

Los endocannabinoides y las orexinas en la modulación del ciclo vigilia-sueño y del abuso de sustancias (Primera de dos partes)

Aline Ostos-Valverde^{a,*,†}, Valeria Daval-Marín-Lozano^{b,Δ}, Johana Paulina Gómez-Villatoro^{c,Ω}, Mónica Méndez-Díaz^{c,§}, Andrea Herrera-Solís^{b,Φ}, Alejandra E. Ruiz-Contreras^{d,Ψ}, Óscar E. Prospéro-García^{a,‡}



Resumen

La vigilia y el sueño constituyen estados fisiológicos esenciales que se alternan de manera cíclica en humanos y otras especies. El sueño, caracterizado por una pérdida reversible de la consciencia y la modulación de funciones autonómicas, se organiza en fases diferenciadas: sueño sin movimientos

oculares rápidos (sNMOR), subdividido en N1, N2 y N3, y sueño con movimientos oculares rápidos (sMOR). Estas fases cumplen funciones críticas en la restauración metabólica, el procesamiento de la información y la consolidación de distintos tipos de memoria. Por su parte, la vigilia se define por un estado de consciencia activa, orientada a la interacción con el entorno y sostenida por la actividad coordinada de múltiples neurotransmisores.

El ciclo sueño-vigilia se explica a través del modelo de dos procesos: un componente circadiano (proceso C), regulado por el núcleo supraquiasmático y sincronizado con el ciclo luz-oscuridad, y un componente homeostático (proceso S), que depende de la acumulación de sustancias como la adenosina y la cortistatina durante la vigilia. Estos procesos interactúan con sistemas neuroquímicos que incluyen acetilcolina, dopamina, serotonina, noradrenalina, histamina, hipocretinas/orexinas y neuropéptidos como VIP, CCK e IL-1β. Su regulación precisa resulta indispensable para el mantenimiento de la salud fisiológica y cognitiva, mientras que su disfunción se asocia a trastornos del sueño y a una mayor vulnerabilidad a la adicción a sustancias.

Este trabajo constituye la primera parte de un análisis integral sobre los sistemas neurobiológicos que vinculan la regulación del sueño y la vulnerabilidad al consumo de drogas. En una segunda publicación, se abordará el papel del sistema endocannabinoide y del sistema de orexinas en la

^a Laboratorio de Cannabinoides. Departamento de Fisiología. Facultad de Medicina. Universidad Nacional Autónoma de México. Ciudad de México, México.

^b Laboratorio de Efectos Terapéuticos de los Cannabinoides. Subdirección de Investigación Biomédica. Hospital General Dr. Manuel Gea González. Secretaría de Salud. Ciudad de México, México.

^c Laboratorio de Ontogenia y Adicciones. Departamento de Fisiología. Facultad de Medicina. Universidad Nacional Autónoma de México. Ciudad de México, México.

^d Laboratorio de Neurogenómica Cognitiva. Coordinación de Psicofisiología y Neurociencias. Facultad de Psicología. Universidad Nacional Autónoma de México. Ciudad de México, México.

ORCID ID:

^Δ <https://orcid.org/0009-0007-4217-7647>

^Δ <https://orcid.org/0009-0006-4964-6373>

^Ω <https://orcid.org/0009-0009-1987-3681>

[§] <https://orcid.org/0000-0002-0949-3070>

^Φ <https://orcid.org/0000-0001-7400-3325>

^Ψ <https://orcid.org/0000-0002-9829-7636>

[‡] <https://orcid.org/0000-0003-4936-3139>

* Autora para correspondencia: Aline Ostos-Valverde.

Correo electrónico: aline.ostos@gmail.com

Recibido: 06-febrero-2025. Aceptado: 24-abril-2025.

regulación de diferentes funciones fisiológicas, incluyendo el ciclo sueño-vigilia, así como su participación en la instalación de trastornos de sueño y en los mecanismos que subyacen al abuso de sustancias.

Palabras clave: Sueño; sNMOR; sMOR; vigilia; proceso circadiano; proceso homeostático.

Endocannabinoids and Orexins in the Modulation of the Sleep-Wake Cycle and Substance Abuse

Abstract

Wakefulness and sleep are essential physiological states that alternate cyclically in humans and other species. Sleep, characterized by a reversible loss of consciousness and modulation of autonomic functions, is organized into distinct phases: non-rapid eye movement sleep (NREM), subdivided into N1, N2, and N3, and rapid eye movement sleep (REM). These phases play critical roles in metabolic restoration, information processing, and the consolidation of different types of memory. Wakefulness, in contrast, is defined as an active state of consciousness oriented toward environmental interaction, sustained by the coordinated activity of multiple neurotransmitters.

The sleep-wake cycle is explained through the two-process model: a circadian component (process C), regulated by the suprachiasmatic nucleus and synchronized with the light-dark cycle, and a homeostatic component (process S), dependent on the accumulation of substances such as adenosine and cortistatin during wakefulness. These processes interact with neurochemical systems that include acetylcholine, dopamine, serotonin, norepinephrine, histamine, hypocretins/orexins, and neuropeptides such as VIP, CCK, and IL-1 β . Their precise regulation is indispensable for the maintenance of physiological and cognitive health, whereas their dysfunction is associated with sleep disorders and increased vulnerability to substance addiction.

This work represents the first part of an integrative analysis of the neurobiological systems that link sleep regulation with vulnerability to drug use. A second publication will address the role of the endocannabinoid and orexin systems in the regulation of diverse physiological functions, including the sleep-wake cycle, as well as their contribution to the development of sleep disorders and the mechanisms underlying substance abuse.

Keywords: Sleep; NREM; REM; wakefulness; circadian process; homeostatic process.

INTRODUCCIÓN

La vigilia y el sueño son dos estados esenciales que, en el humano, así como en otras especies, se alternan durante el día y la noche, acompañándose de actividad, el primero; y de reposo, el segundo. Estos procesos están regulados por interacciones entre diversas regiones del cerebro y sus sistemas de neurotransmisión¹. En esta revisión exploramos los mecanismos neurobiológicos subyacentes a estos estados, en particular, el involucro de los endocannabinoides y de las orexinas en la regulación de la vigilia y el sueño, y su potencial involucro en el abuso de sustancias.

La palabra sueño deriva de latín *somnus*: sueño y de *somnium*: imaginaciones, y hace alusión al estado fisiológico de quietud e inconsciencia reversible de duración variable que el humano exhibe con recurrencia circadiana; es decir, cada 24 horas. El sueño es un estado en el que se ausenta la consciencia, definiendo sucintamente consciencia como la capacidad del sujeto de percibir e interactuar voluntariamente con su medio interno y con su entorno.

Cuando la consciencia desaparece, la capacidad de respuesta voluntaria a la estimulación externa consecuentemente también desaparece, aunque se conserva la respuesta a estímulos significativos para el durmiente, como escuchar su nombre, la alerta sísmica o el llanto de su hijo. En los casos en que dichos estímulos se manifiestan, tienen el potencial de despertar al individuo del sueño, provocando una respuesta consciente a estos estímulos.

El sueño también se acompaña de procesos autonómicos dinámicos, como cambios en la frecuencia respiratoria y cardíaca.

El tono muscular se reduce hasta desaparecer durante la fase de sueño de movimientos oculares rápidos (sMOR)^{2,3}. Asimismo, hay cambios en la liberación de hormonas, v. gr., aumento de las hormonas melatonina, del crecimiento, prolactina y reducción del factor liberador de corticotropina (CRF), de la corticotropina y del cortisol.

También hay cambios en la actividad eléctrica cerebral que reflejan las diferentes fases de sueño por las que transita un sujeto a lo largo de una noche.

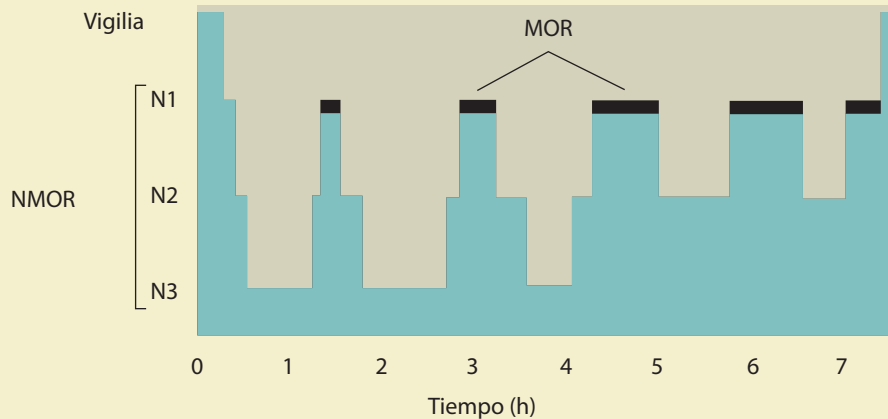


CARACTERÍSTICAS POLISOMNOGRÁFICAS DE LAS FASES DE SUEÑO Y SU ALTERNANCIA A LO LARGO DE LA NOCHE

Es importante señalar que no dormimos de la misma manera a lo largo de toda la noche. De manera general, dividimos al sueño en dos fases principales: el sueño sin movimientos oculares rápidos (sNMOR) y el sueño de movimientos oculares rápidos (sMOR). A lo largo de la noche hay una alternancia cíclica de estos dos estados: sNMOR-sMOR. En la fase de sMOR ocurren las ensoñaciones⁴, aunque algunos investigadores creen que hay ensoñaciones también en las fases de sNMOR. En todo caso, los eventos cognitivos durante el sNMOR tienen características diferentes a las que llamamos ensoñaciones.

El sNMOR se compone de tres fases:

- La fase N1, que es la transición entre la vigilia y el sueño, dura entre 5-10 minutos y se caracteriza por cursar con una relajación progresiva de los músculos sin llegar a la atonía. El sujeto tiene los párpados cerrados; sin embargo, podemos observar movimientos oculares lentos a los que llamamos pendulares. La actividad eléctrica cerebral, registrada con el electroencefalograma (EEG), se observa más lenta respecto a la actividad registrada en vigilia, expresando ondas alfa (8.0-13.0 Hz) y theta (4.0-7.5 Hz), además de ondas agudas del vertex. Puede haber sacudidas musculares repentinas (mioclonías) y el sujeto puede despertar fácilmente de esta fase.
- La fase N2, se expresa en varios brotes por noche de sueño y cada brote dura entre 10 y 25 minutos. En total, constituye aproximadamente el 50% del sueño nocturno. En esta fase se produce una mayor relajación muscular, el EEG muestra grafoelementos llamados “husos del sueño” o ritmo sigma y “complejos K”. La frecuencia cardíaca y la temperatura corporal disminuyen. No hay movimientos oculares.
- La fase N3, llamada también sueño profundo, sueño de ondas lentas, sueño sincronizado o sueño delta, se expresa en brotes de alrededor de 20-40 minutos. Se considera, junto con el sMOR, la fase de sueño más profunda y reparadora. Se

Figura 1. Hipnograma de un adulto joven sano

caracteriza porque en el EEG predominan ondas cerebrales lentas, denominadas ondas delta (0.5-4.0 Hz)⁵. En el adulto joven, esta fase se expresa en la primera parte de la noche y desaparece en la segunda parte.

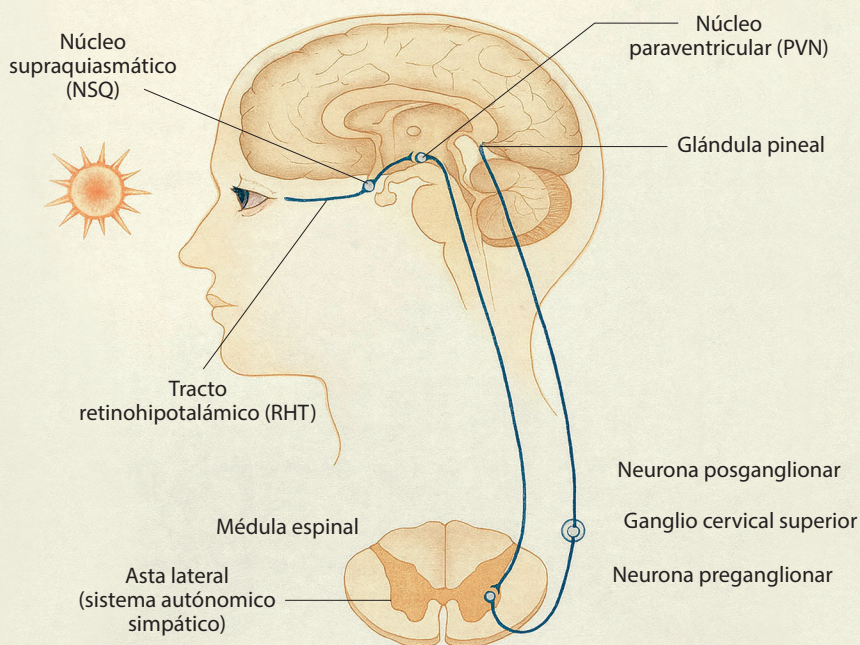
Por otro lado, el sMOR tiene una duración aproximada de 10 minutos en el primer brote, que ocurre aproximadamente 90 minutos después de iniciado el sueño. La duración de los brotes de sMOR va incrementándose a lo largo de la noche y hacia la mañana puede llegar a tener hasta 40 minutos de duración. En esta fase, la actividad eléctrica cerebral es semejante a la de la vigilia, constituida por ondas beta (13.5-30.0 Hz). Además, se caracteriza porque los ojos se mueven rápidamente, y porque hay atonía muscular. Asimismo, la frecuencia cardíaca, la presión arterial y la temperatura corporal se vuelven erráticas y como ya mencionamos, durante esta fase es donde se dan principalmente las ensoñaciones^{4,6-8}.

Cada ciclo sNMOR-sMOR dura aproximadamente 90 minutos, repitiéndose de 4 a 6 veces por noche en un adulto joven. A medida que avanza la noche y se aproxima la mañana, los periodos de sMOR se alargan y las fases de sueño profundo

(N3) desaparecen (**figura 1**). En el sNMOR, especialmente en la fase de sueño profundo, la tasa metabólica disminuye, permitiendo que las neuronas se deshagan de productos de desecho como radicales libres, a través del sistema glinfático, liberando al cerebro de estos productos y de otros más cuya acumulación es potencialmente tóxica. Esta fase de sueño también se asocia a la consolidación de la memoria declarativa^{5,7}. El sMOR, es esencial para la maduración y remodelación neuronal asociada al aprendizaje, procesamiento de información y regulación del estado de ánimo; asimismo, se ha asociado a consolidación de memoria no declarativa o procedimental⁹ y a la formación de nuevas estrategias para la solución de problemas¹⁰.

El término vigilia, deriva del latín *vigilare*, que se refiere a la “acción de estar despierto o en vela”, y hace alusión al estado durante el cual el sujeto interacciona con su entorno voluntariamente, es decir, está consciente. En esta fase, el sujeto exhibe conductas orientadas a objetivos, con una actividad motora coordinada y propositiva, y manifiesta respuestas a estímulos generados internamente o en el entorno¹¹. Durante la vigilia, el EEG se compone de ondas de frecuencias rápidas y de baja amplitud, denominadas ondas alfa (8.0-13.0 Hz) y ondas

Figura 2. Actividad del NSQ dependiente de la entrada de luz



El núcleo supraquiasmático (NSQ) regula la producción de melatonina según la luz ambiental. Durante el día, la luz activa el NSQ, inhibe el núcleo paraventricular (PVN) y reduce la señal hacia la glándula pineal, lo que suprime la producción de melatonina y favorece la vigilia. En la oscuridad, el NSQ disminuye su actividad, desinhibiendo al PVN y activando la glándula pineal, lo que incrementa la melatonina y facilita el sueño. Este mecanismo sincroniza el ciclo vigilia-sueño con el ciclo luz-oscuridad.

beta (13.5-30.0 Hz), asociadas a un procesamiento cognitivo activo. Asimismo, hay tono muscular sostenido de fondo, pero que cambia con diversos grados de actividad.

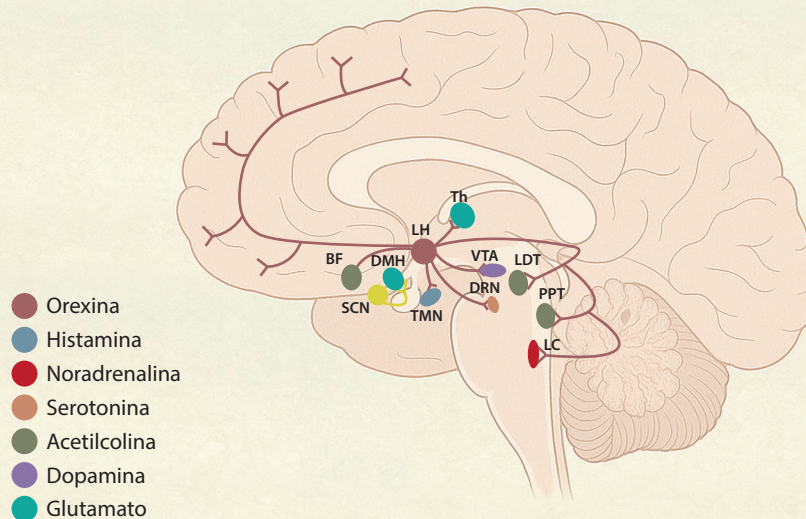
EL MODELO DE LOS DOS PROCESOS PARA LA OCURRENCIA DEL SUEÑO

¿Qué cambios neurofisiológicos y neuroquímicos propician el sueño? Esta es una pregunta cuya respuesta es pertinente, ya que nos ayuda a entender cómo ocurre el sueño y cómo la alteración de estos mecanismos evita la expresión normal del sueño, favoreciendo patologías y propiciando la ausencia de salud y de bienestar del individuo. Uno de los modelos explicativos sobre los mecanismos que subyacen a la ocurrencia del ciclo vigilia-sueño es el de los dos procesos cerebrales, el cual propone un componente homeostático (proceso S) y un componente circadiano (proceso C)¹².

El proceso C

Está regulado por el núcleo supraquiasmático (NSQ). Este núcleo está ubicado en la parte anterior del hipotálamo (figura 2), y se comporta como el “reloj maestro” del cuerpo, generando un ritmo de actividad-inactividad para diversos procesos fisiológicos, incluyendo el ciclo vigilia-sueño. El NSQ establece un ritmo circadiano, de *circa*: alrededor y *diem*: día, del ciclo vigilia-sueño. Es decir, la actividad del NSQ está sincronizada con el ciclo de luz-oscuridad que es ocasionado por la rotación de la tierra. Los humanos y prácticamente todas las especies animales se ajustan al ciclo luz-oscuridad para dormir.

Algunos animales duermen durante la noche y forrajean durante el día, mientras que otros duermen durante la luz y forrajean durante la noche. El NSQ recibe información sobre la luminosidad ambiental directamente de la retina a través del tracto retino-hipotalámico (TRH)¹³. Este tracto está

Figura 3. Proyecciones del NSQ hacia las regiones promotoras de la vigilia

La luz ambiental activa la vía retinohipotalámica, estimulando el NSQ, que a través del núcleo dorsomedial del hipotálamo (DMH) activa las neuronas orexinérgicas en el hipotálamo lateral (HL). El HL conecta con estructuras promotoras de la vigilia, como el locus coeruleus (LC), el núcleo tuberomamilar (TMN), el rafe dorsal (DRN), el cerebro basal anterior (BF) y el área tegmental ventral (VTA), coordinando los procesos circadianos que regulan la vigilia.

formado por los axones de las células ganglionares productoras de melanopsina de la retina¹⁴ que activan a las células del NSQ por medio de glutamato. La activación del NSQ tiene varias consecuencias neurofisiológicas, incluyendo la activación de sistemas cerebrales promotores de la vigilia, como son las neuronas glutamatérgicas del núcleo hipotalámico dorsomedial (NHDM), las cuales activan a las neuronas hipocretinérgicas/orexinérgicas, cuyos axones están conectados con las neuronas de los núcleos locus coeruleus (LC, noradrenérgico), tuberomamilar (TMN, histaminérgico), rafe dorsal (RDN, serotoninérgico), núcleos del cerebro basal anterior (BF, colinérgicos), el área tegmental ventral (ATV, dopaminérgicos) y otros (**figura 3**)¹⁵. Asimismo, el NSQ promueve la inhibición de la producción de melatonina por la glándula pineal, al inhibir al núcleo paraventricular hipotalámico (PVN). El PVN, cuando está libre de la inhibición del NSQ, es decir en la noche, activa a las neuronas de la asta

El proceso C está regulado por NSQ, ubicado en la parte anterior del hipotálamo y que actúa como el “reloj maestro” del cuerpo, generando un ritmo de actividad-inactividad para diversos procesos fisiológicos, incluido el ciclo vigilia-sueño. El NSQ establece un ritmo circadiano, de *circa*: alrededor y *diem*: día, del ciclo vigilia-sueño. Es decir, su actividad está sincronizada con el ciclo de luz-oscuridad de la tierra. Todas las especies se ajustan a este ciclo para dormir.

lateral de la médula espinal torácica superior, las cuales activan a las neuronas del ganglio cervical superior, cuyas neuronas activan a las células de la glándula pineal, promoviendo que la glándula libere melatonina. A su vez, esta hormona reduce



la actividad del NSQ, facilitando, de esta manera, el inicio del sueño (**figura 2**). Así que, durante la noche, cuando la actividad del NSQ desciende, consecuentemente se reduce la actividad de los sistemas promotores de la vigilia, facilitando la actividad en los sistemas promotores del sueño y promoviendo la liberación de melatonina. Todo ello participa en la generación del sueño.

La actividad de las neuronas del NSQ, principalmente GABAérgicas, depende de la expresión de ciertos genes, v. gr., BMAL1 / BMAL2, CLOCK, CRY1/ CRY2 y PER1 / PER2 / PER3 que regulan y controlan su propia transcripción y traducción, oscilando en un ciclo de 24 horas. Esta dinámica expresión de los genes mantiene el ritmo circadiano incluso en ausencia de señales externas, como la luz solar¹⁶. El proceso C, ha ayudado al humano a adaptarse a los ciclos ambientales. Gracias a este sistema los seres humanos y diversos otros animales, optimizan el uso de energía y regulan la fisiología del cuerpo¹⁷. Los ritmos circadianos no solo son importantes para la regulación del ciclo vigilia-sueño, también lo son para la regeneración celular, la regulación hormonal, la ingestión de alimento y el funcionamiento del cerebro incluyendo los procesos cognitivos.

El proceso S

Este proceso considera la acumulación de sustancias promotoras de sueño durante la vigilia, como la adenosina, que aumenta la presión del sueño o necesidad para dormir. La adenosina es un producto del metabolismo de la adenosina trifosfato (ATP), principal molécula de energía en las células. Las evidencias experimentales indican que se acumula en el cerebro durante las horas de vigilia y termina promoviendo el sueño, presuntamente cuando alcanza un umbral de concentración en algunas regiones cerebrales¹⁸. Así que, a medida que la adenosina se acumula, la presión por dormir aumenta, al activar neuronas GABAérgicas de la región hipotalámica llamada área preóptica medial (mPOA) y ventrolateral (vlPO). Las neuronas GABAérgicas inhiben a las neuronas de todos los núcleos promotores de la vigilia, ya mencionados en la sección de vigilia, lo que incluye a las neuronas hipocretinérgicas/orexinérgicas^{6,11,12}.

LOS NEUROTRANSMISORES EN LA REGULACIÓN DEL CICLO SUEÑO-VIGILIA

Neurotransmisores, como la acetilcolina (ACh), la dopamina (DA), la noradrenalina (NA), la serotonina (5-HT), la histamina (Hi) y los péptidos hipocretina/orexina, trabajan juntos para mantener la vigilia. La liberación de ACh cortical es mayor durante la vigilia y el sMOR y menor durante el sNMOR¹⁹. La 5-HT se libera a partir de neuronas de los núcleos del rafe, en particular del núcleo de rafe dorsal. La NA se libera a partir de neuronas del LC. Las células noradrenérgicas del LC inhiben al sMOR, promueven la vigilia y activan diversas regiones cerebrales como el tálamo, el hipotálamo, el cerebro basal anterior y la corteza cerebral. La histamina se libera a partir de neuronas del núcleo TMN del hipotálamo posterior. La actividad de los diferentes neurotransmisores y estructuras que regulan la vigilia está orquestada por la actividad de las hipocretinas/orexinas. Los cuerpos celulares de las neuronas productoras de hipocretinas/orexinas están localizados en el hipotálamo lateral y se comunican con todas las regiones cerebrales que regulan el alertamiento, esta actividad es crucial para mantener la vigilia y prevenir el sueño, particularmente cuando las demandas del medio exigen estar despierto (figura 3).²⁰

OTRAS MOLÉCULAS QUE REGULAN EL CICLO SUEÑO-VIGILIA

La cortistatina

Esta molécula es un péptido cuya expresión parece restringirse a neuronas corticales, de allí su nombre y por su parecido bioquímico con la somatostatina²¹. Este péptido aumenta su concentración al final del periodo de vigilia y la reduce al final del periodo de sueño. Asimismo, la cortistatina aumenta significativamente durante la privación de sueño total por 24 h, pero se reduce con 8 h de recuperación de sueño²². Su administración exógena induce sueño en la rata, regula la memoria²³ y la percepción del dolor²⁴.

El péptido intestinal vasoactivo (VIP) y la colecistocinina (CCK)

Son dos neuropéptidos que aumentan eficientemente el sMOR. Asimismo, proteínas originalmente

La actividad de los neurotransmisores y estructuras que regulan la vigilia está orquestada por la actividad de las hipocretinas/orexinas. Los cuerpos celulares de las neuronas productoras de hipocretinas/orexinas están localizados en el hipotálamo lateral y se comunican con todas las regiones cerebrales que regulan el alertamiento, esta actividad es crucial para mantener la vigilia y prevenir el sueño, particularmente cuando las demandas del medio exigen estar despierto.

descritas como mediadoras de la respuesta proinflamatoria, como la interleucina 1beta (IL-1beta) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF alfa) son proteínas que aumentan el sNMOR²⁵.

En resumen, el ciclo vigilia-sueño es orquestado por una compleja interacción entre el ritmo circadiano (proceso C) regulado por el NSQ y el proceso homeostático (proceso S) mediado por moléculas que se acumulan durante la vigilia, como la adenosina y la cortistatina, que aumentan su concentración conforme la vigilia avanza y producen un aumento de la presión del sueño. Cuando el sujeto duerme se reduce la concentración de estas moléculas, presuntamente a través del sistema glinfático, facilitando la generación de vigilia acompañada de una sensación subjetiva de descanso²⁶. La interacción de estos dos procesos no es tan simple, como hemos mencionado arriba, debemos considerar el concurso de otros neurotransmisores y hormonas, particularmente aquellos cuya desregulación afectan el sueño y facilitan la adicción a sustancias.

CONCLUSIONES

El ciclo vigilia-sueño constituye un proceso biológico complejo y fundamental para el mantenimiento de la homeostasis cerebral y sistémica. A lo largo de este trabajo hemos revisado los mecanismos fisiológicos y neuroquímicos que regulan los estados de vigilia y sueño, destacando que su equilibrio depende de una intrincada interacción entre diferentes



núcleos cerebrales, neurotransmisores, neuropéptidos y factores circadianos.

Los hallazgos expuestos reafirman que el sueño no debe entenderse como un estado pasivo, sino como un proceso activo y dinámico que involucra funciones críticas como la consolidación de la memoria, la plasticidad sináptica, la regulación emocional y la eliminación de metabolitos neurotóxicos. Asimismo, la vigilia no constituye únicamente la contraparte del sueño, sino un estado organizado en el que la consciencia y la interacción con el entorno se sostienen gracias a un delicado balance neuroquímico²⁷.

Otro aspecto central del sueño es su regulación mediante dos procesos —el circadiano (C) y el homeostático (S). La influencia del núcleo supraquiasmático y su sincronización con los ciclos luz-oscuridad se complementa con la acumulación de moléculas promotoras del sueño, como la adenosina, constituyendo un sistema adaptativo que optimiza la eficiencia energética y la regulación fisiológica sincronizada a las señales ambientales de luz-oscuridad. No obstante, como se ha mostrado, este modelo se complejiza al integrar la participación de moléculas adicionales como la cortistatina, el péptido intestinal vasoactivo, la colecistocinina y citoquinas proinflamatorias.

De manera complementaria, es importante señalar que esta revisión constituye la primera parte de un análisis más amplio sobre los sistemas neurobiológicos que regulan la vigilia y el sueño, y como estos sistemas neurobiológicos también juegan un papel fundamental en el abuso de sustancias²⁸. Esta segunda parte profundizará en los mecanismos mediante los cuales los sistemas de endocannabinoides²⁹, y de orexinas³⁰ contribuyen a la regulación de diversas funciones fisiológicas, incluyendo la arquitectura del sueño, así como su participación en la instalación de trastornos del sueño y su papel en la respuesta a reforzadores como drogas de abuso y en el desarrollo de abuso de sustancias³¹. ●

REFERENCIAS

1. Baranwal N, Yu PK, Siegel NS. Sleep physiology, pathophysiology, and sleep hygiene. 2023. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2023.02.005>
2. Aserinsky E, Kleitman N. Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena, during sleep. *Science*. 1953;118:273-4.
3. Sleep: definition, patterns, deprivation, & theories [Internet]. *Britannica*; 2025. Disponible en: <https://www.britannica.com/science/sleep>
4. Dement WC, Kleitman N. The relation of eye movements during sleep to dream activity: an objective method for the study of dreaming. *J Exp Psychol*. 1957;53(5):339-46.
5. Carskadon MA, Dement WC. Normal human sleep. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, editors. *Principles and practice of sleep medicine*. 5th ed. Philadelphia: Elsevier; 2011. p. 16-26.
6. Patel AK, Reddy V, Shumway KR, Araujo JF. *Physiology, Sleep Stages* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526132/>
7. Barbato G. REM sleep: an unknown indicator of sleep quality [Internet]. 2021. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34948586/>
8. Poe GR, Walsh CM, Bjorness TE. Cognitive neuroscience of sleep. *Prog Brain Res*. 2010;185:1-19. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4180265/>
9. Luppi PH, Fort P. Sleep-wake physiology. *Handb Clin Neurol*. 2019;160:359-71. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31277860/>
10. Cai DJ, Mednick SA, Harrison EM, Kanady JC, Mednick SC. REM, not incubation, improves creativity by priming associative networks. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(25):10130-4. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19506253/>
11. Vanini G, Torterolo P. Sleep-wake neurobiology. *Adv Exp Med Biol*. 2021;1297:3-22. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33537937/>
12. Borbély AA. The S-deficiency hypothesis of depression and the two-process model of sleep regulation. *Pharmacopsychiatry*. 1987;20(1):23-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3823126/>
13. Klein DC, Moore RY. Pineal N-acetyltransferase and hydroxyindole-O-methyltransferase: control by the retinohypothalamic tract and the suprachiasmatic nucleus. *Brain Res*. 1979;174(2):245-62. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/487129/>
14. Provencio I, Rodriguez IR, Jiang GS, Hayes WP, Moreira EF, Rollag MD. A novel human opsin in the inner retina. *J Neurosci*. 2000;20(2):600-5. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10632589/>
15. Schwartz MD, Kilduff TS. The neurobiology of sleep and wakefulness. *Curr Top Behav Neurosci*. 2015;25:1-36. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26600100/>
16. Mortimer T, Smith JG, Muñoz-Cánoves P, Aznar Benitah S. Circadian clock communication during homeostasis and ageing. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2025;26:45-60. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41580-024-00802-3>
17. Reddy S, Reddy V, Sharma S. *Physiology, Circadian Rhythm* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519507/>
18. Porkka-Heiskanen T, Strecker RE, McCarley RW. Brain site-specificity of extracellular adenosine concentration changes during sleep deprivation and spontaneous sleep: an in vivo microdialysis study. *Neuroscience*. 2000;99(3):507-17. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11029542/>
19. Vazquez J, Baghdoyan HA. Basal forebrain acetylcholine release during REM sleep is significantly greater than during waking. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2001;280(3):R598-601. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11208592/>
20. Jacobson LH, Hoyer D, de Lecea L. Hypocretins (orexins): the ultimate translational neuropeptides. *Nat Rev Drug Discov*. 2022;21(9):605-25. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35043499/>
21. de Lecea L, del Rio JA, Criado JR, Alcántara S, Morales M, Danielson PE, et al. Cortistatin is expressed in a distinct subset of cortical interneurons. *J Neurosci*. 1997;17(15):5868-80. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9221784/>
22. Bourgin P, Fabre V, Huitron-Resendiz S, Henriksen SJ, Prospéro-García O, Criado JR, et al. Cortistatin promotes and negatively correlates with slow-wave sleep. *Eur J Neurosci*. 2007;26(3):729-38. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17686045/>
23. Méndez-Díaz M, Guevara-Martínez M, Alquicira CR, Guzmán-Vásquez K, Prospéro-García O. Cortistatin, a modulatory peptide of sleep and memory, induces analgesia in rats. *Neuropeptides*. 2004;38(1):23-30. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14700741/>
24. Méndez-Díaz M, Irwin LN, Gómez-Chavarín M, Jiménez-Anguiano A, Cabeza R, Murillo-Rodríguez E, et al. Cortistatin modulates memory evocation in rats. *Pep-tides*. 2005;26(1):1-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15659290/>
25. Prospéro-García O, Méndez-Díaz M. The role of neuropeptides in sleep modulation. *Drug News Perspect*. 2004;17(8):518-22.
26. Chong PLH, Garic D, Shen MD, Lundgaard I, Schwichtenberg AJ. Sleep, cerebrospinal fluid, and the glymphatic system: a systematic review. *Sleep Med Rev*. 2022;62:101589. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34902819/>
27. Watson CJ, Baghdoyan HA, Lydic R. Neuropharmacology of sleep and wakefulness. *Sleep Med Clin*. 2010;5(4):513-28. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3026477/>



28. Ostos-Valverde A, Herrera-Solís A, Ruiz-Contreras AE, Méndez-Díaz M, Prospéro-García OE. Sleep debt-induced anxiety and addiction to substances of abuse: a narrative review. *Addict Neurosci.* 2024;3:100057. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39260592/>
29. Manzanares J, Cabañero D, Puente N, García-Gutiérrez MS, Grandes P, Maldonado R, et al. Role of the endocannabinoid system in drug addiction. *Neuropharmacology.* 2018;151:252-74. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30217570/>
30. McGregor R, Thannickal TC, Siegel JM. Pleasure, addiction, and hypocretin (orexin). *Brain Res.* 2021;1750:147146. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34225941/>
31. Valentino RJ, Volkow ND. Drugs, sleep, and the addicted brain. *Nat Rev Neurosci.* 2019;20(7):404-17. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31311031/>