

Los endocannabinoides y las orexinas en la modulación del ciclo vigilia-sueño y del abuso de sustancias

(Segunda de dos partes)

Aline Ostos Valverde^{a,†,*}, Valeria Daval Marín Lozano^{b,§}, Johana Paulina Gómez Villatoro^{c,¶}, Mónica Méndez Díaz^{c,§}, Andrea Herrera Solís^{b,¶}, Alejandra E. Ruiz Contreras^{d,Ω}, Oscar E. Prospero García^{d,Θ}



^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, 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:

[†] <https://orcid.org/0009-0007-4217-7647>

[§] <https://orcid.org/0009-0006-4964-6373>

[¶] <https://orcid.org/0009-0009-1987-3681>

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

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

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

^Θ <https://orcid.org/0000-0003-4936-3139>

* Autor para correspondencia: Aline Ostos Valverde.

Correo electrónico: aline.ostos@gmail.com

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

Resumen

Los trastornos del sueño son altamente prevalentes entre personas con trastorno por uso de sustancias (TUS). Se ha reportado que aproximadamente siete de cada diez pacientes que ingresan a tratamiento por desintoxicación presentan dificultades para dormir y que una proporción similar de los usuarios de drogas consume como forma de automedicación para regular el ciclo sueño-vigilia. Este trastorno, además de afectar la calidad de vida, incrementa la vulnerabilidad a la recaída y la severidad del TUS. En México, el alcohol es la sustancia de abuso más consumida (más del 70 % de la población), mientras que, a nivel mundial, la marihuana es la droga ilícita de mayor uso, con 219 millones de consumidores reportados en 2021. De ahí la importancia, a nivel mexicano y mundial, de profundizar en la relación entre las disfunciones del sueño y los TUS, analizando los procesos neurobiológicos que las vinculan, entre ellos los regulados por los sistemas orexinérgico y endocannabinoide.

Este trabajo constituye la segunda parte de un análisis integral sobre los sistemas neurobiológicos que vinculan la regulación del sueño con la vulnerabilidad al consumo de drogas. En la primera parte se abordó la relevancia del ciclo sueño-vigilia, mediado por factores homeostáticos (Proceso S) y circadianos (Proceso C), así como la participación de diversos neurotransmisores. En esta segunda parte se profundiza en el papel del sistema endocannabinoide y del sistema de hipocretinas/orexinas en la regulación del sueño y su relación con los mecanismos de reforzamiento y adicción. Tanto las orexinas como los endocannabinoides modulan los circuitos de motivación y recompensa, implicados en el consumo de alcohol, opioides y psicoestimulantes. Además, ambos sistemas participan activamente en la regulación del ciclo sueño-vigilia. La activación del sistema orexinérgico promueve la vigilia, mientras que su disfunción se ha asociado con narcolepsia. Por otro lado, se ha observado que la alteración del sistema endocannabinoide, generada por el consumo crónico de cannabis, produce trastornos del sueño que se mantienen incluso durante la abstinencia. La evidencia experimental en modelos murinos demuestra que antagonizar los receptores OX1R/OX2R o bloquear los receptores CB1R reduce la búsqueda y la recaída al consumo de drogas. Por ello, la modulación farmacológica de estos sistemas se plantea como una estrategia prometedora para tratar los trastornos del sueño y mejorar los resultados de rehabilitación en pacientes con TUS.

Palabras clave: *Endocannabinoides; orexinas; ciclo sueño-vigilia; adicción a sustancias; neurobiología.*

Endocannabinoids and Orexins in the Modulation of the Sleep-Wake Cycle and Substance Abuse (second of two parts)

Abstract

Sleep disorders are highly prevalent among individuals with substance use disorders (SUD). It has been reported that approximately seven out of ten patients entering detoxification treatment experience difficulties falling or staying asleep, and that a similar proportion of drug users consume substances as a form of self-medication to regulate the sleep-wake cycle. Beyond affecting quality of life, sleep disturbances increase vulnerability to relapse and the severity of SUD. In Mexico, alcohol is the most commonly used substance (over 70 % of the population), whereas globally, cannabis remains the most widely used illicit drug, with 219 million users reported in 2021. Therefore, both in the Mexican and global contexts,



Foto: @NETS production-Pexels

it is of great relevance to identify the intersections between sleep disturbances and SUD, including the underlying neurobiological mechanisms, such as those mediated by the orexinergic and endocannabinoid systems.

This work constitutes the second part of a comprehensive analysis of the neurobiological systems linking sleep regulation with vulnerability to drug use. The first part addressed the relevance of the sleep-wake cycle, mediated by homeostatic (Process S) and circadian (Process C) factors, as well as the participation of various neurotransmitters. In this second part, the focus is on the role of the endocannabinoid and hypocretin/orexin systems in the regulation of sleep and their relationship with reinforcement and addiction mechanisms.

Both orexins and endocannabinoids modulate motivation and reward circuits involved in the consumption of alcohol, opioids, and psychostimulants. Moreover, both systems actively participate in the regulation of the sleep-wake cycle. Activation of the orexinergic system promotes wakefulness, whereas its dysfunction has been associated with narcolepsy. Conversely, disruption of the endocannabinoid system has been shown to produce sleep disturbances, even during abstinence. Experimental evidence from murine models demonstrates that antagonizing OX1R/OX2R receptors or blocking CB1R receptors reduces drug-seeking behavior and relapse. Therefore, the pharmacological modulation of these systems is proposed as a promising strategy to treat sleep disorders and improve rehabilitation outcomes in patients with SUD.

Keywords: Endocannabinoids; orexins; sleep-wake cycle; substance addiction; neurobiology.

INTRODUCCIÓN

El consumo de sustancias psicoactivas afecta profundamente la señalización de diversos sistemas de neurotransmisión implicados en la regulación del ciclo sueño-vigilia, provocando alteraciones significativas en la latencia, duración y calidad del sueño. Estos efectos no solo se manifiestan durante el consumo agudo, sino que persisten con el uso crónico y se agravan en la abstinencia, donde el insomnio es un síntoma frecuente, asociado con mayor ansiedad, impulsividad y riesgo de recaída¹.

La literatura ha señalado una relación bidireccional entre las alteraciones en el sueño y el consumo de drogas. Por un lado, los trastornos del sueño

pueden aumentar la vulnerabilidad al desarrollo de adicciones^{2,3}, por otro, el consumo de sustancias, tanto de manera aguda como crónica, contribuye a alteraciones del sueño, sea de forma transitoria o continua. No obstante, algunas de estas alteraciones pueden revertirse con la abstinencia prolongada⁴.

Los problemas de sueño son extremadamente comunes entre personas con trastornos por uso de sustancias. Se estima que aproximadamente el 70 % de quienes ingresan a tratamiento por desintoxicación ya presentan dificultades para dormir, y el 80 % de los usuarios de drogas reconocen emplearlas con el propósito de compensar o regular las alteraciones del ciclo sueño-vigilia⁵.

A nivel neurofisiológico, el alcohol, la marihuana y la cocaína producen patrones distintivos de disfunción en la arquitectura del sueño. En consumidores de alcohol, los trastornos de sueño son sumamente comunes, con prevalencias de insomnio clínico que oscilan entre el 35 y el 70 %, cifras considerablemente superiores a las de la población en general (15-30 %) ⁶⁻⁸. En el caso de la marihuana, entre el 32 y el 76 % de los usuarios en abstinencia presentan insomnio, sueños vívidos y reducción de la calidad del descanso⁹. Respecto a la cocaína, los consumidores crónicos de cocaína presentan trastornos del sueño, principalmente insomnio, hipersomnia y fragmentación del sueño¹.

A pesar de su relevancia clínica, los tratamientos actuales para el abuso de sustancias rara vez abordan los trastornos del sueño, lo cual representa una oportunidad desaprovechada para mejorar la recuperación y reducir las recaídas^{11,11}.

Comprender cómo se manifiestan estas alteraciones requiere una evaluación integral del sueño mediante métodos subjetivos y objetivos, y considerar cómo varía su arquitectura durante las diferentes fases del consumo y la abstinencia.

Además, existe una alta prevalencia de consumo y un alto impacto en la salud pública tanto en México como a nivel internacional. Según la *Encuesta Nacional de Consumo de Drogas, Alcohol y Tabaco*¹², el alcohol es la sustancia más consumida por la población mexicana: más del 70 % lo ha ingerido al menos alguna vez en la vida, con un número



Foto: RDNE Stock project-Pexels

importante de episodios de consumo excesivo. En cuanto a drogas ilegales, a nivel global, según *Informes Mundiales sobre Drogas* de la Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito¹³, en 2023, aproximadamente 296 millones de personas consumieron drogas en 2021, lo que representa un aumento del 23 % respecto a la década anterior.

La marihuana sigue siendo la droga más consumida a nivel mundial; se estima que 219 millones de personas (4.3 % de la población mundial de 15 a 64 años) la consumieron en 2021. Esta tendencia, junto con el incremento en la potencia de la droga, ha llevado a una mayor prevalencia de trastornos por uso de marihuana. En el caso de la cocaína, se ha observado una expansión en su producción y disponibilidad, favoreciendo su consumo. Aproximadamente 22 millones de personas (0.4 % de la población mundial de 15 a 64 años) consumieron cocaína en el mismo año.

LOS NEUROTRANSMISORES QUE REGULAN EL CICLO VIGILIA-SUEÑO Y FACILITAN EL CONSUMO DE SUSTANCIAS DE ABUSO

Nos parece natural que existan moléculas endógenas que regulen la vigilia y el sueño, ya que ambos

estados son necesarios para la sobrevivencia. Es interesante que moléculas naturales sintetizadas por plantas, como la cafeína del café, el delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) de la marihuana, la cocaína de la planta de la coca o la nicotina del tabaco, así como moléculas creadas por el humano, como la dietilamida del ácido lisérgico (LSD), las anfetaminas y metanfetaminas o el fentanilo, muestren efectos fisiológicos similares a los producidos por dichas moléculas endógenas o neurotransmisores¹⁴. Las moléculas exógenas mencionadas muestran potencial adictivo, y lo pueden hacer porque su estructura química es tan parecida a la de los neurotransmisores que los receptores que naturalmente interactúan con ellos los reconocen como propios.

Una cantidad importante de sustancias adictivas solo se une al receptor (tienen afinidad), pero no lo activa (no tienen eficacia). Tal es el caso de la cocaína y las anfetaminas, que bloquean el transportador de dopamina (DAT), y de las metanfetaminas, que bloquean el transportador de serotonina (SERT), o de la cafeína, que bloquea los receptores de adenosina A₁ y A_{2A}. Otras sustancias sí activan al receptor del neurotransmisor, como el fentanilo, que activa al receptor de morfina (MOR), y drogas como la

dimetilriptamina (DMT), el LSD o la psicocibina, que activan a los receptores serotoninérgicos^{15,16}. Así que, cuando una persona consume alguna de estas sustancias, altera su fisiología, incluida la del sueño. La investigación científica sustenta que, si una persona tiene una disfunción en los diferentes sistemas de neurotransmisión, como los que subyacen a ciertos trastornos psiquiátricos, como depresión, ansiedad, trastorno por déficit de atención, insomnio o hipersomnolencia diurna, entonces es más vulnerable a consumir sustancias con potencial adictivo¹⁶⁻¹⁸.

Ahora discutiremos dos sistemas de neurotransmisión cuyos efectos median la respuesta del organismo ante sustancias de abuso y que, además, tienen una importante función reguladora en el ciclo vigilia-sueño: los endocannabinoides y las orexinas.

LOS ENDOCANNABINOIDES

Los endocannabinoides son moléculas lipídicas y derivan su nombre de la *Cannabis* o marihuana. El prefijo *endo* es por endógeno y *cannabinoides* por su acción parecida a la de la *Cannabis*. Dentro de los endocannabinoides está la oleamida, la cual es un lípido endógeno con actividad semejante a la inducida por el principio activo de la marihuana, el THC¹⁹. Esta fue descrita un par de años después de que se caracterizara la anandamida (AEA), el primer endocannabinoide que se identificó en el cerebro del cerdo²⁰. La oleamida (ODA) se detectó en el líquido cefalorraquídeo de gatos privados de sueño; es decir, la privación de sueño provocó un aumento en su concentración. El 2-araquidonilglicerol (2-AG) es el tercer endocannabinoide descrito^{21,22} y se ha demostrado que es el más abundante en el cerebro del mamífero. Otros endocannabinoides se han caracterizado, incluyendo moléculas que no tienen una función estricta como endocannabinoides, pero sí inducen algunos de sus efectos, como las N-acil-etanolaminas²³.

LOS RECEPTORES CANNABINOIDES

Los endocannabinoides ejercen su acción principalmente a través de dos receptores: el receptor cannabinoide 1 (CB1) y el 2 (CB2). Se ha documentado

que también actúan a través de los receptores GPR55 y TRPV1.

La distribución de los receptores CB1 en el cerebro es muy amplia; prácticamente se expresan en todo el cerebro. De hecho, se ha estimado que es el receptor de mayor expresión en el sistema nervioso central. Su localización es presináptica y su acción es inhibitoria. Se ha mostrado que se expresa en las terminales glutamatérgicas y GABAérgicas, en una proporción de 1:3. También se ha observado su expresión en neuronas colinérgicas y potencialmente en todas las neuronas y células de la glía. Esto quiere decir que es un modulador de la neurotransmisión en general²⁴.

Se ha mostrado que la expresión de estos receptores en la rata sigue un ritmo circadiano, al igual que su ARNm. El pico mayor de expresión del CB1 se registra alrededor de las 13:00 h y la menor expresión alrededor de la 01:00 h. En concordancia, el mensajero alcanza su máxima expresión 16 horas antes del pico de la proteína, es decir, alrededor de las 21:00 h. La privación selectiva de sueño MOR seguida de 2 horas de recuperación aumenta la expresión de los CB1R y reduce la detección del ARNm en ratas²⁵.

LOS ENDOCANNABINOIDES Y EL CICLO VIGILIA-SUEÑO

La administración exógena, de manera aguda y subcrónica, de ODA induce sueño, al igual que la AEA^{26,27}. Ambos endocannabinoides también aumentan el sMOR²⁸. De manera similar a la oleamida, la AEA y las N-acil-etanolaminas aumentan sus niveles en el líquido cefalorraquídeo, en la protuberancia anular, en el hipocampo y en el hipotálamo durante la vigilia natural de la rata, y se reducen durante el sueño²⁹. Los endocannabinoides fueron relacionados por primera vez con la generación del sueño en 1995¹⁹, y en la actualidad se ha consolidado su función reguladora del sueño^{30,31}.

LOS ENDOCANNABINOIDES Y EL REFORZAMIENTO POR DROGAS DE ABUSO

La participación del sistema endocannabinoide en la conducta reforzada ha sido ampliamente investigada³². Diversos grupos de investigación han mostrado que los endocannabinoides participan



Foto: Cottonbro Studio-Pexels

en la generación de la motivación y de la sensación subjetiva de placer y satisfacción. Por ejemplo, la administración de oleamina intranúcleo accumbens (NAc) promueve la búsqueda del compartimiento en el que se administró, en una prueba de condicionamiento de preferencia de lugar (CPP)³³.

La autoadministración de cocaína, alcohol, nicotina y varios otros fármacos con potencial de abuso se reduce con el bloqueo de los CB1R en el NAc. Asimismo, los ratones *knockout* del CB1R reducen la autoadministración de cocaína³⁴.

En cuanto al receptor CB2R, su función es controversial. Tanto su activación como su inhibición farmacológica reducen la búsqueda y la autoadministración de psicoestimulantes. Algo parecido ocurre en los ratones a los que se les induce sobreexpresión o que son *knockout* del CB2R: ambos tipos de ratones reducen la búsqueda y el consumo de psicoestimulantes^{35,36}.

Alcohol

La cantidad de dopamina que libera el alcohol es alta, ya que en algunos estudios en ratones se ha mostrado que la liberación de dopamina basal, de 1.5 nM, aumenta a aproximadamente 4.8 nM con la administración intraperitoneal de 1.5 g/kg de

alcohol. Este efecto no se observa en ratones *CB1R knockout*, ni en ratones silvestres que fueron inyectados con SR141716A (3 mg/kg i.p., un antagonista del receptor CB1R)³⁷. Complementariamente, la administración aguda de fármacos agonistas del receptor CB1R, como el WIN55,212-2 y el CP55,940, facilita la ingestión voluntaria de alcohol. En congruencia, este efecto fue prevenido por el bloqueo del CB1R con SR141716A³⁸. Es necesario destacar que se ha observado una elevación de AEA y de 2-AG con la administración aguda de alcohol. Asimismo, la elevación de 2-AG facilita la ingestión de alcohol³⁹. En contraste, la administración de AM404, un metabolito activo del paracetamol que se une débilmente al CB1R, pero muy potentemente al receptor de potencial transitorio vaniloide (TRPV1), reduce la ingestión de alcohol.

Parece claro que la estimulación del receptor CB1R facilita la ingestión de alcohol, mientras que su bloqueo reduce dicha ingestión.

Opioides

Los opioides representan una categoría distinta de biomoléculas que interactúan con receptores opioides ubicados dentro del sistema nervioso central (específicamente receptores mu, delta y kappa), con



Foto: Karola G-Pexels

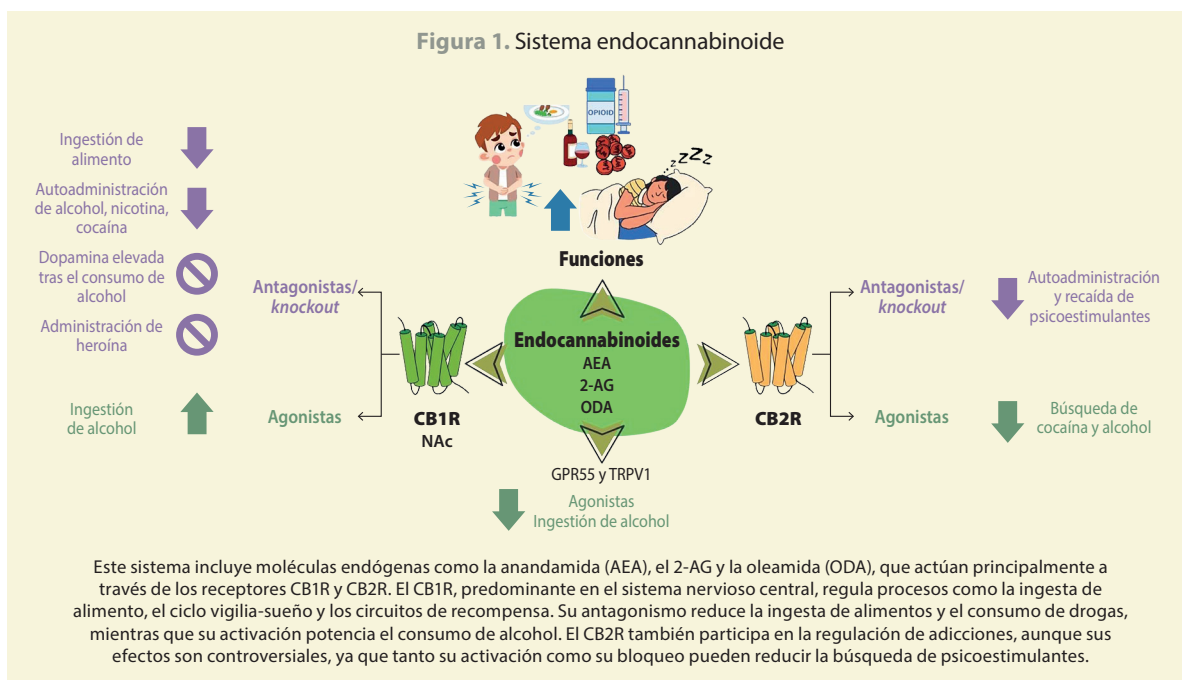
lo que provocan efectos analgésicos y sensaciones reforzantes. Los compuestos referidos como opiáceos, que se derivan de la planta *Papaver somniferum*, engloban morfina, codeína y tebaína, entre otros diversos derivados. La morfina, cuando se modifica artificialmente, constituye un opioide semisintético y, en consecuencia, se categoriza como un opioide. Un compuesto natural o completamente sintético que exhibe efectos similares a la morfina se clasifica como opioide; por ejemplo, la heroína y la oximorfona son morfina modificada; la hidrocodona es codeína modificada; y la oxycodona es tebaína modificada. Adicionalmente, existen opioides sintéticos como fentanilo, buprenorfina y tramadol. Los opioides endógenos producidos por el cerebro de los mamíferos, incluido el de los humanos, se denominan endorfinas, que incluyen a las endorfinas propiamente dichas y a las encefalinas y dinorfinas. También hay endomorfina, cuyos efectos farmacológicos están caracterizados de manera incompleta.

Los receptores que interactúan con estas biomoléculas se designan como μ o MOR (acrónimo de receptor opioide μ), DOR (acrónimo de receptor opioide delta) y KOR (acrónimo de receptor opioide kappa)^{40,41}.

La administración de delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) aumenta los opioides en el NAc⁴², y lo inverso también ocurre: la administración de heroína aumenta los endocannabinoides en el NAc⁴³. La administración de heroína es bloqueada por SR1716a (antagonista del CB1R) en ratas⁴⁴. Asimismo, la administración de THC es bloqueada por naltrexona (antagonista parcial de los MOR) en monos⁴⁵. El condicionamiento de preferencia de lugar (CPP) inducido por el agonista sintético del CB1R, el CP55,940, es bloqueado por la naloxona (antagonista de los MOR)⁴⁶. En resumen, las evidencias señalan una intrincada relación entre el sistema endocannabinoide y el sistema opioide.

Psicoestimulantes

La interacción del sistema de endocannabinoides con los psicoestimulantes se ha observado en diversos modelos animales. Por ejemplo, la autoadministración de cocaína aumenta la expresión de AEA y de 2-AG, así como la de los receptores CB1 y CB2 en la corteza prefrontal (CPF), en el septum y en el NAc⁴⁷. La amfetamina también aumenta la expresión del CB1R en el hipocampo y en el NAc⁴⁸. Además, el bloqueo del CB1R con SR141716a previene



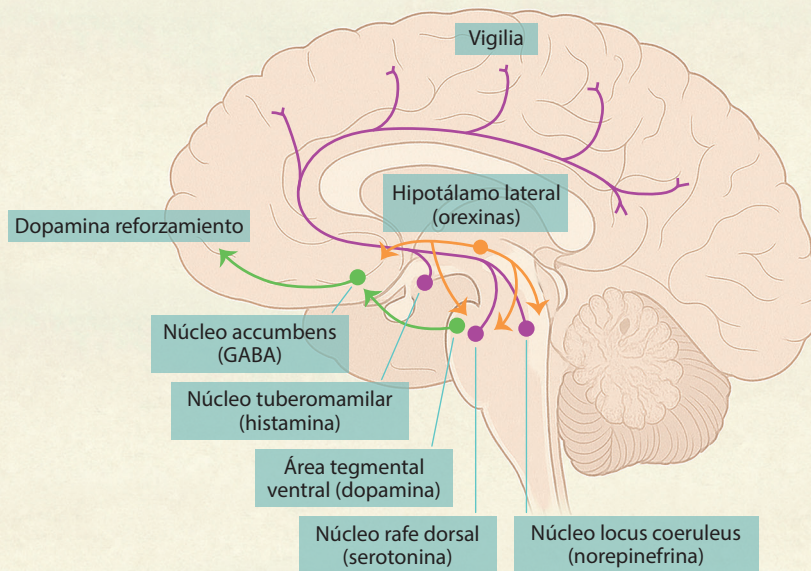
la recaída en la administración de cocaína inducida por una administración pasiva de cocaína o por una clave, pero no por estrés, en ratas entrenadas a autoadministrarse cocaína durante tres semanas⁴⁹ (figura 1).

Las hipocretinas/orexinas

Las hipocretinas/orexinas (OX) son neuropéptidos excitadores producidos por el hipotálamo; de ahí deriva su nombre (hipo: hipotálamo; cretina: por la similitud en la secuencia de aminoácidos con la hormona secretina). La palabra orexina proviene del griego *orexis*, que significa apetito. Las neuronas productoras de OX se localizan en el hipotálamo lateral (LH) y proyectan ampliamente a diversas regiones del cerebro, incluyendo el tálamo, el cerebro basal anterior, la corteza cerebral, el tallo cerebral y la médula espinal. Estas conexiones permiten que las OX faciliten la vigilia y el alertamiento⁵⁰. Existen dos tipos de OX: la orexina A (hipocretina-1) y la orexina B (hipocretina-2), ambas derivadas del mismo péptido precursor, la prepro-orexina de 131 aminoácidos. La orexina A (OX-A) es un péptido de 23 aminoácidos que se une principalmente a los receptores de orexina 1 (OX1R) y, con una afinidad

ligeramente menor, a los receptores de orexina 2 (OX2R). En contraste, la orexina B (OX-B), un péptido lineal de 29 aminoácidos, tiene mayor afinidad por el OX2R que por el OX1R, aunque en general presenta menor afinidad por ambos receptores en comparación con la OX-A. Ambas orexinas están involucradas en procesos similares; sin embargo, su distinta afinidad por los receptores y la distribución diferencial de estos péptidos les confieren funciones específicas en la regulación del sueño y la vigilia. La OX-A tiene una función predominante en la promoción de la vigilia y la excitación cerebral general, además de facilitar la sensación subjetiva de hambre. Por su parte, la acción de la orexina B se centra en la modulación específica del sueño REM^{51,52}. Como se mencionó anteriormente, los receptores tienen diferentes afinidades de unión por los péptidos OX⁵³. Estos receptores se expresan tanto en la pre- como en la postsinapsis⁵⁴. Los receptores OX1R se distribuyen más ampliamente en el hipotálamo, la amígdala, el LC, la corteza prefrontal y el NAc, mientras que los OX2R se localizan en el hipotálamo, el tálamo, el hipocampo, la corteza cerebral y el LC.

Figura 2. Interacción del sistema de orexinas y el sistema de recompensa



Las orexinas del LH conectan con estructuras reguladoras de la vigilia y con componentes del circuito de recompensa, incluyendo el área tegmental ventral (ATV), el núcleo accumbens (NAc) y la corteza prefrontal medial (mPFC). Estas proyecciones modulan la motivación y la búsqueda de recompensa, mientras que las drogas de abuso pueden alterar la actividad del LH, subrayando el rol dual de las orexinas en la vigilia y la recompensa.

OX Y EL CICLO VIGILIA-SUEÑO

De manera similar a la ingesta de alimento, las OX están fuertemente vinculadas al mantenimiento de la vigilia. Los ratones *knockout* del gen OX muestran inestabilidad en el estado de vigilia, teniendo transiciones frecuentes y rápidas entre los períodos de vigilia y sueño; incluso pueden transitar directamente de la vigilia al sMOR, en un fenómeno tipo narcolepsia^{55,56}. Para entender cómo las neuronas orexinérgicas mantienen la vigilia, se han registrado en ratas durante el ciclo vigilia-sueño. Los resultados han mostrado que las neuronas orexinérgicas se activan durante la vigilia activa que exhibe un alto tono muscular, disminuyen su actividad durante la vigilia tranquila sin movimiento y su frecuencia es baja durante el sueño, particularmente durante el sMOR, pero aumentan su activación antes del final del sueño MOR, anunciando el retorno a la vigilia y la recuperación del tono muscular. En este contexto, se infiere que las neuronas orexinérgicas estimulan el alertamiento, antagonizando el sueño y

la atonía muscular⁵⁷. Además, los niveles de las OX en el hipotálamo y en el tálamo son más altos durante la vigilia en comparación con el sueño⁵⁸. Los receptores OX1R y OX2R se encuentran vinculados a la regulación de la vigilia, ya que la estimulación farmacológica de ambos receptores en neuronas del LC aumenta la probabilidad de una transición del sueño a la vigilia⁵⁹⁻⁶¹.

OX Y EL REFORZAMIENTO A LAS DROGAS DE ABUSO

Las orexinas no solo son importantes en la regulación del apetito y la vigilia, también se han vinculado con el consumo de sustancias. Las neuronas orexinérgicas del LH envían proyecciones directas al sistema de recompensa, específicamente al NAc y al ATV, áreas fundamentales en la mediación de los efectos gratificantes y de refuerzo de diversas sustancias adictivas (**figura 2**). Dentro del ATV, el 20 % de las aferencias provenientes del LH son orexinérgicas⁶²⁻⁶⁴. Además, los receptores OX1R y

OX2R se encuentran altamente expresados en estas regiones, lo cual los hace cruciales en la mediación de los efectos de las drogas. La activación de estos receptores aumenta la liberación de dopamina en el núcleo accumbens^{65,66}.

Las orexinas han sido relacionadas principalmente con los efectos de dos sustancias de abuso: el alcohol y los opioides⁶⁷. Las OX aumentan el consumo de alcohol⁶⁸, mientras que la inhibición de sus receptores lo reduce⁶⁹. La investigación sobre orexinas y opioides ha mostrado que los ratones knockout de OX tienen disminuida su susceptibilidad a la adicción a los opioides⁷⁰. Asimismo, los pacientes que sufren narcolepsia tipo I, que cursa con reducción en los niveles de OX, presentan menor vulnerabilidad a abusar de los opioides⁷⁰.

Alcohol

Una de las sustancias de abuso con las que mayormente se han vinculado las OX es el alcohol. En estudios realizados tanto en ratas como en ratones con acceso libre a alcohol, se ha descrito que la administración sistémica de antagonistas a OX1R (SB-334867 y GSK1059865) y OX2R (ACT-078573) reduce la ingestión y la preferencia de alcohol^{72,73}. Además, los ratones que se autoadministran alcohol, cuando se les antagoniza el OX1R —pero no el OX2R— en la porción *shell* del NAc, el núcleo central de la amígdala o el ATV, reducen dicha autoadministración^{68,69,74}. Sin embargo, el bloqueo farmacológico del OX2R en el tálamo paraventricular o en la porción *core* del NAc sí reduce la autoadministración de alcohol⁷⁵⁻⁷⁷. En resumen, las OX pueden influir en el consumo de alcohol al aumentar la liberación de dopamina en el núcleo accumbens, mientras que los antagonistas de los OX1R y OX2R pueden reducir la búsqueda e ingestión de alcohol.

Evidencias adicionales indican que las OX participan en la búsqueda de alcohol. El pretratamiento con un antagonista del OX1R (SB-334867) en ratas con una preferencia por el alcohol eliminó la búsqueda de alcohol provocada por señales asociadas con el alcohol y también redujo su motivación para obtenerlo⁶⁸. Además, la inyección sistémica del antagonista del OX1R, SB-334867, inhibe la recaída en la búsqueda de alcohol inducida por la



Foto: Cottonbro Studio-Pexels

administración de yohimbina⁷⁴. Por otro lado, las neuronas OX promueven la ingestión de alcohol, ya que se ha mostrado que se activan antes del inicio del consumo voluntario de alcohol en ratas⁷⁸. Asimismo, se ha documentado un incremento en la expresión de cFos en las neuronas orexinérgicas al presentarse estímulos ambientales que los animales asocian con la disponibilidad de alcohol. La expresión genética, evaluada mediante la cantidad de RNAm, y los niveles de OX aumentan significativamente con la administración de dosis bajas de alcohol, principalmente durante los primeros 30 minutos después de la ingestión^{79,80}.

Opiodes

Las orexinas parecen ser cruciales tanto en la regulación de las propiedades reforzantes de los opiáceos como en las propiedades aversivas asociadas a la abstinencia de estas drogas. La administración sistémica del inhibidor de OX1R, SB334867, reduce el condicionamiento a morfina en el CPP en ratas y ratones⁸¹. Además, el nivel de expresión de cFos en células OX correlaciona con el grado de condicionamiento desarrollado en el CPP para morfina, lo que sugiere una mayor activación de estas neuronas conforme aumenta la preferencia por el compartimento asociado a los efectos de este opiáceo⁸². La activación de neuronas OX o la administración local de OX en el ATV facilita el restablecimiento del condicionamiento a morfina en el CPP tras la extinción⁸². En concordancia con ello, se ha observado que antagonizar OX1R directamente en el ATV, o lesionar el LH, impide el desarrollo del CPP inducido por morfina^{81,83}.

Las OX también participan en los procesos vinculados con la abstinencia. Esto se ha demostrado en ratones knockout para orexinas y en ratones con bloqueo farmacológico de OX1R. Ambos grupos—knockout y animales silvestres con OX1R antagonizado— expresan una menor intensidad de los signos somáticos de abstinencia^{64,84}.

Otro aspecto relevante es que diversos estudios clínicos han reportado que los pacientes con narcolepsia tipo I no desarrollan abuso de opioides, incluso cuando reciben tratamientos prolongados con estos medicamentos⁷¹.

INTERACCIÓN ENTRE EL SISTEMA ENDOCANNABINOIDE Y EL DE OREXINAS

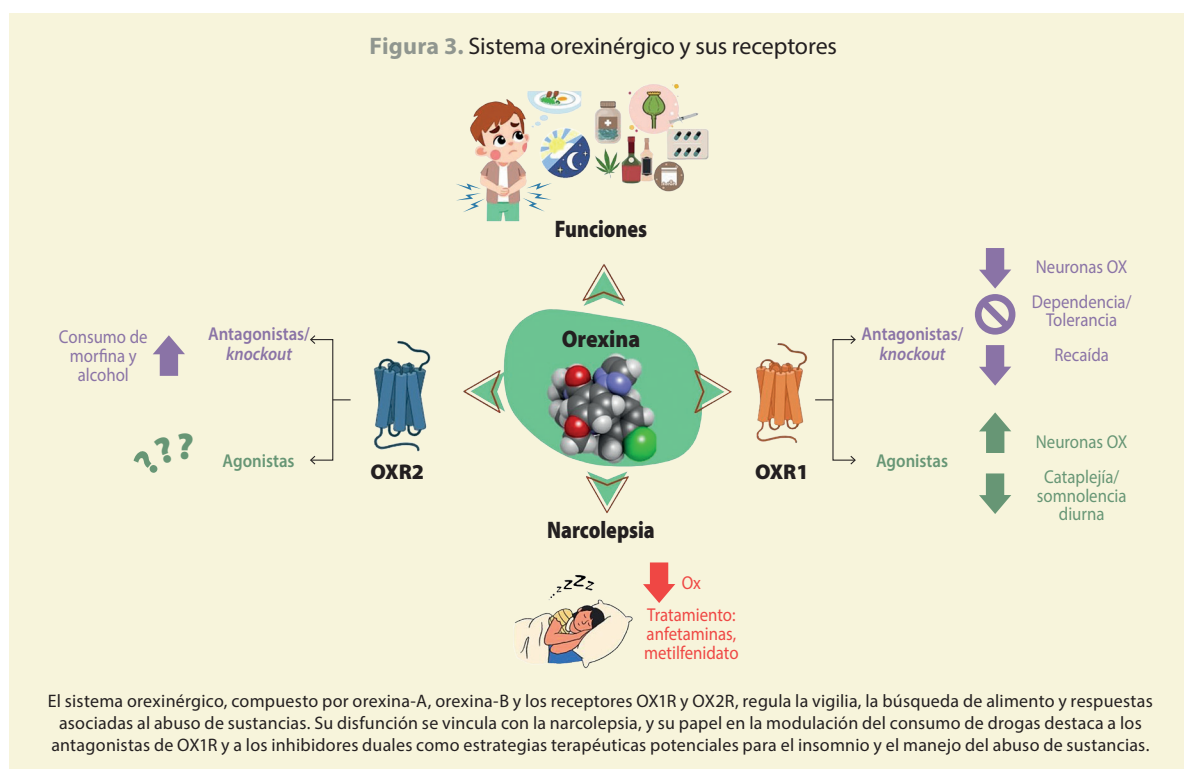
Dado que los endocannabinoides inducen sueño y las orexinas promueven la vigilia, resulta esperable una interacción funcional entre ambos sistemas. Se ha demostrado que la activación del OX1R en neuronas dopaminérgicas del ATV induce la síntesis de 2-AG, el cual, mediante una señalización retrógrada, inhibe a las neuronas GABAérgicas presinápticas que normalmente suprimen la actividad dopaminérgica. Esto facilita el disparo de las neuronas dopaminérgicas y, en consecuencia, promueve la liberación de dopamina en el NAc⁸⁵. Asimismo, se ha mostrado que la privación total de sueño durante 18 horas diarias por 21 días consecutivos incrementa la expresión de ARNm de OX1R y OX2R, y disminuye la de CB1R, lo que indica que para sostener la vigilia bajo privación de sueño es necesario aumentar la actividad del sistema orexinérgico y reducir la del sistema endocannabinoide⁸⁶. En conjunto, estas y otras evidencias respaldan la hipótesis de que ambos sistemas actúan de manera sinérgica en la regulación de la motivación y la recompensa, mientras que en la regulación del ciclo vigilia-sueño operan como sistemas oponentes.

SUSTANCIAS DE ABUSO COMO TRATAMIENTO PARA NARCOLEPSIA

Aunque el número reducido de neuronas orexinérgicas en pacientes con narcolepsia tipo I parece estar relacionado con una menor vulnerabilidad a la adicción, aún es necesario evaluar con mayor precisión el efecto clínico de la manipulación farmacológica de este sistema.

Actualmente, el uso de anfetaminas, modafinilo, metilfenidato y oxibato de sodio es común en el tratamiento de la narcolepsia, ya que podrían aumentar la biodisponibilidad de orexinas y, mediante este mecanismo, reducir síntomas como la somnolencia diurna excesiva y la cataplejía⁸⁷.

Por otro lado, estudios clínicos han demostrado que la administración de morfina en pacientes narcolépticos disminuye la cataplejía; de manera similar, la codeína previene tanto la cataplejía como las alucinaciones hipnagógicas⁸⁸. Esto sugiere que los



agonistas opiáceos pueden constituir un tratamiento eficaz para la narcolepsia. De forma complementaria, si los endocannabinoides inducen sNMOR y la evidencia indica que también pueden inducir sMOR, entonces el antagonismo del CB1R podría mejorar la calidad de la vigilia en estos pacientes. Este escenario abre la posibilidad de realizar estudios farmacológicos orientados a determinar las dosis óptimas de agonistas opiáceos y/o antagonistas del CB1R que permitan reducir el potencial adictivo de los primeros y maximizar la capacidad de los segundos para favorecer la vigilia, garantizando así la mayor seguridad y eficacia en el tratamiento de la narcolepsia.

ANTAGONISTAS OX Y CANNABINÉRGICOS EN EL ABUSO DE SUSTANCIAS

La evidencia científica demuestra que antagonizar los receptores OX1R y OX2R reduce tanto la búsqueda como la recaída en el consumo de sustancias en estudios realizados con animales. Estos hallazgos fortalecen la hipótesis de que el bloqueo de dichos

receptores constituye una estrategia farmacológica prometedora para el tratamiento del abuso de sustancias. Dado que ya existen en el mercado fármacos que actúan como inhibidores duales de estos receptores y que se emplean clínicamente para el tratamiento del insomnio, la comunidad médica ha acumulado experiencia sobre sus potenciales efectos adversos a las dosis recomendadas para ese fin. Esta experiencia ofrece un marco seguro para comenzar a evaluar las dosis efectivas de estos fármacos en el tratamiento de las adicciones (**figura 3**).

Asimismo, los antagonistas del CB1R han mostrado potencial como tratamiento para la adicción a sustancias⁸⁹. Sin embargo, el notorio fracaso de rimonabant (SR141716a) en el manejo de la obesidad, así como su asociación con depresión e ideación suicida, ha detenido la investigación sobre el bloqueo del CB1R en humanos como opción terapéutica para las adicciones. A pesar de ello, existe una amplia literatura científica que respalda la utilidad de la estimulación del CB2R para el control del trastorno por uso de sustancias (TUS)³⁶.



REFLEXIONES Y CONCLUSIONES

Como se discutió en la primera parte de esta revisión, la regulación del ciclo vigilia-sueño es un proceso dinámico que involucra la interacción de diversas regiones cerebrales y sistemas de neurotransmisión. Su importancia en el mantenimiento de la homeostasis se evidencia en el hecho de que el ser humano dedica aproximadamente un tercio de su vida al sueño y en las consecuencias cognitivas y emocionales que aparecen tras una o más noches de privación de sueño. Durante la vigilia, neurotransmisores como la acetilcolina, la dopamina, la noradrenalina, la serotonina, la histamina y las hipocretinas/orexinas actúan de manera coordinada para sostener el estado de alerta y evitar la intrusión del sueño. En contraste, el sueño —organizado en ciclos de sNMOR-sMOR— emerge a partir de la disminución progresiva de la actividad de estos sistemas promotores de vigilia y de la acción de factores inductores del sueño que garantizan la regulación homeostática. Entre estos últimos destacan la adenosina, la cortistatina, la oleamida y otras moléculas que se acumulan durante la vigilia incrementando la presión por dormir. Este equilibrio es posible gracias a la sincronización entre el ritmo

circadiano, regulado por el núcleo supraquiasmático, y el proceso homeostático, lo que asegura una alternancia armónica entre vigilia y sueño, indispensable para la salud y el funcionamiento óptimo del organismo.

Los endocannabinoides, como la AEA, la ODA y el 2-AG, desempeñan una función crucial en la regulación de múltiples procesos biológicos mediante su acción sobre los receptores cannabinoides CB1R y CB2R. Además de inducir y modular el sueño —en particular el sueño MOR—, estos lípidos endógenos participan en la regulación de la ingestión de alimento, la motivación y la generación de placer. Además, la literatura ha reportado que los endocannabinoides modulan la acción del sistema de recompensa, siendo fundamentales en la respuesta a diversas drogas de abuso. Las evidencias experimentales muestran que los endocannabinoides interactúan con sistemas clásicos de neuropéptidos, en particular con las orexinas, así como con otros sistemas de neurotransmisión, facilitando conductas como la búsqueda de recompensa inducida por el consumo de alcohol, opioides, cannabinoides, psicoestimulantes y otras sustancias. Estas interacciones subrayan la relevancia del sistema endocannabinoide

como modulador central tanto del comportamiento motivado como del sueño. Debido a la naturaleza de sus funciones, este sistema constituye un blanco principal de las drogas en la generación del trastorno por uso de sustancias (TUS) y, en consecuencia, en la alteración de los procesos del dormir.

Por su parte, las orexinas, inicialmente estudiadas por su función en la ingestión de alimento y la homeostasis energética, así como por su papel central en la regulación de la vigilia y, en consecuencia, del ciclo vigilia-sueño, han mostrado tener también una función crucial en los mecanismos de motivación y recompensa. El estado del arte ha demostrado que las orexinas promueven el consumo de diversas sustancias de abuso, como alcohol, nicotina, opioides y cocaína, estimulando la búsqueda de recompensa asociada a estas drogas.

Comprender la interacción entre los sistemas orexinérgico y endocannabinoide abre una ventana de oportunidad para manipular farmacológicamente estos circuitos con el fin de reducir la búsqueda de drogas de abuso y, eventualmente, prevenir la recaída. En el ámbito del sueño, este conocimiento también ofrece aplicaciones relevantes. La inhibición de la acción de las orexinas mediante antagonistas duales de los receptores a orexinas (DORA, por sus siglas en inglés), como suvorexant y daridorexant, ha demostrado ser útil para el tratamiento del insomnio y ya se encuentra disponible en países como Estados Unidos y diversas naciones europeas.

En el caso del sistema endocannabinoide, los cannabinoides suelen emplearse con mayor frecuencia como automedicación con la intención de inducir sueño. Algunos fármacos cannabinoides aprobados por la FDA, como el dronabinol (marinol), utilizado para el control de náuseas inducidas por quimioterapia o para estimular el apetito en enfermedades debilitantes como el SIDA, tienen como efecto secundario la somnolencia. Asimismo, la nabilona, otro cannabinoide autorizado por la FDA para el tratamiento del dolor, ha mostrado utilidad en la inducción del sueño y en el control de la adicción a la marihuana.

En resumen, los endocannabinoides y las orexinas son sistemas cerebrales fundamentales en la regulación de múltiples funciones fisiológicas,

incluyendo el control del hambre, el ciclo sueño-vigilia y los mecanismos de motivación y recompensa. Ambos sistemas constituyen el sustrato neurobiológico que explica la frecuente coexistencia entre los trastornos del sueño y el abuso de sustancias. En este contexto, su manipulación farmacológica se perfila como una estrategia promisoriosa para el tratamiento simultáneo de ambas condiciones. ●

REFERENCIAS

1. Angarita GA, Emadi N, Hodges S, Morgan PT. Sleep abnormalities associated with alcohol, cannabis, cocaine, and opiate use: A comprehensive review. Vol. 11, *Addiction Science and Clinical Practice*. BioMed Central Ltd.; 2016.
2. Haario P, Rahkonen O, Laaksonen M, Lahelma E, Lallukka T. Bidirectional associations between insomnia symptoms and unhealthy behaviours. *J Sleep Res*. 2013 Feb;22(1):89-95.
3. Goodhines PA, Gellis LA, Ansell EB, Park A. Cannabis and Alcohol Use for Sleep Aid: A Daily Diary Investigation. *Health Psychology*. 2019;38(11):1036-47.
4. Angarita GA, Canavan S V., Forselius E, Bessette A, Pittman B, Morgan PT. Abstinence-related changes in sleep during treatment for cocaine dependence. *Drug Alcohol Depend*. 2014 Jan 1;134(1):343-7.
5. Roncero C, Grau-López L, Díaz-Morán S, Miquel L, Martínez-Luna N, Casas M. Evaluación de las alteraciones del sueño en pacientes drogodependientes hospitalizados. *Med Clin (Barc)*. 2012 Apr 7;138(8):332-5.
6. Brower KJ. Alcohol's effects on sleep in alcoholics. *Alcohol Res Health*. 2001;25(2):110-25.
7. Brower KJ, Aldrich MS, Robinson EAR, Zucker RA, Greden JF. Insomnia, Self-Medication, and Relapse to Alcoholism. *American Journal of Psychiatry*. 2001 Mar 1;158(3):399-404.
8. Caetano R, Clark CL, Greenfield TK. Prevalence, trends, and incidence of alcohol withdrawal symptoms: analysis of general population and clinical samples. *Alcohol Health Res World*. 1998;22(1):73-9.
9. Vandrey R, Smith MT, McCann UD, Budney AJ, Curran EM. Sleep disturbance and the effects of extended-release zolpidem during cannabis withdrawal. *Drug Alcohol Depend*. 2011 Aug;117(1):38-44.
10. Dunn KE, Finan PH, Andrew Tompkins D, Strain EC. Frequency and correlates of sleep disturbance in methadone and buprenorphine-maintained patients. *Addictive Behaviors*. 2018 Jan 1;76:8-14.
11. Dolsen MR, Harvey AG. Life-time history of insomnia and hypersomnia symptoms as correlates of alcohol, cocaine and heroin use and relapse among adults seeking substance use treatment in the United States from 1991 to 1994. *Addiction*. 2017 Jun 1;112(6):1104-11.
12. Instituto Nacional de Salud Pública (MX). Sistema de Control de Encuestas.

13. United Nations Office on Drugs and Crime. Naciones Unidas: Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito [Internet]. .
14. Méndez Díaz M, Hernández García HI. Manual de neurobiología de las adicciones. Méndez Díaz M, editor. México: Amazon; 2022.
15. Volkow ND, Michaelides M, Baler R. The neuroscience of drug reward and addiction. *Physiol Rev.* 2019;99(4):2115-40.
16. Valentino RJ, Nair SG, Volkow ND. Neuroscience in addiction research. *J Neural Transm.* 2024;131:453-9.
17. Kroll DS, Feldman DE, Wang SY (Ariel), Zhang R, Manza P, Wiers CE, et al. The associations of comorbid substance use disorders and psychiatric conditions with adolescent brain structure and function: A review. Vol. 418, *Journal of the Neurological Sciences.* Elsevier B.V.; 2020.
18. 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. *Pharmacol Biochem Behav.* 2024 Dec;245:173874.
19. Cravatt BF, Prospero-Garcia O, Siuzdak G, Gilula NB, Henriksen SJ, Boger DL, et al. Chemical Characterization of a Family of Brain Lipids That Induce Sleep. *Science* (1979). 1995 Jun 9;268(5216):1506-9.
20. Devane WA, Hanuš L, Breuer A, Pertwee RG, Stevenson LA, Griffin G, et al. Isolation and Structure of a Brain Constituent That Binds to the Cannabinoid Receptor. *Science* (1979). 1992 Dec 18;258(5090):1946-9.
21. El Mechoulam R, Ben-Shabat S, Hanus L, Ligumsky M, Kaminski NE, Schatz AR, et al. Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors. Vol. 50, *Biochemical Pharmacology.* 1995.
22. Sugiura T, Kondo S, Sukagawa A, Nakane S, Shinoda A, Itoh K, et al. 2-Arachidonoylglycerol: A Possible Endogenous Cannabinoid Receptor Ligand in Brain. *Biochem Biophys Res Commun.* 1995 Oct;215(1):89-97.
23. Simard M, Archambault AS, Lavoie JPC, Dumais É, Di Marzo V, Flamand N. Biosynthesis and metabolism of endocannabinoids and their congeners from the monoacylglycerol and N-acyl-ethanolamine families. Vol. 205, *Biochemical Pharmacology.* Elsevier Inc.; 2022.
24. Kendall DA, Yudowski GA. Cannabinoid receptors in the central nervous system: Their signaling and roles in disease. *Front Cell Neurosci.* 2017 Jan 4;10.
25. Navarro L, Martínez-vargas M, Murillo-Rodríguez E, Landa A, Méndez-Díaz M, Prospéro-García O. Potential role of the cannabinoid receptor CB1 in rapid eye movement sleep rebound. *Neuroscience.* 2003 Sep 1;120(3):855-9.
26. Herrera-Solís A, Vásquez KG, Prospéro-García O. Acute and subchronic administration of anandamide or oleamide increases REM sleep in rats. *Pharmacol Biochem Behav.* 2010 Mar;95(1):106-12.
27. Méndez Díaz M, Alvarado Ramírez Y, Ostos Valverde A, Prospéro García OE, Herrera Solís MA. The role of anandamide in the sleep-wake cycle. In: Le Foll B, editor. *Anandamide in Health and disease.* México: Elsevier; 2024. p. 387-94.
28. Pérez-Morales M, De La Herrán-Arita AK, Méndez-Díaz M, Ruiz-Contreras AE, Drucker-Colín R, Prospéro-García O. 2-AG into the lateral hypothalamus increases REM sleep and cFos expression in melanin concentrating hormone neurons in rats. *Pharmacol Biochem Behav.* 2013; 108:1-7.
29. Murillo-Rodríguez E, Désarnaud F, Prospéro-García O. Diurnal variation of arachidonylethanolamine, palmitoylethanolamide and oleoylethanolamide in the brain of the rat. *Life Sci.* 2006 May 30;79(1):30-7.
30. Méndez-Díaz M, Ruiz-Contreras AE, Cortés-Morelos J, Prospéro-García O. Cannabinoids and Sleep/Wake Control. In 2021. p. 83-95.
31. Prospéro-García O, Amancio-Belmont O, Becerril Meléndez AL, Ruiz-Contreras AE, Méndez-Díaz M. Endocannabinoids and sleep. *Neurosci Biobehav Rev.* 2016 Dec;71:671-9.
32. Wenzel JM, Cheer JF. Endocannabinoid Regulation of Reward and Reinforcement through Interaction with Dopamine and Endogenous Opioid Signaling. Vol. 43, *Neuropsychopharmacology.* Nature Publishing Group; 2018. p. 103-15.
33. Méndez-Díaz M, Amancio-Belmont O, Estrada-González V, Ruiz-Contreras AE, Prospéro-García O. CB1R mediates oleamide's reward while 5HT2cR mediates aversion in the nucleus accumbens shell of rats. *Neurosci Lett.* 2019 Jul;706:189-93.
34. Manzanares J, Cabañero D, Puente N, García-Gutiérrez MS, Grandes P, Maldonado R. Role of the endocannabinoid system in drug addiction. *Biochem Pharmacol.* 2018 Nov;157:108-21.
35. Jordan CJ, Feng ZW, Galaj E, Bi GH, Xue Y, Liang Y, et al. Xie2-64, a novel CB2 receptor inverse agonist, reduces cocaine abuse-related behaviors in rodents. *Neuropharmacology.* 2020 Oct 1;176.
36. Navarrete F, García-Gutiérrez MS, Gasparyan A, Navarro D, Manzanares J. CB2 Receptor Involvement in the Treatment of Substance Use Disorders. *Biomolecules.* 2021 Oct 20;11(11):1556.
37. Hungund BL, Basavarajappa BS. Role of endocannabinoids and cannabinoid CB1 receptors in alcohol-related behaviors. In: *Annals of the New York Academy of Sciences.* New York Academy of Sciences; 2004. p. 515-27.
38. Pava MJ, Woodward JJ. A review of the interactions between alcohol and the endocannabinoid system: Implications for alcohol dependence and future directions for research. Vol. 46, *Alcohol.* 2012. p. 185-204.
39. Gianessi CA, Groman SM, Thompson SL, Jiang M, van der Stelt M, Taylor JR. Endocannabinoid contributions to alcohol habits and motivation: Relevance to treatment. *Addiction Biology.* 2020 May 1;25(3).

40. Herrera Solís A, Ostos Valverde A, Ruiz Contreras AE, Méndez Díaz M, Cortés Morelos J, Chavira Estefan S del C, et al. Amapola, lindísima amapola: de los opiáceos y los opioides, utilidad y riesgos. *Revista de la Facultad de Medicina*. 2023 May 10;66(3):8-26.
41. Ali AH, Ahmed HS, Jawad AS, Mustafa MA. Endorphin: function and mechanism of action. *Science Archives*. 2021; 02(01):09-13.
42. Valverde O, Noble F, Beslot F, Daugé V, Fournié-Zaluski M, Roques BP. Delta9-tetrahydrocannabinol releases and facilitates the effects of endogenous enkephalins: reduction in morphine withdrawal syndrome without change in rewarding effect. *European Journal of Neuroscience*. 2001 May 20;13(9):1816-24.
43. Caillé S, Alvarez-Jaimes L, Polis I, Stouffer DG, Parsons LH. Specific alterations of extracellular endocannabinoid levels in the nucleus accumbens by ethanol, heroin, and cocaine self-administration. *Journal of Neuroscience*. 2007 Apr 4;27(14):3695-702.
44. Navarro M, Carrera MRA, Fratta W, Valverde O, Cossu G, Fattore L, et al. Functional Interaction between Opioid and Cannabinoid Receptors in Drug Self-Administration. 2001.
45. Justinova Z, Tanda G, Redhi GH, Goldberg SR. Self-administration of Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC) by drug naive squirrel monkeys. *Psychopharmacology (Berl)*. 2003 Sep;169(2):135-40.
46. Braidá D, Pozzi M, Cavallini R, Sala M. Conditioned place preference induced by the cannabinoid agonist CP 55,940: interaction with the opioid system. *Neuroscience*. 2001 Jul;104(4):923-6.
47. Bystrowska B, Frankowska M, Smaga I, Niedzielska-Andres E, Pomierny-Chamioło L, Filip M. Cocaine-induced reinstatement of cocaine seeking provokes changes in the endocannabinoid and N-acyl ethanolamine levels in rat brain structures. *Molecules*. 2019;24(6).
48. Amancio-Belmont O, Pérez-Vázquez D, Ruiz-Contreras AE, Pérez de la Mora M, Rueda-Orozco PE, Méndez-Díaz M, et al. Chloramphenicol decreases CB1 receptor expression in the nucleus accumbens and prefrontal cortex and prevents amphetamine-induced conditioned place preference in rats. *Pharmacol Biochem Behav*. 2017 Aug;159:1-5.
49. De Vries TJ, Shaham Y, Homberg JR, Crombag H, Schuurman K, Dieben J, et al. A cannabinoid mechanism in relapse to cocaine seeking [Internet]. Vol. 7, *Nature Medicine*. 2001. Available from: <http://medicine.nature.com>
50. Baumann CR, Bassetti CL. Hypocretins (orexins) and sleep-wake disorders. *Lancet Neurol*. 2005 Oct;4(10):673-82.
51. Brown RE, Sergeeva O, Eriksson KS, Haas HL. Orexin A excites serotonergic neurons in the dorsal raphe nucleus of the rat. *Neuropharmacology*. 2001 Mar;40(3):457-9.
52. Lang M, Söll RM, Dürrenberger F, Dautzenberg FM, Beck-Sickingher AG. Structure-Activity Studies of Orexin A and Orexin B at the Human Orexin 1 and Orexin 2 Receptors Led to Orexin 2 Receptor Selective and Orexin 1 Receptor Preferring Ligands. *J Med Chem*. 2004 Feb 26;47(5):1153-60.
53. Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, Matsuzaki I, Chemelli RM, Tanaka H, et al. Orexins and Orexin Receptors: A Family of Hypothalamic Neuropeptides and G Protein-Coupled Receptors that Regulate Feeding Behavior. *Cell*. 1998 Feb;92(4):573-85.
54. van den Pol AN, Gao XB, Obrietan K, Kilduff TS, Belousov AB. Presynaptic and Postsynaptic Actions and Modulation of Neuroendocrine Neurons by a New Hypothalamic Peptide, Hypocretin/Orexin. *The Journal of Neuroscience*. 1998 Oct 1;18(19):7962-71.
55. Chemelli RM, Willie JT, Sinton CM, Elmquist JK, Scammell T, Lee C, et al. Narcolepsy in orexin Knockout Mice. *Cell*. 1999 Aug;98(4):437-51.
56. Diniz Behn CG, Klerman EB, Mochizuki; Takatoshi, Lin SC, Scammell TE, Behn CD. Abnormal Sleep/Wake Dynamics in Orexin Knockout Mice. Vol. 33, *SLEEP*. 2010.
57. Lee MG, Hassani OK, Jones BE. Discharge of identified orexin/hypocretin neurons across the sleep-waking cycle. *Journal of Neuroscience*. 2005 Jul 13;25(28):6716-20.
58. Kiyashchenko LI, Mileykovskiy BY, Maidment N, Lam HA, Wu MF, John J, et al. Release of Hypocretin (Orexin) during Waking and Sleep States. *The Journal of Neuroscience*. 2002 Jul 1;22(13):5282-6.
59. Adamantidis AR, Zhang F, Aravanis AM, Deisseroth K, De Lecea L. Neural substrates of awakening probed with optogenetic control of hypocretin neurons. *Nature*. 2007 Nov 15;450(7168):420-4.
60. Hasegawa E, Yanagisawa M, Sakurai T, Mieda M. Orexin neurons suppress narcolepsy via 2 distinct efferent pathways. *Journal of Clinical Investigation*. 2014 Feb 3;124(2):604-16.
61. Lin L, Faraco J, Li R, Kadotani H, Rogers W, Lin X, et al. The Sleep Disorder Canine Narcolepsy Is Caused by a Mutation in the Hypocretin (Orexin) Receptor 2 Gene rhythmicity in *Drosophila* and/or mammals (Huang et al Protein-protein interactions within the PAS domain and transcription-translation feedback loops have been established to be primary * Center for Narcolepsy factors in the generation of circadian rhythmicity at the Department of Psychiatry cellular level (Huang et al. Vol. 98, *Cell*. 1999.
62. del Cid Pellitero E, Garzón García M. El sistema de neurotransmisión hipocretinérgico/orexinérgico en la regulación de los estados de vigilia y sueño. *Rev Neurol*. 2007; 45(08):482.
63. Peyron C, Tighe DK, Van Den Pol AN, De Lecea L, Craig Heller H, Sutcliffe JG, et al. Neurons Containing Hypocretin (Orexin) Project to Multiple Neuronal Systems. 1998.
64. Balcita-Pedicino JJ, Sesack SR. Orexin axons in the rat ventral tegmental area synapse infrequently onto dopamine

- and γ -aminobutyric acid neurons. *Journal of Comparative Neurology*. 2007 Aug 10;503(5):668-84.
65. Cason AM, Smith RJ, Tahsili-Fahadan P, Moorman DE, Sartor GC, Aston-Jones G. Role of orexin/hypocretin in reward-seeking and addiction: Implications for obesity. *Physiol Behav*. 2010 Jul;100(5):419-28.
 66. Baimel C, Bartlett SE, Chiou L, Lawrence AJ, Muschamp JW, Patkar O, et al. Orexin/hypocretin role in reward: implications for opioid and other addictions. *Br J Pharmacol*. 2015 Jan;172(2):334-48.
 67. McGregor R, Thannickal TC, Siegel JM. Pleasure, addiction, and hypocretin (orexin). In: *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier B.V.; 2021. p. 359-74.
 68. Lawrence AJ, Cowen MS, Yang HJ, Chen F, Oldfield B. The orexin system regulates alcohol-seeking in rats. *Br J Pharmacol*. 2006 Jul 22;148(6):752-9.
 69. Shoblock JR, Welty N, Aluisio L, Fraser I, Motley ST, Morton K, et al. Selective blockade of the orexin-2 receptor attenuates ethanol self-administration, place preference, and reinstatement. *Psychopharmacology (Berl)*. 2011 May;215(1):191-203.
 70. Hara J, Beuckmann CT, Nambu T, Willie JT, Chemelli RM, Sinton CM. Genetic Ablation of Orexin Neurons in Mice Results in Narcolepsy, Hypophagia, and Obesity differential cloning approach and named the putative encoded peptides hypocretins. Orexin-A (hypocretin-1) and orexin-B (hypocretin-2) are expressed together as. Vol. 30, *Neuron*. 2001.
 71. Nishino S, Mignot E. Pharmacological aspects of human and canine narcolepsy. *Prog Neurobiol*. 1997 May;52(1):27-78.
 72. Moorman DE, Aston-Jones G. Orexin-1 receptor antagonism decreases ethanol consumption and preference selectively in high-ethanol-preferring Sprague-Dawley rats. *Alcohol*. 2009 Aug;43(5):379-86.
 73. Anderson RI, Becker HC, Adams BL, Jesudason CD, Rorick-Kehn LM. Orexin-1 and orexin-2 receptor antagonists reduce ethanol self-administration in high-drinking rodent models. *Front Neurosci*. 2014;(8 FEB).
 74. Richards JK, Simms JA, Steensland P, Taha SA, Borgland SL, Bonci A, et al. Inhibition of orexin-1/hypocretin-1 receptors inhibits yohimbine-induced reinstatement of ethanol and sucrose seeking in Long-Evans rats. *Psychopharmacology (Berl)*. 2008 Jul;199(1):109-17.
 75. Lei K, Wegner SA, Yu JH, Mototake A, Hu B, Hopf FW. Nucleus accumbens shell and mPFC but not insula Orexin-1 receptors promote excessive alcohol drinking. *Front Neurosci*. 2016 Aug 30;10(AUG).
 76. Barson JR, Ho HT, Leibowitz SF. Anterior thalamic paraventricular nucleus is involved in intermittent access ethanol drinking: Role of orexin receptor 2. *Addiction Biology*. 2015 May 1;20(3):469-81.
 77. Brown RM, Khoo SYS, Lawrence AJ. Central orexin (hypocretin) 2 receptor antagonism reduces ethanol self-administration, but not cue-conditioned ethanol-seeking, in ethanol-preferring rats. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2013 Oct;16(9):2067-79.
 78. Dayas C V., McGranahan TM, Martin-Fardon R, Weiss F. Stimuli Linked to Ethanol Availability Activate Hypothalamic CART and Orexin Neurons in a Reinstatement Model of Relapse. *Biol Psychiatry*. 2008 Jan 15;63(2):152-7.
 79. Morganstern I, Chang GQ, Barson JR, Ye Z, Karatayev O, Leibowitz SF. Differential effects of acute and chronic ethanol exposure on orexin expression in the perifornical lateral hypothalamus. *Alcohol Clin Exp Res*. 2010 May;34(5):886-96.
 80. Sterling ME, Karatayev O, Chang GQ, Algava DB, Leibowitz SF. Model of voluntary ethanol intake in zebrafish: Effect on behavior and hypothalamic orexigenic peptides. *Behavioural Brain Research*. 2015 Feb 1;278:29-39.
 81. Sharf R, Guarnieri DJ, Taylor JR, DiLeone RJ. Orexin mediates morphine place preference, but not morphine-induced hyperactivity or sensitization. *Brain Res*. 2010 Mar 4;1317:24-32.
 82. Harris GC, Wimmer M, Aston-Jones G. A role for lateral hypothalamic orexin neurons in reward seeking. *Nature*. 2005 Sep 14;437(7058):556-9.
 83. Narita M, Nagumo Y, Hashimoto S, Narita M, Khotib J, Miyatake M, et al. Direct involvement of orexinergic systems in the activation of the mesolimbic dopamine pathway and related behaviors induced by morphine. *Journal of Neuroscience*. 2006 Jan 11;26(2):398-405.
 84. Sharf R, Sarhan M, DiLeone RJ. Orexin Mediates the Expression of Precipitated Morphine Withdrawal and Concurrent Activation of the Nucleus Accumbens Shell. *Biol Psychiatry*. 2008 Aug 1;64(3):175-83.
 85. Tunisi L, D'Angelo L, Fernández-Rilo AC, Forte N, Piscitelli F, Imperatore R, et al. Orexin-AC/Hypocretin-1 Controls the VTA-NAc Mesolimbic Pathway via Endocannabinoid-Mediated Disinhibition of Dopaminergic Neurons in Obese Mice. *Front Synaptic Neurosci*. 2021 Feb 4;13.
 86. Belali R, Mard SA, Khoshnam SE, Bavarsad K, Sarkaki A, Farbood Y. Anandamide improves food intake and orexinergic neuronal activity in the chronic sleep deprivation induction model in rats by modulating the expression of the CB1 receptor in the lateral hypothalamus. *Neuropeptides*. 2023 Oct;101:102336.
 87. Schwab RJ. 2022. *Narcolepsia*. Manual MSD.
 88. Thannickal TC, John J, Shan L, Swaab DF, Wu MF, Ramathanan L, et al. Opiates increase the number of hypocretin-producing cells in human and mouse brain and reverse cataplexy in a mouse model of narcolepsy. *Sci Transl Med*. 2018 Jun 27;10(447).
 89. Soler-Cedeno O, Xi ZX. Neutral CB1 Receptor Antagonists as Pharmacotherapies for Substance Use Disorders: Rationale, Evidence, and Challenge. *Cells*. 2022 Oct 17;11(20):3262.