receptor a orexina, y que en seres humanos, en donde la narcolepsia no tiene un patrón hereditario, hay también una baja en los niveles de orexinas o hipocretinas detectados en el líquido cefalorraquídeo, e incluso personas con ausencia de los dos neuropéptidos y narcolepsia.[18]

La narcolepsia es un trastorno neurológico crónico causado por la incapacidad cerebral de regular normalmente los ciclos de sueño y despertar. En varios momentos del día, las personas con narcolepsia experimentan impulsos fugaces de dormir. Si el impulso se vuelve abrumador, los pacientes se quedan dormidos durante períodos que duran desde unos segundos a varios minutos. En casos raros, algunas personas pueden permanecer dormidas durante una hora o más. Además de la somnolencia diurna, tres otros síntomas principales caracterizan frecuentemente a la narcolepsia: cataplejía, o la pérdida súbita del tono muscular voluntario; alucinaciones vívidas durante el inicio del sueño o al despertar; y breves episodios de parálisis total al comienzo o al final del sueño.[20]

Este modelo natural de regulación del dormir y despertar llamada narcolepsia y sus posibles bases moleculares, pusieron a farmacólogos a explorar drogas que pudieran antagonizar los receptores a orexinas y tratar de manera novedosa el problema del insomnio crónico. Los antagonistas que se unen a uno solo de los receptores a orexinas se llaman single orexin receptor antagonist (SORAs) y los que actúan sobre los dos subtipos de receptores dual orexin receptor antagonist (DORAs). Hasta hoy se han desarrollado cuatro DORAs: suorexant, filorexant, SB-649,898 y almorexant.[21-24]

Una serie de precauciones se deben de tener con los agentes DORAs, debido a sus implicaciones en la regulación de otras funciones como el metabolismo energético, las conductas apetitivas y de alimentación, metabolismo energético y reforzamiento de conductas. También en algunos procesos patológicos como son el reforzamiento de adicciones, ansiedad, pánico, regulación del dolor, migraña, olfacción, actividad locomotora y respuesta cardiovascular al estrés.[22] De los cuatro DORAs, suvorexant ha sido estudiado en fase III, sin que se presenten efectos incompatibles con su indicación terapéutica, es decir inductor del sueño. Este medicamento ha sido aprobado con la indicación de insomnio crónico por la FDA en Estados Unidos y Japón, con dosis de 20 a 40 mg, y en adultos mayores de 65 años en dosis de 15 a 35 mg.[25] Los efectos secundarios que se han reportado con mayor frecuencia en los estudios abiertos y controlados son: somnolencia excesiva diurna, ideación suicida, parálisis de sueño, alucinaciones hipnagógicas e hipnapómpicas. Estos últimos son síntomas similares a los de narcolepsia y son dosis dependiente, por lo que se ha sugerido se utilice la menor dosis terapéutica efectiva. Esto ha llevado a que la dosis recomendada en EUA sea de 20 mg, ingerida al menos una hora antes de ir a la cama.[26]

La administración de suvorexant produce un aumento en el tiempo de sueño no-MOR y sueño MOR, reduciendo la latencia a este último. El aumento de la duración del sueño MOR, puede ser un factor que aumente las manifestaciones del trastorno conductual del sueño MOR, pesadillas, y parálisis del sueño. No se tienen reportes confiables del uso de suvorexant en enfermedades neurodegenerativas y aumento de los síntomas como sería el caso de la enfermedad de Parkinson o de manera experimental en personas con apnea obstructiva del sueño.[26]

Los estudios clínicos con suvorexant se han realizado comparando este agente contra placebo. El objetivo de estos estudios, además de evaluar la eficacia de suvorexant, era saber en que dosis se podrían tener las metas del hipnótico ideal: latencia a inicio de sueño persistente acortada (desde que se apagan las luces en el laboratorio de sueño, hasta 8 a 10 minutos de sueño persistente), disminución del tiempo de despertares internos a sueño (mejoría en la eficiencia de sueño) y buena calidad de la vigilia durante el día. En los estudios se observó que la dosis que cubre los dos primeros objetivos es de 40 mg, sin embargo la FDA recomendó no exceder 20 mg por día. Esta reducción se ha aplicado a la mayoría de los hipnóticos, con la finalidad de reducir la prevalencia de accidentes de tráfico de los usuarios de hipnóticos.[27] El problema de dosis mayores a 40 mg por la noche, es el de somnolencia diurna y falta de alerta para llevar a cabo tareas de ejecución y problemas de manejo de vehículos. En un metaanálisis a un año de tratamiento con suvorexant se observó que 362 pacientes (69%), del total de 521, experimentaban efectos secundarios moderados, comparados contra placebo. El efecto secundario más frecuente fue somnolencia diurna (13%).[28] Sin embargo y debido a su mecanismo de acción, una de las áreas de mayor preocupación es la somnolencia diurna similar a los ataques de sueño en narcolepsia, atonía muscular, ensoñaciones bizarras, y otro tipo de alteraciones del dormir del tipo de las parasomnias.[29] Desde el punto de vista psiquiátrico, uno de los síntomas secundarios frecuentes es la ideación suicida, en dosis de 30 a 40 mg diarias en 0.6% de pacientes en estudios de seguimiento en un año. Esta ideación suicida se ha asociado a otros hipnóticos y se ha vinculado a la frecuencia de asociación entre narcolepsia y depresión mayor, aunque el mecanismo exacto por el cual se explique esto se desconoce.[29,30]

Conclusión

Suvorexant es un agente hipnótico eficiente, comparable a la mayoría de los medicamentos hipnóticos existentes, con un beneficio subjetivo reportado como mejor a otros a las dosis mínimas terapéuticas recomendadas. Hay una aumento de la eficacia de sueño a partir de sueño No-MOR y sueño MOR. Produce somnolencia diurna por su vida media larga y pueden presentarse algunos efectos secundarios que semejan a la narcolepsia, sin embargo en estudios de un año de seguimiento estos son de muy baja prevalencia. Uno de los problemas que se observan en la clínica con pacientes usuarios de hipnóticos es que tienden a aumentar las dosis que se les recomienda, y este podría ser el terreno en el cual se manifiesten los efectos secundarios antes descritos con mayor prevalencia, lo mismo que el potencial abuso, que aún no se ha descrito como tal, por el relativo corto tiempo de la comercialización de esta molécula. Sin embargo es alentador contar con nuevas estrategias para el manejo del insomnio, a través de mecanismos en donde no se comprometa el tono muscular, como es el caso de las benzodiacepinas, ya que en pacientes con apnea obstructiva del sueño e insomnio, se resuelve parcialmente un problema pero se aumenta considerablemente el de oxigenación. Futuros estudios y metaanálisis de este tipo de antagonistas a orexinas podrán darnos respuestas respecto al balance riesgo-beneficio.[22]

Declaración de conflictos de interés

Los autores declaran que en este estudio no existen conflictos de interés relevantes.

Fuentes de financiamiento

No existieron fuentes de financiamiento para la realización de este estudio científico.

Referencias

1. Riemann D, Nissen C, Palagini L, Otte A, Perlis ML, Spiegelhalder K. The neurobiology, investigation, and treatment of chronic insomnia. Lancet Neurol 2015; 14: 547-558.
2. Cronlein T, Langguth B, Busch V, Rupprecht R, Wetter TC. Severe chronic insomnia is not associated with higher body mass index. J Sleep Res 2015; 24: 514-517.
3. Xu M, Chung S, Zhang S, Zhong P, Ma C, Chang WC, Weissbourd B, Sakai N, Luo L, Nishino S, Dan Y. Basal forebrain circuit for sleep-wake control. Nat Neurosci 2015; 18: 1641-1647.
4. Spadone S, Della Penna S, Sestieri C, Betti V, Tosoni A, Perrucci MG, Romani GL, Corbetta M. Dynamic reorganization of human resting-state networks during visuospatial attention. Proc Natl Acad Sci U S A 2015; 112: 8112-8117.
5. Costa MS, Born J, Claussen JC, Martinetz T. Modeling the effect of sleep regulation on a neural mass model. J Comput Neurosci 2016; 41: 15-28.
6. Schantz-Feld MR, Triggle DJ. Sleep drugs. New York: Chelsea House; 2011.
7. Scalo J, Desai P, Rascati K. Insomnia, hypnotic use, and health-related quality of life in a nationally representative sample. Qual Life Res 2015; 24: 1223-1233.
8. Weaver MF. Prescription Sedative Misuse and Abuse. Yale J Biol Med 2015; 88: 247-256.
9. Lu XM, Zhu JP, Zhou XM. The effect of benzodiazepines on insomnia in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis of treatment efficacy and safety. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2016; 11: 675-685.
10. Jarnefelt H, Sallinen M, Luukkonen R, Kajaste S, Savolainen A, Hublin C. Cognitive behavioral therapy for chronic insomnia in occupational health services: analyses of outcomes up to 24 months post-treatment. Behav Res Ther 2014; 56: 16-21.
11. Mayers AG, Baldwin DS. Antidepressants and their effect on sleep. Hum Psychopharmacol 2005; 20: 533-559.
12. Gooneratne NS, Gehrman P, Gurubhagavatula I, Al-Shehabi E, Marie E, Schwab R. Effectiveness of ramelteon for insomnia symptoms in older adults with obstructive sleep apnea: a randomized placebo-controlled pilot study. J Clin Sleep Med 2010; 6: 572-580.
13. Kryger M, Wang-Weigand S, Zhang J, Roth T. Effect of ramelteon, a selective MT(1)/MT (2)-receptor agonist, on respiration during sleep in mild to moderate COPD. Sleep Breath 2008; 12: 243-250.
14. 14. Pandi-Perumal SR, Srinivasan V, Spence DW, Moscovitch A, Hardeland R, Brown GM, Cardinali DP. Ramelteon: a review of its therapeutic potential in sleep disorders. Adv Ther 2009; 26: 613-626.
15. Thase ME. Antidepressant treatment of the depressed patient with insomnia. J Clin Psychiatry 1999; 60: 28-31.
16. Wichniak A, Wierzbicka A, Jernajczyk W. Sleep and antidepressant treatment. Curr Pharm Des 2012; 18: 5802-5817.
17. Salin-Pascual RJ, Herrera-Estrella M, Galicia-Polo L, Rosas M, Brunner E. Low delta sleep predicted a good clinical response to olanzapine administration in schizophrenic patients. Rev Invest Clin 2004; 56: 345-350.
18. Salin-Pascual RJ. The role of the hypothalamic neuropeptides hypocretin/orexin in the sleep-wake cycle. Isr Med Assoc J 2001; 3: 144-146.
19. Salin-Pascual RJ. [Hypocretins and adenosine in the regulation of sleep]. Rev Neurol 2004; 39: 354-358.
20. Blanco-Centurion C, Gerashchenko D, Salin-Pascual RJ, Shiromani PJ. Effects of hypocretin2-saporin and antidopamine-beta-hydroxylase-saporin neurotoxic lesions of the dorsolateral pons on sleep and muscle tone. Eur J Neurosci 2004; 19: 2741-2752.
21. Hoyer D, Durst T, Fendt M, Jacobson LH, Betschart C, Hintermann S, Behnke D, Cotesta S, Laue G, Ofner S, Legangneux E, Gee CE. Distinct effects of IPSU and suvorexant on mouse sleep architecture. Front Neurosci 2013; 7: 235.
22. Kripke DF. Is suvorexant a better choice than alternative hypnotics? F1000Res 2015; 4: 456.
23. Rhyne DN, Anderson SL. Suvorexant in insomnia: efficacy, safety and place in therapy. Ther Adv Drug Saf 2015; 6: 189-195.
24. Winrow CJ, Gotter AL, Cox CD, Doran SM, Tannenbaum PL, Breslin MJ, Garson SL, Fox SV, Harrell CM, Stevens J, Reiss DR, Cui D, Coleman PJ, Renger JJ. Promotion of sleep by suvorexant-a novel dual orexin receptor antagonist. J Neurogenet 2011; 25: 52-61.

25. Bennett T, Bray D, Neville MW. Suvorexant, a dual orexin receptor antagonist for the management of insomnia. PT 2014; 39: 264-266.
26. Herring WJ, Connor KM, Ivgy-May N, Snyder E, Liu K, Snavely DB, Krystal AD, Walsh JK, Benca RM, Rosenberg R, Sangal RB, Budd K, Hutzelmann J, Leibensperger H, Froman S, Lines C, Roth T, Michelson D. Suvorexant in Patients With Insomnia: Results From Two 3-Month Randomized Controlled Clinical Trials. Biol Psychiatry 2016; 79: 136-148.
27. Herring WJ, Snyder E, Budd K, Hutzelmann J, Snavely D, Liu K, Lines C, Roth T, Michelson D. Orexin receptor antagonism for treatment of insomnia: a randomized clinical trial of suvorexant. Neurology 2012; 79: 2265-2274.
28. Michelson D, Snyder E, Paradis E, Chengan-Liu M, Snavely DB, Hutzelmann J, Walsh JK, Krystal AD, Benca RM, Cohn M, Lines C, Roth T, Herring WJ. Safety and efficacy of suvorexant during 1-year treatment of insomnia with subsequent abrupt treatment discontinuation: a phase 3 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Neurol 2014; 13: 461-471.
29. Jacobson LH, Callander GE, Hoyer D. Suvorexant for the treatment of insomnia. Expert Rev Clin Pharmacol 2014; 7: 711-730.
30. Sutton EL. Profile of suvorexant in the management of insomnia. Drug Des Devel Ther 2015; 9: 6035-6042.

Revista Mexicana de Neurociencia, 2016; 17(6): 97-105
www.revmexneuroci.com

Diseño por:

Design Cortex
designcortex.mx