

Principales neurotransmisores involucrados en la regulación del ciclo sueño-vigilia

Javier Franco-Pérez,^{*,**} Paola Ballesteros-Zebadúa,^{*} Verónica Custodio,^{*} Carlos Paz^{*}

* Departamento de Neurofisiología, Unidad de Radioneurocirugía, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

** Ciencias Biológicas, Universidad Nacional Autónoma de México.

Major neurotransmitters involved in the regulation of sleep-wake cycle

ABSTRACT

Neuronal activity in the central nervous system undergoes a variety of electrophysiological changes along the sleep-wake cycle. These changes are modulated by a complex interaction between different neurochemical systems located throughout the brain. Within brainstem and hypothalamus there are a number of neuronal populations that promote wakefulness through the action of different neurotransmitters like noradrenaline, serotonin, histamine and orexin. These systems act together in the generation and maintenance of wakefulness, however although each one contributes in a unique way no neurotransmitter seems to be absolutely necessary because wakefulness is not completely inhibited in the absence of any of them. On the other hand, neurons located in the hypothalamus and brainstem are involved in initiating and maintaining sleep. These neurons contain neurotransmitters such as acetylcholine and GABA and have projections to nuclei involved in wakefulness regulation. Recently, models have been proposed suggesting that sleep is modulated by flip-flop switches which are characterized by neuronal circuits with different neurotransmitters and that interacting to regulate the initiation and maintenance of the different stages of sleep wake cycle. This review is based on pharmacological, electrophysiological and neurochemical studies with the aim of analyze the major neurotransmitters and the cerebral regions involved in the regulation of wakefulness and different states of sleep.

Key words. Acetylcholine. Adenosine. GABA. Histamine. Noradrenaline. Orexins. Serotonin. Sleep. Wakefulness.

RESUMEN

La actividad neuronal en el sistema nervioso central experimenta una gran variedad de cambios electrofisiológicos a lo largo del ciclo sueño-vigilia. Estos cambios son modulados por una compleja interacción entre múltiples sistemas neuroquímicamente distintos localizados a lo largo del cerebro. Dentro del tallo cerebral e hipotálamo existen varias poblaciones neuronales que promueven la vigilia mediante la acción de diferentes neurotransmisores como noradrenalina, serotonina, histamina y orexina. Estos sistemas actúan de manera conjunta en la generación y mantenimiento de la vigilia; sin embargo, aunque cada uno contribuye de manera única, ninguno de éstos parece ser absolutamente necesario, ya que la vigilia no se inhibe completamente en la ausencia de alguno de ellos. En contraste, neuronas localizadas en núcleos específicos del hipotálamo y el tallo cerebral están involucradas en la iniciación y mantenimiento del sueño. Estas neuronas contienen neurotransmisores como acetilcolina y GABA, las cuales proyectan y modulan la actividad de los núcleos involucrados en la regulación de la vigilia. Recientemente, se han propuesto modelos que establecen que el sueño es modulado por interruptores *flip-flop*, los cuales constituyen circuitos neuronales con características neuroquímicas diferentes y que interactúan regulando la iniciación y el mantenimiento de los diferentes estados del ciclo sueño-vigilia. Esta revisión se basa en estudios farmacológicos, electrofisiológicos y neuroquímicos con el objetivo de señalar y analizar los principales neurotransmisores y las estructuras cerebrales hasta ahora involucradas en la regulación de la vigilia y las diferentes etapas del sueño.

Palabras clave. Acetilcolina. Adenosina. GABA. Histamina. Noradrenalina. Orexina. Serotonina. Sueño. Vigilia.

INTRODUCCIÓN

El sueño es un estado funcional natural caracterizado por una reducción de la actividad motora voluntaria, incremento del umbral de respuesta a

estímulos externos y postura estereotípica. Las diferentes etapas del sueño y la vigilia presentan patrones conductuales, bioquímicos y electrofisiológicos específicos. Incluso, a partir de los registros del EEG se pueden diferenciar las diversas etapas

del sueño gracias a la presencia o ausencia de los llamados ritmos cerebrales:

- Ritmo delta (0.5-3.9 Hz).
- Ritmo theta (4-7.9 Hz).
- Ritmo alfa (8-12.9 Hz).
- Ritmo beta (13-19.9 Hz).
- Ritmo gamma (20-100 Hz).

El sueño normal en el humano comprende dos estados: el sMOR (también llamado sueño REM) y el sueño no MOR, convencionalmente subdividido en tres etapas. En la etapa 1 del sueño no MOR el EEG presenta actividad de bajo voltaje y una frecuencia que combina ritmos alfa y theta. En la etapa 2 la actividad cerebral es predominantemente theta; son característicos de esta fase los husos de sueño (brotes de 0.5 a 2 seg de actividad beta) y los complejos K (ondas bifásicas de gran amplitud). Finalmente, la etapa 3 se caracteriza por presentar actividad delta de gran voltaje, los investigadores a menudo se refieren a esta etapa como SOL, sueño delta o sueño profundo.

Por otra parte, el sueño en modelos experimentales (como la rata) se ha dividido solamente en SOL y sMOR. En los registros corticales se ha notado que el SOL está caracterizado por actividad delta de gran amplitud mientras que en el sMOR se observan ondas rápidas y de bajo voltaje paradójicamente similares a las presentes durante la vigilia (Figura 1).

Y como lo describieron por primera vez Aserinsky y Kleitman,¹ el sMOR también se distingue por la presencia de movimientos oculares rápidos y la ausencia de tono muscular.

A lo largo de la historia se han realizado una gran cantidad de trabajos para determinar las estructuras cerebrales y los sistemas de neurotransmisores involucrados en la regulación de la vigilia y el sueño. Incluso, se conocen varias moléculas como péptidos, citocinas y algunas de naturaleza lipídica, las cuales modifican el sueño y se les ha denominado factores inductores de sueño.² Esta revisión tiene el objetivo de señalar y analizar los principales neurotransmisores y las estructuras cerebrales involucradas en la regulación del ciclo sueño-vigilia. Asimismo, se hace una integración de los diferentes neurotransmisores en modelos previamente descritos, los cuales consisten en circuitos neuronales con características neuroquímicas diferentes y que interactúan modulando la generación o la inhibición de los diferentes estados del ciclo sueño-vigilia.

NA

En los años 60 la demostración histoquímica de la presencia de neuronas noradrenérgicas, específicamente en un núcleo pontino denominado LC, permitió a Jouvet, *et al.*, realizar trabajos pioneros en la regulación del sueño y la vigilia. Dichos estudios demostraron que las lesiones electrolíticas del LC po-

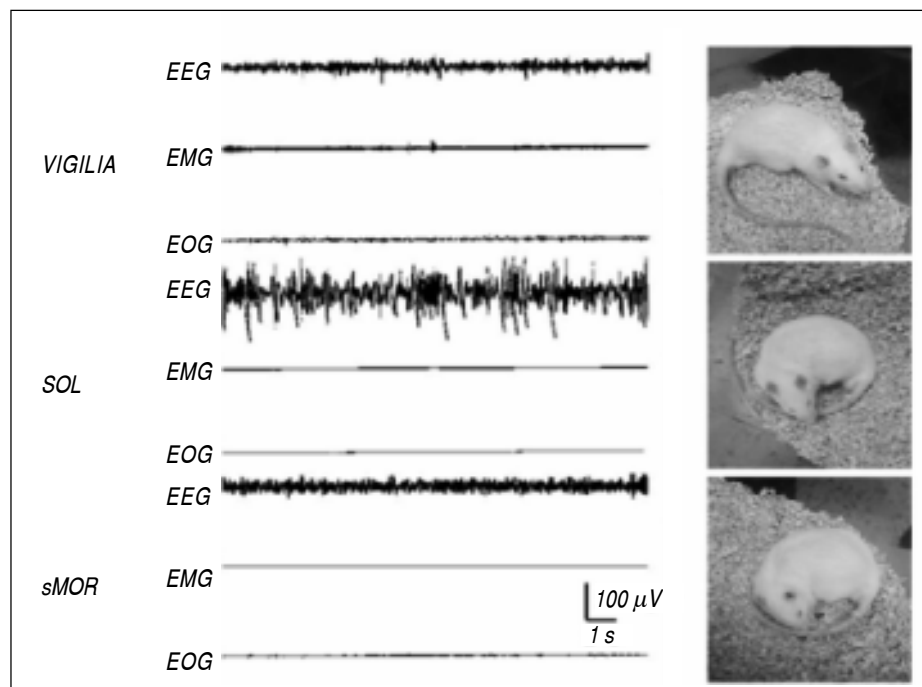


Figura 1. Registro poligráfico de rata adulta. Se muestra la actividad cortical (EEG) del músculo del cuello (EMG) y movimientos oculares (EOG), así como la postura típica de la rata en cada etapa. Durante la vigilia el EEG muestra predominantemente actividad de bajo voltaje (40-60 μ V) y alta frecuencia (30-50 Hz). Durante el SOL se presentan ondas de baja frecuencia (0.1-10 Hz) y gran amplitud (200-400 μ V). En el sMOR el EEG consiste de ondas de alta frecuencia (20-40 Hz) y baja amplitud (50-80 μ V). Tomada de los registros del laboratorio.

dían interrumpir el sMOR e incluso, dependiendo de la extensión de la lesión, se podía eliminar completamente dicho estado. Estos resultados se han revisado, ya que no ha sido posible reproducir tales resultados mediante métodos más finos de lesión del LC. Posteriormente, se determinó que el LC es el sitio principal de proyecciones eferentes a la mayoría de las estructuras del cerebro anterior que son inervadas por neuronas noradrenérgicas.^{3,4} Las neuronas de este núcleo exhiben actividad dependiente del estado, es decir, las tasas de disparo más altas se observan durante la vigilia, tasas casi nulas durante el SOL y el cese completo de la tasa de disparo durante el sMOR.^{5,6} Se ha propuesto que las neuronas noradrenérgicas del LC son un elemento principal en la regulación de la vigilia y los despertares. Los estudios farmacológicos que utilizan diversos agentes para manipular la neurotransmisión noradrenérgica han mostrado que la infusión directa de NA, así como la de los agonistas fenilefrina, isoproterenol y clenbuterol en regiones inervadas por neuronas noradrenérgicas (como el área septal medial y el NPOM), produce incrementos del tiempo total de vigilia.^{7,8} También se ha determinado que las drogas que antagonizan a los receptores noradrenérgicos (como el prazosin, yohimbina y propranolol) incrementan la actividad de ondas lentas en el EEG⁹ y el tiempo total de sMOR en ratas.¹⁰

Las drogas que estimulan la liberación o bloquean la recaptura de NA incrementan o prolongan la vigilia y son usadas para tratar la hipersomnolencia. De éstas, el modafinil es la más usada recientemente, ya que es un agente promotor de la vigilia y está autorizado su uso en pacientes con somnolencia excesiva asociada con narcolepsia, síndrome de apnea obstructiva de sueño y desorden de sueño por turnos de trabajo.¹¹ Todos estos estudios han sugerido que la NA juega un papel importante en la regulación de la vigilia.

5-HT

Las neuronas serotoninérgicas están distribuidas principalmente en los NR, los cuales son grupos de neuronas que se extienden a lo largo del tallo cerebral y proyectan a diferentes regiones del cerebro. A finales de los años 60 este neurotransmisor se involucró en la generación de sueño a partir de los trabajos pioneros de Jouvet.¹² Inicialmente se consideró que participaba únicamente en la regulación del SOL, debido a que la inhibición de la síntesis de 5-HT y la destrucción de neuronas del NR originaba un estado de insomnio total. Esta apreciación ha cambiado por estudios realizados desde entonces en modelos experi-

mentales con gatos y ratas. En ambas especies, la tasa de disparo de las neuronas serotoninérgicas y la concentración de 5-HT extracelular en el rafé dorsal es consistentemente más alta durante la vigilia, disminuye progresivamente a lo largo del SOL y alcanza su mínimo nivel durante el sMOR.^{13,14} Se ha propuesto que este sistema participa en el mantenimiento de la vigilia, dicha afirmación ha sido apoyada por estudios farmacológicos en los cuales se observó que la administración sistémica de agonistas del receptor 5-HT (1A) como 8-OH-DPAT y RU-24969, incrementan la vigilia y reducen el SOL y sMOR.^{15,16} Asimismo, la activación de diferentes subtipos de receptores serotoninérgicos en el rafé dorsal por medio de diferentes agentes como CP-94253, LP-44 y m-CPBG origina predominantemente supresión del sMOR.¹⁷⁻¹⁹ Por otra parte, se ha determinado que la reducción en la neurotransmisión serotoninérgica mediante la administración de antagonistas como ritanserina, MDL-100907, RO-4368554 y S-32006 incrementa el SOL y disminuye la vigilia.²⁰⁻²² El origen de los cambios en la actividad serotoninérgica en los NR a lo largo del ciclo sueño-vigilia aún no está claramente definido. Sin embargo, se ha propuesto que dicha actividad es regulada por mecanismos GABAérgicos que involucran a los receptores 5-HT(2C)²³ y por la acción de neuropéptidos como las orexinas mediante mecanismos excitatorios directos e inhibitorios indirectos.²⁴

ACh

La importancia del sistema colinérgico en la generación del sMOR fue documentada desde la década de los 60. Hernández-Peón fue el primero en proponer que el sistema colinérgico estaba implicado en la generación del sueño, ya que demostró que la estimulación de diferentes áreas del cerebro con cristales de ACh originaba secuencias completas de sueño, es decir, episodios de SOL seguidos de sMOR.

Estudios más recientes han demostrado que existen importantes grupos de neuronas colinérgicas en el CAB y también en el tallo cerebral, estas últimas agrupadas en los núcleos PPT y LDT. Estudios electrofisiológicos en el CAB, PPT y LDT mostraron que las neuronas colinérgicas descargan a tasas significativamente más altas durante la vigilia y el sMOR en comparación con el SOL.^{25,26} Algunos reportes han encontrado mediante microdiálisis que la liberación de ACh en el CAB y en otras regiones como la corteza y el tálamo es más elevada durante la vigilia y el sMOR, esto es, durante los estados con mayor activación cortical.^{27,28} También se ha demostrado que la administración oral de donepezil, el

cual inhibe el metabolismo de la ACh, aumenta los niveles de ACh y, por consiguiente, el tiempo total de vigilia.²⁹

Los estudios farmacológicos han permitido determinar que la microinyección de agonistas colinérgicos del tipo muscarínicos (M) como oxotremorina y carbacol o neostigmina, un inhibidor de la enzima acetilcolinesterasa, en la formación reticular pontina incrementa el tiempo total de sMOR.³⁰⁻³² Asimismo, este efecto puede ser bloqueado por el efecto antagónico de la metocetramina sobre los receptores M2 y M4.³⁰ El papel de los receptores nicotínicos sobre la generación del sMOR es controversial, ya que se ha descrito que la microinyección de nicotina en la formación reticular pontina incrementa el sMOR;³³ sin embargo, recientemente se determinó que la administración sistémica crónica lleva a la disminución de SOL y sMOR, así como al incremento de vigilia.³⁴ Durante muchos años se planteó la hipótesis de que las neuronas colinérgicas del tallo cerebral tenían un papel primordial sobre la atonía muscular presente en el sMOR;³⁵ no obstante, estudios recientes han demostrado que la médula supraolivar, la cual contiene neuronas glutamatérgicas (que proyectan hacia el asta ventral de la médula espinal), es un elemento primordial del circuito regulador de la atonía muscular del sMOR.³⁶

GABA

Desde los trabajos de Krnjevic, *et al.*, es bien conocido que el GABA es el principal neurotransmisor inhibitorio que se localiza ampliamente a lo largo del SNC. Los primeros trabajos que intentaron relacionar al GABA con el sueño fueron realizados a finales de los años 60 y principios de los 70, en los cuales mostraron que el incremento central de GABA por medio de su infusión ICV principalmente aumentaba el SOL e inducía una caída de sMOR.

En la actualidad, es bien sabido que en el hipotálamo, específicamente en el NPOM y en el APVL, existen neuronas GABAérgicas, las cuales exhiben un patrón específico de descarga elevada durante el SOL y sMOR.^{37,38} Estas zonas inervan múltiples regiones promotoras de la vigilia, incluyendo el LC, rafé dorsal, NTM, PPT/LDT y el área perifornical del HL. Se ha planteado que estas neuronas GABAérgicas pueden promover el sueño por medio de la inhibición de los sistemas involucrados en la vigilia y los despertares.^{39,40} Las benzodiazepinas son utilizadas para tratar el insomnio, ya que incrementan la señalización GABAérgica y de esta forma promueven un efecto hipnótico caracterizado por disminu-

ción de la vigilia, incremento del tiempo total de SOL y disminución de la latencia de aparición del SOL.^{41,42} Aunque estos fármacos han sido ampliamente usados, provocan varios efectos secundarios que incluyen alteraciones en la arquitectura del sueño por la reducción de sMOR, problemas en la memoria y síndrome de abstinencia. Existe un grupo de hipnóticos no-benzodiazepínicos que se unen al receptor GABA_A como el zolpidem y la zopiclona, los cuales han demostrado una eficacia hipnótica⁴³ similar a las benzodiazepinas, además de un excelente perfil de seguridad; es decir, estos fármacos generalmente causan menos alteraciones secundarias en la arquitectura normal del sueño y en la memoria.⁴⁴

Estudios experimentales han demostrado la acción promotora del GABA sobre el sueño mediante el uso de algunas sustancias agonistas y antagonistas de este neurotransmisor. Lancel, *et al.*⁴⁵ encontraron un incremento de SOL y sMOR después de la aplicación de muscimol. Recientemente se describió que la administración intraperitoneal en ratones de un nuevo agonista GABAérgico, el E-6199, promueve un incremento del SOL;⁴⁶ este mismo efecto se ha observado después de la infusión directa en el hipotálamo de otro agonista GABAérgico denominado gaboxadol.⁴⁷ Por el contrario, el CGP-36742, cuya acción principal es antagonizar a los receptores GABA_B y GABA_C, incrementa el tiempo total de vigilia y disminuye el SOL.⁴⁸ Todos estos datos sugieren que la inhibición GABAérgica efectuada principalmente sobre los núcleos promotores de vigilia es un mecanismo determinante que contribuye a la generación de episodios de sueño, principalmente SOL.

HIS

Las neuronas histaminérgicas en el cerebro de mamíferos están localizadas en el área hipotalámica posterior, concentradas particularmente en el NTM y desde esta región mandan sus axones hacia prácticamente todo el sistema nervioso central.^{49,50} De manera similar a las neuronas del LC y del rafé dorsal, las neuronas histaminérgicas del NTM están activas solamente durante la vigilia, cesan el disparo antes de la aparición de ondas lentas en el EEG,^{51,52} y permanecen silentes durante el SOL y sMOR.

Existen tres tipos de receptores histaminérgicos expresados en el cerebro y farmacológicamente se ha demostrado que la estimulación de los tipos H1 y H2 favorece la aparición de vigilia a expensas del SOL y sMOR.^{53,54} En contraste, los tratamientos que actúan como antagonistas de los receptores H1 o que inhiben específicamente la acción de la HIS-d Descar-

boxilasa originan una disminución significativa de la vigilia y de la latencia al SOL, así como un incremento del tiempo total de SOL y sMOR.^{55,56} Se ha determinado que los receptores H3 controlan la actividad de las neuronas histaminérgicas por medio de la autoinhibición presináptica.⁵⁰ A causa de que los H3 controlan la síntesis, liberación y recaptura de HIS, se ha propuesto que el mantenimiento de la vigilia podría estar modulado por dichos receptores y sus ligandos.⁵⁷

De esta forma, se ha descrito que los antagonistas de los H3, tioperamida y ciproxifano incrementan la vigilia y los ritmos rápidos corticales del EEG. Por el contrario, la administración de un agonista de los receptores H3 (como el imetit) aumenta el SOL y atenúa en forma dosis-dependiente el incremento de vigilia originado por el ciproxifano.⁵⁸ Estos datos sustentan la hipótesis de que los antagonistas de los H3 incrementan la concentración de HIS sináptica, lo que a su vez activa a los receptores postsinápticos H1 promoviendo la vigilia. Todos estos resultados indican que las neuronas histaminérgicas tienen un papel determinante en los mecanismos de mantenimiento de la vigilia.

ORX

Las ORX A y B son moléculas peptídicas recientemente descubiertas y relacionadas con la promoción y mantenimiento de la vigilia. Dichos péptidos fueron descubiertos simultáneamente en 1998 por dos grupos de investigadores;^{59,60} posteriormente se describieron como neuropéptidos sintetizados por un grupo de neuronas principalmente localizadas en el HL y en menor proporción en el posterior y dorso-medial, además del núcleo perifornical.⁶¹ Estas neuronas orexinérgicas proyectan y activan núcleos histaminérgicos, noradrenérgicos, serotoninérgicos y colinérgicos del hipotálamo y tallo cerebral, de esta forma mantienen y consolidan los episodios de vigilia.⁶² Recientemente se ha observado en registros electrofisiológicos *in vivo* que las neuronas orexinérgicas exhiben una descarga tónica altamente específica de la vigilia, virtualmente cesan la tasa de disparo en el SOL, durante el sMOR permanecen relativamente silentes e incrementan su disparo antes del final del episodio de sMOR.^{63,64}

La primera relación entre las ORX y la narcolepsia (trastorno del sueño caracterizado por somnolencia excesiva e intrusiones de sMOR durante la vigilia) se originó a partir de un estudio realizado en caninos narcolépticos que reveló una mutación en el gen que codifica para el receptor 2 de la ORX.⁶⁵ Posteriormente,

se describió que en humanos afectados existe una disminución significativa de la expresión del receptor 1 para ORX,⁶⁶ así como una reducción en el número de neuronas orexinérgicas.^{67,68} Se ha demostrado que las neuronas noradrenérgicas del LC reciben una densa innervación orexinérgica y además responden a la aplicación de ORX A incrementando su tasa de disparo,⁶⁹ asimismo la administración de ORX A, B o el [Ala11]orexin-B, un agonista selectivo del receptor tipo 2, incrementa significativamente la duración de la vigilia hasta en 150% y también disminuye la duración del SOL y sMOR.^{69,70} Por el contrario, el almorexanto (antagonista orexinérgico que se une a ambos receptores) tiene la capacidad de promover el sueño, ya que incrementa el SOL y el sMOR a expensas de la vigilia.⁷¹

Adenosina

Aunque no es considerado propiamente un neurotransmisor, la adenosina funciona como un neuromodulador en el sistema nervioso central, ya que tiene la capacidad de inhibir la actividad neuronal y la liberación del neurotransmisor. Se ha descrito que las concentraciones de adenosina en el cerebro incrementan significativamente durante la privación y fragmentación del sueño, dichas concentraciones disminuyen lentamente durante el periodo de recuperación de sueño.^{72,73} Estos datos sugieren que la adenosina es un factor endógeno involucrado en la homeostasis del sueño, ya que probablemente promueve la hipersomnolencia presentada después de la vigilia prolongada.

Algunos estimulantes como la cafeína, teofilina y paraxantina actúan como antagonistas de los receptores para adenosina y de esta forma promueven significativamente la vigilia y proporcionalmente reducen el SOL y sMOR.^{74,75} Recientemente, se propuso que la adenosina tiene un papel funcional en el control de la activación orexinérgica, ya que la microinyección en el HL del antagonista de los receptores A1 (el DPX) produce un incremento significativo de la vigilia con una reducción concomitante del SOL y sMOR.⁷⁶ Por otra parte, ha sido descrito que la administración de adenosina o de fármacos agonistas de los receptores para adenosina, originan un aumento de SOL y retraso de sMOR tanto en ratas como en humanos. La perfusión de adenosina en núcleos colinérgicos e histaminérgicos (como el LDT y el NTM, respectivamente) produce una disminución de la vigilia además de un incremento significativo del SOL y sMOR.^{77,78} Así, estos estudios sugieren que el efecto inductor de sueño de la adenosina podría depender en

parte de la inhibición de los sistemas promotores de vigilia en el cerebro.

En general, existen muchas moléculas que tienen la capacidad de modificar el sueño e incluso se ha propuesto que no sólo está regulado por sinapsis químicas, sino también por sinapsis eléctricas;⁷⁹ sin embargo, los sustratos químicos y neuronales hasta ahora mencionados, y resumidos en el cuadro 1, son los principales blancos de fármacos estimulantes e hipnóticos.

Integración de los sistemas neuroquímicos en modelos *flip-flop* para la regulación del SOL y el sMOR

Para entender cómo se regula el sueño es necesario considerar las interacciones recíprocas entre los

distintos sistemas de vigilia y los núcleos promotores del sueño. Una serie de grupos neuronales monoaminérgicos (sistemas de vigilia) están localizados en el LC (NA), los NR (5-HT) y el NTM (HIS). Las neuronas de dichos núcleos comparten la característica de que su tasa de disparo es mayor durante la vigilia, disminuye durante el SOL y prácticamente dejan de descargar durante el sMOR. La alta actividad de los núcleos monoaminérgicos durante la vigilia modula la actividad del NPOM y el APVL, los cuales son regiones GABAérgicas que promueven principalmente el SOL. Por el contrario, durante el SOL estos núcleos descargan rápidamente y, dado que su naturaleza es GABAérgica, inhiben a los grupos monoaminérgicos. Saper⁸⁰ denominó a esta interacción recíproca como interruptor *flip-flop*, ya que es un circuito de retroalimentación que genera dos

Cuadro 1. Principales neurotransmisores que participan en la regulación del ciclo sueño-vigilia y el efecto de algunos agonistas y antagonistas.

Neurotransmisor	Tasa de disparo	Agonistas	Antagonistas	Referencias
NA Ubicación: LC Receptores: adrenérgicos α , β	↑↑↑ Vigilia ↓↓↓ SOL Ø sMOR	fenilefrina, ↑ Vigilia isoproterenol, ↓ SOL clenbuterol, modafinil ↓ sMOR	prazosin, ↓ Vigilia yohimbina, ↑ SOL propranolol ↑ sMOR	7-11
5-HT Ubicación: NR Receptores: 5-HT ₁₋₇	↑↑↑ Vigilia ↓↓↓ SOL ↓↓↓ sMOR	8-OHDPAT, ↑ Vigilia RU24969, ↓ SOL CP-94253, ↓ sMOR CP-44, m-CPBG	ritanserina, ↓ Vigilia MDL-100907, ↑ SOL RO-4368554, ↑ sMOR S-32006	15-22
HIS Ubicación: NTM Receptores: H ₁ , H ₂ , H ₃	↑↑↑ Vigilia ↓↓↓ SOL Ø sMOR	2-TEA, ↑ Vigilia histamina ↓ SOL ↓ sMOR	pirilamina, ↓ Vigilia difenedramina ↑ SOL ciproheptadina ↑ sMOR	53-58
ORX Ubicación: HL Receptores: HCRTR1, HCRTR2	↑↑↑ Vigilia ↓↓↓ SOL Ø sMOR	[Ala11] orexin-B ↑ Vigilia ↓ SOL ↓ sMOR	almorexanto ↓ Vigilia ↑ SOL ↑ sMOR	69-71
ACh Ubicación: PPT/LTD/CAB Receptores: Nicotínicos-nAChR Muscarínicos-mAChR	↑↑↑ Vigilia ↓↓↓ SOL ↑↑↑ sMOR	nicotina, ↑ Vigilia oxotremorina, ↓ SOL carbacol, ↑ sMOR neostigmina	metoctramina ↑ Vigilia ↓ SOL ↓ sMOR	30-32
GABA Ubicación: APVL/NPOM Receptores: GABA _a , GABA _b , GABA _c	↓↓↓ Vigilia ↑↑↑ SOL ↑↑↑ sMOR	benzodiazepinas, ↓ Vigilia zolpidem, zopiclona, ↑ SOL muscimol, gaboxadol, ↓ sMOR E-6199	bicuculina, ↑ Vigilia CGP 36742 ↓ SOL ↓ sMOR	41-48
Adenosina Ubicación: en todo el cerebro Receptores: A1, A2a, A2b, A3		CPA, ↓ Vigilia adenosina ↑ SOL ↑ sMOR	cafeína, ↑ Vigilia paraxantina, ↓ SOL DPX, teofilina ↓ sMOR	74-78

↑↑↑ aumento, ↓↓↓ disminución y Ø mínima o casi nula tasa de disparo en dichas neuronas en cada etapa de sueño. ↑ Simboliza un aumento y ↓, un decremento del tiempo transcurrido en dicha etapa de sueño como respuesta a la aplicación de la sustancia mencionada. LC: locus coeruleus. NR: núcleos del rafé. NTM: núcleo tuberomamilar. HL: hipotálamo lateral. PPT: núcleo pedunculopontino tegmental. LTD: núcleo laterodorsal tegmental. CAB: cerebro anterior basal. APVL: área preóptica ventrolateral. NPOM: núcleo preóptico medio.

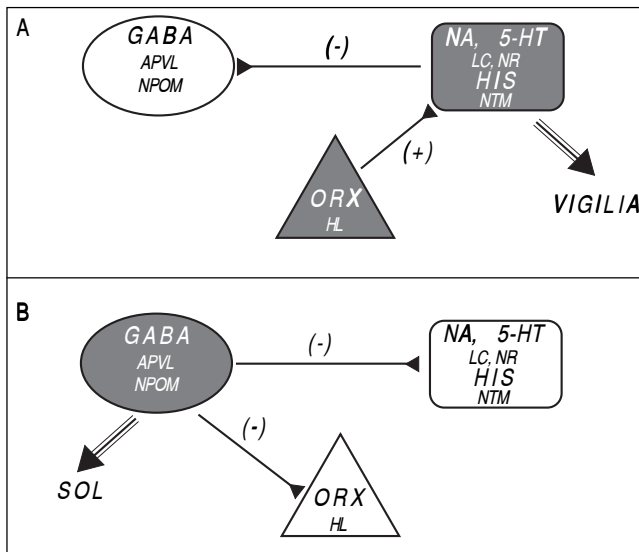


Figura 2. Regulación de la vigilia y el SOL mediante un modelo propuesto previamente por Saper.⁸⁰ **A.** La vigilia es generada por el incremento en la actividad de los núcleos monoaminérgicos (NA, 5-HT, HIS) que a su vez modulan la actividad GABAérgica del APVL y NPOM. En esta fase las neuronas orexinérgicas del HL (ORX) sirven para estimular la actividad monoaminérgica y asegurar la prevalencia de la vigilia. **B.** Por el contrario, durante el sueño las neuronas GABAérgicas del APVL y NPOM inhiben a los núcleos monoaminérgicos y a las neuronas orexinérgicas promoviendo la aparición del SOL. Rellenos en gris: núcleos activos. Rellenos en blanco: núcleos inactivos. (-) inhibición, (+) estimulación. APVL: área preóptica ventrolateral. NPOM: núcleo preóptico medio. HL: hipotálamo lateral. LC: locus coeruleus. NR: núcleos del rafé. NTM: núcleo tuberomamilar.

posibles patrones de descarga. Este interruptor puede ayudar a producir transiciones entre la vigilia y el SOL e incluso se ha propuesto que es estabilizado por las neuronas del HL (ORX), las cuales pueden excitar a los sistemas promotores de vigilia y así asegurar la prevalencia de la vigilia (Figura 2).

Por otra parte, uno de los principales temas a elucidar es la neuromodulación del sMOR. El primer modelo acerca de la regulación del sMOR enfatizó las interacciones entre neuronas colinérgicas de la formación reticular, específicamente del campo tegmental gigantocelular y neuronas monoaminérgicas del LC (NA) y del NR (5-HT). De esta forma, Hobson, *et al.*,⁸¹ en 1975, propusieron un modelo de interacción recíproca basado en la existencia de un circuito generador de sMOR. Este modelo estaba sustentado en el hecho de que durante el sMOR las neuronas colinérgicas (denominadas REM-on por su capacidad de promover el sMOR) incrementan su tasa de disparo, mientras que las neuronas monoaminérgicas (denominadas REM-off por inhibir la aparición del sMOR) prácticamente cesan su actividad. Se propuso que el

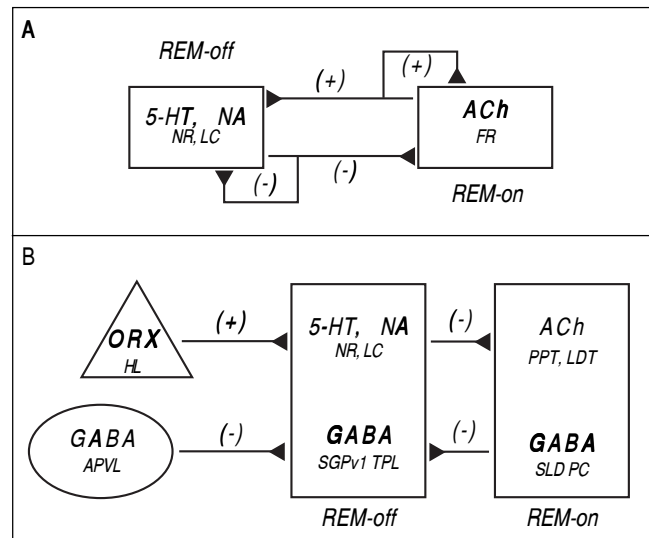


Figura 3. Principales modelos para la regulación del sMOR. **A.** Primer modelo propuesto por Hobson, *et al.*,⁸¹ en 1975, en el cual la generación del sMOR se basa únicamente en la interacción recíproca autorregulatoria entre grupos neuronales colinérgicos (REM-on) y monoaminérgicos (REM-off). **B.** Modelo propuesto en 2006 por Lu, *et al.*⁸² Las regiones REM-off fueron identificadas por la convergencia de entradas desde las neuronas orexinérgicas del HL y GABAérgicas del APVL. Las neuronas REM-off tienen una interacción inhibitoria mutua con neuronas REM-on, es decir, que cuando se inactivan las regiones REM-off se libera la inhibición de los grupos REM-on y de esta forma se genera un episodio de sMOR. NR: núcleos del rafé. LC: locus coeruleus. FR: formación reticular. HL: hipotálamo lateral. APVL: área preóptica ventrolateral. SGPv1: porción ventrolateral de la sustancia gris periacueductal. TPL: tegmento pontino lateral. PPT: núcleo pedúnculo pontino tegmental. LDT: núcleo laterodorsal tegmental. SLD: núcleo sublaterodorsal. PC: núcleo precoeruleus.

sistema monoaminérgico estaba tónicamente activo durante la vigilia, de esta forma tenía la capacidad de inhibir la actividad del sistema colinérgico y, finalmente, impedir la aparición de sMOR. Por el contrario, durante el SOL la inhibición monoaminérgica disminuía permitiendo cierta excitación colinérgica, la cual alcanzaba sus picos máximos al comienzo del sMOR. Así, se promovía la generación de sMOR mediante la inactivación del LC y NR y la activación de los núcleos colinérgicos del tallo cerebral (Figura 3A).

En contraste a este primer modelo, el cual enfatizaba principalmente interacciones de neuronas monoaminérgicas y colinérgicas, en 2006 se propuso un nuevo modelo en donde el principal mecanismo para la generación de sMOR añadía interacciones recíprocas entre poblaciones de neuronas GABAérgicas REM-on y REM-off localizadas en el tegmento mesopontino. Gracias al uso de trazadores anterógrados se identificaron regiones REM-off (inhibidoras de

sMOR) localizadas en la parte ventrolateral de la sustancia gris periacueductal y en el tegmento pontino lateral, así como regiones REM-on (promotoras de sMOR) situadas en el núcleo sublaterodorsal y en la región precoeruleus. Aunque en este modelo las neuronas colinérgicas del PPT y LDT y las monoaminérgicas del LC y el NR no son los elementos centrales, aún conservan un importante papel modulador, tanto en la generación como inhibición del sMOR, respectivamente.⁸² En general, este modelo plantea que durante la vigilia las neuronas orexinérgicas del HL están activas y pueden excitar regiones REM-off (GABA, NA, 5-HT) impidiendo la aparición de sMOR. Durante el SOL, al estar activas regiones GABAérgicas como el APVL, se permite la inhibición de las regiones REM-off; al estar inactivas se libera la inhibición de las regiones REM-on (GABA, ACh) y de esta forma se permitiría la generación de un episodio de sMOR (Figura 3B).

CONCLUSIONES

Gracias al descubrimiento del EEG, el cual marcó el comienzo de la era científica en la investigación del sueño, se establecieron las bases para la identificación de las diferentes etapas del sueño. A partir de ese hecho se han conducido una gran cantidad de estudios que han generado un progreso significativo en el conocimiento de los mecanismos neuronales que regulan principalmente la vigilia, SOL y sMOR. Es ahora aceptado que la modulación de dichos estados involucra a una serie de grupos neuronales neuroquímicamente distintos y localizados a lo largo del cerebro. Básicamente, en el hipotálamo y tallo cerebral existen múltiples sistemas neuronales (NA, 5-HT, HIS, ORX) que se activan para promover y mantener la vigilia. La actividad de estos sistemas promotores de vigilia es regulada por poblaciones de neuronas promotoras de sueño (GABA) localizadas en el hipotálamo y que activamente participan en la iniciación del SOL. A su vez, existe evidencia que indica que ciertos núcleos pontinos (GABA, ACh) interactúan recíprocamente promoviendo el sMOR. Así, las inhibiciones mutuas entre los diferentes sistemas promotores de vigilia y de sueño SOL y sMOR son necesarias para regular el ciclo sueño-vigilia.

Finalmente, el sueño parece ser un fenómeno altamente regulado, ya que se han propuesto diferentes niveles de control (desde genéticos hasta los procesos mencionados en esta revisión) que son llevados a cabo por redes neuronales centrales. Es indudable el papel del sueño en procesos como conservación de energía, función inmune, metabolismo

cerebral, aprendizaje, memoria y sinaptogénesis, entre otros. Es de suma importancia conocer los mecanismos cerebrales que subyacen a que un individuo se mantenga despierto, dormido o que pase de una etapa de sueño a otra.

ABREVIATURAS

- **5-HT.** Serotonina.
- **ACh.** Acetilcolina.
- **APVL.** Área preóptica ventrolateral.
- **CAB.** Cerebro anterior basal.
- **EEG.** Electroencefalograma.
- **GABA.** Ácido gama amino butírico.
- **HIS.** Histamina.
- **HL.** Hipotálamo lateral.
- **ICV.** Intracerebroventricular.
- **LC.** Locus coeruleus.
- **LDT.** Núcleo laterodorsal tegmental.
- **NA.** Noradrenalina.
- **No MOR.** Sueño de no movimientos oculares rápidos.
- **NPOM.** Núcleo preóptico medio.
- **NR.** Núcleos del rafé.
- **NTM.** Núcleo tuberomamilar.
- **ORX.** Orexina.
- **PPT.** Núcleo pedunculopontino tegmental.
- **REM.** Rapid eye movements.
- **REM-on.** Neuronas promotoras de sMOR.
- **REM-off.** Neuronas inhibitoras de sMOR.
- **sMOR.** Sueño de movimientos oculares rápidos.
- **SNC.** Sistema nervioso central.
- **SOL.** Sueño de ondas lentas.

AGRADECIMIENTOS

Al Posgrado en Ciencias Biológicas de la UNAM y al CONACyT por el apoyo otorgado a Javier Franco-Pérez.

REFERENCIAS

1. Aserinsky E, Kleitman N. Regularly occurring periods of eye motility and concomitant phenomena during sleep. *Science* 1953; 118: 273-4.
2. García-García F, Acosta-Peña E, Venebra-Muñoz A, Murillo-Rodríguez E. Sleep-inducing factors. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2009; 8: 235-44.
3. Lee SB, Beak SK, Park SH, Waterhouse BD, Lee HS. Collateral projection from the locus coeruleus to whisker-related sensory and motor brain regions of the rat. *J Comp Neurol* 2009; 514: 387-402.
4. Sharma Y, Xu T, Graf WM, Fobbs A, Sherwood CC, Hof PR, et al. Comparative anatomy of the locus coeruleus in humans and nonhuman primates. *J Comp Neurol* 2010; 518: 963-71.
5. Aston-Jones G, Bloom F. Activity of norepinephrine-containing

- locus coeruleus neurons in behaving rats anticipates fluctuations in the sleep-waking cycle. *J Neurosci* 1981; 1: 876-86.
6. Takahashi K, Kayama Y, Lin JS, Sakai K. Locus coeruleus neuronal activity during the sleep-waking cycle in mice. *Neuroscience* 2010; 169: 1115-26.
 7. Berridge CW, Stellick R, Schmeichel B. Wake-promoting actions of medial basal forebrain beta2 receptor stimulation. *Behav Neurosci* 2005; 119: 743-51.
 8. Berridge CW. Noradrenergic modulation of arousal. *Brain Res Rev* 2008; 58: 1-17.
 9. Berridge CW, España R. Synergistic sedative effects of noradrenergic alpha (1) and beta-receptor blockade on forebrain electroencephalographic and behavioral indices. *Neuroscience* 2000; 99: 495-505.
 10. Pal D, Mallick BN. Role of noradrenergic and GABA-ergic inputs in pedunculopontine tegmentum for regulation of rapid eye movement sleep in rats. *Neuropharmacology* 2006; 51: 1-11.
 11. Kumar R. Approved and investigational uses of modafinil: an evidence-based review. *Drugs* 2008; 68: 1803-39.
 12. Jouvet M. Biogenic amines and the states of sleep. *Science* 1969; 163: 32-41.
 13. Urbain N, Creamer K, Debonnel G. Electrophysiological diversity of the dorsal raphe cells across the sleep-wake cycle of the rat. *J Physiol* 2006; 573: 679-95.
 14. Monti JM. The role of dorsal raphe nucleus serotonergic and non-serotonergic neurons, and of their receptors, in regulating waking and rapid eye movement (REM) sleep. *Sleep Med Rev* 2010; 14: 319-27.
 15. Dzoljic M, Ukponmwan O, Saxena P. 5-HT1-like receptor agonists enhance wakefulness. *Neuropharmacology* 1992; 31: 623-33.
 16. Tejada S, Rial RV, Gamundí A, Esteban S. Effects of serotonergic drugs on locomotor activity and vigilance states in ring doves. *Behav Brain Res* 2011; 216: 238-46.
 17. Monti JM, Jantos H, Lagos P. Activation of serotonin 5-HT(1B) receptor in the dorsal raphe nucleus affects REM sleep in the rat. *Behav Brain Res* 2010; 206: 8-16.
 18. Monti JM, Leopoldo M, Jantos H. The serotonin 5-HT7 receptor agonist LP-44 microinjected into the dorsal raphe nucleus suppresses REM sleep in the rat. *Behav Brain Res* 2008; 191: 184-9.
 19. Monti JM, Jantos H. Activation of the serotonin 5-HT3 receptor in the dorsal raphe nucleus suppresses REM sleep in the rat. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008; 32: 940-7.
 20. Kantor S, Jakus S, Bodizs R, Halasz P, Bagdy G. Acute and long-term effects of the 5-HT2 receptor antagonist ritanserin on EEG power spectra, motor activity and sleep: changes at the light-dark phase shift. *Brain Res* 2002; 943: 105-11.
 21. Morairty SR, Hedley L, Flores J, Martin R, Kilduff TS. Selective 5HT2A and 5HT6 receptor antagonists promote sleep in rats. *Sleep* 2008; 31: 34-44.
 22. Descamps A, Rousset C, Millan MJ, Spedding M, Delagrangé P, Cespluglio R. Influence of the novel antidepressant and melatonin agonist/serotonin2C receptor antagonist, agomelatine, on the rat sleep-wake cycle architecture. *Psychopharmacology* 2009; 205: 93-106.
 23. Boothman L, Raley J, Denk F, Hirani E, Sharp T. In vivo evidence that 5-HT(2C) receptors inhibit 5-HT neuronal activity via a GABAergic mechanism. *Br J Pharmacol* 2006; 149: 861-9.
 24. Liu R, van den Pol A, Aghajanian G. Hypocretins (orexins) regulate serotonin neurons in the dorsal raphe nucleus by excitatory direct and inhibitory indirect actions. *J Neurosci* 2002; 22: 9453-64.
 25. Steriade M, Datta S, Pare D, Oakson G, Curro R. Neuronal activities in brain-stem cholinergic nuclei related to tonic activation processes in thalamocortical systems. *J Neurosci* 1990; 10: 2541-59.
 26. Hassani OK, Lee MG, Henny P, Jones BE. Discharge profiles of identified GABAergic in comparison to cholinergic and putative glutamatergic basal forebrain neurons across the sleep-wake cycle. *J Neurosci* 2009; 29: 11828-40.
 27. Marrosu F, Portas C, Mascia M, Casu M, Fa M, Giagheddu M, et al. Microdialysis measurement of cortical and hippocampal acetylcholine release during sleep-wake cycle in freely moving cats. *Brain Res* 1995; 671: 329-32.
 28. 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: R598-R601.
 29. Ishida T, Kamei C. Characteristic effects of anti-dementia drugs on rat sleep patterns. *J Pharmacol Sci* 2009; 109: 449-55.
 30. Coleman C, Lydic R, Baghdoyan H. M2 muscarinic receptors in pontine reticular formation of C57BL/6J mouse contribute to rapid eye movement sleep generation. *Neuroscience* 2004; 126: 821-30.
 31. Marks G, Birabil C. Carbachol induction of REM sleep in the rat is more effective at lights-out than lights-on. *Brain Res* 2007; 1142: 127-34.
 32. Fenik VB, Kubin L. Differential localization of carbachol- and bicuculline-sensitive pontine sites for eliciting REM sleep-like effects in anesthetized rats. *J Sleep Res* 2008; 18: 99-112.
 33. Velazquez-Moctezuma J, Shalauta MD, Gillin JC, Shiromani PJ. Microinjections of nicotine in the medial pontine reticular formation elicits REM sleep. *Neurosci Lett* 1990; 115: 265-8.
 34. Vázquez-Palacios G, Hernández-González M, Guevara-Pérez MA, Bonilla-Jaime H. Nicotine and fluoxetine induce arousing effects on sleep-wake cycle in antidepressant doses: a possible mechanism of antidepressant-like effects of nicotine. *Pharmacol Biochem Behav* 2010; 94: 503-9.
 35. Fuller PM, Saper CB, Lu J. The pontine REM switch: past and present. *J Physiol* 2007; 584: 735-41.
 36. Vetrivelan R, Fuller PM, Tong Q, Lu J. Medullary circuitry regulating rapid eye movement sleep and motor atonia. *J Neurosci* 2009; 29: 9361-9.
 37. Szymusiak R, Alam N, Steininger TL, McGinty D. Sleep-waking discharge patterns of ventrolateral preoptic/anterior hypothalamic neurons in rats. *Brain Res* 1998; 803: 178-88.
 38. Suntsova N, Szymusiak R, Alam MN, Guzman-Marin R, McGinty D. Sleep-waking discharge patterns of median preoptic nucleus neurons in rats. *J Physiol* 2002; 543: 665-77.
 39. Suntsova N, Guzman-Marin R, Kumar S, Alam MN, Szymusiak R, McGinty D. The median preoptic nucleus reciprocally modulates activity of arousal-related and sleep-related neurons in the perifornical lateral hypothalamus. *J Neurosci* 2007; 27: 1616-30.
 40. Szymusiak R, McGinty D. Hypothalamic regulation of sleep and arousal. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1129: 275-86.
 41. Hirase M, Ishida T, Kamei C. Rebound insomnia induced by abrupt withdrawal of hypnotics in sleep-disturbed rats. *Eur J Pharmacol* 2008; 597: 46-50.
 42. Passarella S, Doung MT. Diagnosis and treatment of insomnia. *Am J Health Syst Pharm* 2008; 65: 927-34.
 43. Xi M, Chase MH. Effects of eszopiclone and zolpidem on sleep and waking states in the adult guinea pig. *Sleep* 2008; 31: 1043-51.
 44. Nutt DJ, Stahl SM. Searching for perfect sleep: the continuing evolution of GABAA receptor modulators as hypnotics. *J Psychopharmacol* 2010; 24: 1601-12.
 45. Lancel M, Grönlein T, Faulhaber J. Role of GABAA receptors in sleep regulation. Differential effects of muscimol and midazolam on sleep in rats. *Neuropsychopharmacology* 1996; 15: 63-74.
 46. Alexandre C, Dordal A, Aixendri R, Guzman A, Hamon M, Adrien J. Sleep-stabilizing effects of E-6199, compared to zopiclone, zolpidem and THIP in mice. *Sleep* 2008; 31: 259-70.
 47. Thakkar MM, Winston S, McCarley RW. Effect of microdialysis

- perfusion of 4,5,6,7-tetrahydroisoxazolo-[5,4-c]pyridine-3-ol in the perifornical hypothalamus on sleep-wakefulness: role of delta-subunit containing extrasynaptic GABAA receptors. *Neuroscience* 2008; 153: 551-5.
48. Deschaux O, Froestl W, Gottesmann C. Influence of a GABA(B) and GABA(C) receptor antagonist on sleep-waking cycle in the rat. *Eur J Pharmacol* 2006; 535: 177-81.
 49. Watanabe T, Taguchi Y, Shiosaka S, Tanaka J, Kubota H, Terano Y, et al. Distribution of histaminergic system in the central nervous system of rats: a fluorescent immunohistochemical analysis with histidine decarboxylase as a marker. *Brain Res* 1984; 295: 13-25.
 50. Haas HL, Sergeeva OA, Selbach O. Histamine in the nervous system. *Physiol Rev* 2008; 88: 1183-241.
 51. Takahashi K, Lin JS, Sakai K. Neuronal activity of histaminergic tuberomammillary neurons during wake-sleep states in the mouse. *J Neurosci* 2006; 26: 10292-8.
 52. Sakai K, Takahashi K, Anaclet C, Lin JS. Sleep-waking discharge of ventral tuberomammillary neurons in wild-type and histidine decarboxylase knock-out mice. *Front Behav Neurosci* 2010; 4: 53.
 53. Monti J, Pellejero T, Jantos H. Effects of H1- and H2-histamine receptor agonists and antagonists on sleep and wakefulness in the rat. *J Neural Transm* 1986; 66: 1-11.
 54. Ramesh V, Thakkar M, Strecker R, Basheer R, McCarley R. Wakefulness-inducing effects of histamine in the basal forebrain of freely moving rats. *Behav Brain Res* 2004; 152: 271-8.
 55. Tokunaga S, Takeda Y, Shinomiya K, Hirase M, Kamei C. Effects of Some H1-Antagonists on the Sleep-Wake Cycle in Sleep-Disturbed Rats. *J Pharmacol Sci* 2007; 103: 201-6.
 56. Tokunaga S, Tsutsui R, Obara Y, Ishida T, Kamei C. Effects of histamine H1-antagonists on sleep-awake state in rats placed on a grid suspended over water or on sawdust. *Biol Pharm Bull* 2009; 32: 51-4.
 57. Lin JS, Sergeeva OA, Haas HL. Histamine H3 receptors and sleep-wake regulation. *J Pharmacol Exp Ther* 2011; 336: 17-23.
 58. Parmentier R, Anaclet C, Guhenec C, Brousseau E, Bricout D, Giboulot T, et al. The brain H3-receptor as a novel therapeutic target for vigilance and sleep-wake disorders. *Biochem Pharmacol* 2007; 73: 1157-71.
 59. De Lecea L, Kilduff T, Peyron C, Gao X, Foye P, Danielson P. The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. *PNAS* 1998; 95: 322-7.
 60. Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, Matsuzaki I, Chemelli R, Tanaka H, et al. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell* 1998; 92: 573-85.
 61. Stoyanova I, Rutten WL, le Feber J. Orexin-A and orexin-B during the postnatal development of the rat brain. *Cell Mol Neurobiol* 2010; 30: 81-9.
 62. Ohno K, Sakurai T. Orexin neuronal circuitry: role in the regulation of sleep and wakefulness. *Front Neuroendocrinol* 2008; 29: 70-87.
 63. Lee M, Hassani O, Jones B. Discharge of identified orexin/hypocretin neurons across the sleep-waking cycle. *J Neurosci* 2005; 25: 6716-20.
 64. Takahashi K, Lin JS, Sakai K. Neuronal activity of orexin and non-orexin waking-active neurons during wake-sleep states in the mouse. *Neuroscience* 2008; 153: 860-70.
 65. 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. *Cell* 1999; 98: 365-76.
 66. Mishima K, Fujiki N, Yoshida Y, Sakurai T, Honda M, Mignot E, et al. Hypocretin receptor expression in canine and murine narcolepsy models and in hypocretin-ligand deficient human narcolepsy. *Sleep* 2008; 31: 1119-26.
 67. Thannickal T, Moore R, Nienhuis R, Ramanathan L, Gulyani S, Aldrich M, et al. Reduced number of hypocretin neurons in human narcolepsy. *Neuron* 2000; 27: 469-74.
 68. Thannickal T, Nienhuis R, Siegel J. Localized loss of hypocretin (orexin) cells in narcolepsy without cataplexy. *Sleep* 2009; 32: 993-8.
 69. Hagan J, Leslie R, Patel S, Evans M, Wattam T, Holmes S, et al. Orexin A activates locus coeruleus cell firing and increases arousal in the rat. *PNAS* 1999; 96: 10911-6.
 70. Akanmu M, Honda K. Selective stimulation of orexin receptor type 2 promotes wakefulness in freely behaving rats. *Brain Res* 2005; 1048: 135-45.
 71. Brisbare-Roch C, Dingemans J, Koberstein R, Hoeber P, Aissaoui H, Flores S, et al. Promotion of sleep by targeting the orexin system in rats, dogs, and humans. *Nat Med* 2007; 13: 150-5.
 72. Porkka-Heiskanen T, Strecker R, McCarley R. Brain site-specificity of extracellular adenosine concentration changes during sleep deprivation and spontaneous sleep: an in vivo microdialysis study. *Neuroscience* 2000; 99: 507-17.
 73. McKenna J, Tartar J, Ward C, Thakkar M, Cordeira J, McCarley R, et al. Sleep fragmentation elevates behavioral, electrographic and neurochemical measures of sleepiness. *Neuroscience* 2007; 146: 1462-73.
 74. Schwierin B, Borbély A, Tobler I. Effects of N-cyclopentyladenosine and caffeine on sleep regulation in the rat. *Eur J Pharmacol* 1996; 300: 163-71.
 75. Okuro M, Fujiki N, Kotorii N, Ishimaru Y, Sokoloff P, Nishino S. Effects of paraxanthine and caffeine on sleep, locomotor activity, and body temperature in orexin/ataxin-3 transgenic narcoleptic mice. *Sleep* 2010; 33: 930-42.
 76. Thakkar M, Engemann S, Walsh K, Sahota P. Adenosine and the homeostatic control of sleep: effects of A1 receptor blockade in the perifornical lateral hypothalamus on sleep-wakefulness. *Neuroscience* 2008; 153: 875-80.
 77. Portas C, Thakkar M, Rainnie D, Greene R, McCarley R. Role of adenosine in behavioral state modulation: a microdialysis study in the freely moving cat. *Neuroscience* 1997; 79: 225-35.
 78. Oishi Y, Huang Z, Fredholm B, Urade Y, Hayaishi O. Adenosine in the tuberomammillary nucleus inhibits the histaminergic system via A1 receptors and promotes non-rapid eye movement sleep. *PNAS* 2008; 105: 19992-7.
 79. Franco-Pérez J, Paz C. Quinine, a selective gap junction blocker, decreases REM sleep in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 2009; 94: 250-4.
 80. Saper C, Fuller P, Pedersen N, Lu J, Scammell T. Sleep state switching. *Neuron* 2010; 68: 1023-42.
 81. Hobson J, McCarley R, Wyzinsky P. Sleep cycle oscillation: reciprocal discharge by two brainstem neuronal groups. *Science* 1975; 189: 55-8.
 82. Lu J, Sherman D, Devor M, Saper C. A putative flip-flop switch for control on REM sleep. *Nature* 2006; 441: 589-94.

Reimpresos:

Dr. Javier Franco-Pérez

Departamento de Neurofisiología
 Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía
 M.V.S.
 Insurgentes Sur, Núm. 3877
 Col. La Fama
 14269, México, D.F.
 Tel.: (+52 55) 5606-3822 ext. 2021
 Fax: (+52 55) 5424-0808
 Correo electrónico: jfranco@innn.edu.mx

*Recibido el 28 de marzo 2011.
 Aceptado el 26 de julio 2011.*