

Artículo de revisión

El vínculo entre calidad de sueño y consumo de drogas en adolescentes

The Link Between Sleep Quality and Drug Use in Adolescents

^{1,2}Rodolfo Espinoza-Abad , ^{1,2}Fernando Bravo-González , ¹Mario Eduardo Acosta-Hernández , ^{1*}Fabio García-García .

¹Laboratorio de Biología del Sueño. Departamento de Biomedicina. Instituto de Ciencias de la Salud. ²Posgrado en Ciencias de la Salud. Universidad Veracruzana.

Este artículo está disponible en:

<https://eneurobiologia.uv.mx/index.php/eneurobiologia/article/view/2631>

*Correspondencia: Dr. Fabio García García. Laboratorio de Biología del Sueño, departamento de Biomedicina. Instituto de Ciencias de la Salud, Universidad Veracruzana. Luis Castelazo Ayala s/n. Ánimas. Teléfono: 2288418926. Xalapa, Ver. 91190. México. Email: fgarcia@uv.mx

Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la [Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial 4.0 Internacional](#). Se permite el uso, distribución o reproducción en otros medios, siempre que se acredite al autor y se cite la publicación original en esta revista, de acuerdo con la práctica académica aceptada.

Descargo de responsabilidad: Las opiniones expresadas por los autores no necesariamente reflejan la postura del editor de la publicación.

Resumen

El sueño es un ritmo biológico que se presenta cada 24 horas y alterna con la fase de vigilia. Las funciones atribuidas al sueño son diversas, pero destaca su papel en la consolidación de la memoria, en la regulación del metabolismo y en la limpieza del cerebro de desechos tóxicos. Estudios recientes muestran que el sueño tiene un papel neuroprotector al reducir el riesgo de desarrollar conductas nocivas como la ludopatía. Particularmente, la reducción del tiempo de sueño se correlaciona con mayor riesgo de consumo de sustancias psicoactivas. Este riesgo es relevante en los adolescentes por dos razones: el sistema cerebral responsable de la toma de decisiones no alcanza su madurez estructural y funcional y son un grupo etario donde la privación de sueño es recurrente. En este manuscrito se llevó a cabo una revisión narrativa de 48 artículos publicados en los últimos diez años con el objetivo de conocer cómo la reducción recurrente del tiempo de sueño durante la adolescencia puede incrementar la probabilidad de consumo de sustancias psicoactivas. Con los estudios revisados se propone un modelo hipotético que muestra la relación potencial entre la reducción de horas de sueño, la sensibilización del sistema cerebral de la recompensa y el consumo de sustancias psicoactivas.

Palabras clave: privación de sueño, calidad de sueño, insomnio, adolescente, orexina, abuso de sustancias.

Abstract

Sleep is a biological rhythm that occurs every 24 hours and alternates with the waking phase. The functions of sleep are diverse, but its role stands out in consolidating memory, regulating metabolism, and cleaning the brain of toxic waste. Recent studies show that sleep has a neuroprotective role by reducing the risk of developing harmful behaviors such as gambling. Particularly, reduced sleep time is correlated with a greater risk of psychoactive substance use. This risk is relevant in adolescents for two reasons: the brain system responsible for decision-making does not reach its structural and functional maturity, and they are an age group where sleep deprivation is recurrent. In this manuscript, a narrative review of 48 articles published in the last ten years was carried out with the objective of knowing how the recurrent reduction in sleep time during adolescence can increase the probability of consumption of psychoactive substances. With the studies reviewed, a hypothetical model is proposed that shows the potential relationship between the reduction in hours of sleep, the sensitization of the brain reward system, and the consumption of psychoactive substances.

Keywords: sleep deprivation, sleep quality, insomnia, teenagers, orexin, drug abuse.

1. Introducción

El sueño es un fenómeno biológico vital para todos los mamíferos.¹ Los humanos invierten una tercera parte de su vida en dormir y no hacerlo tiene consecuencias graves para la salud de las personas. Por ejemplo, reducir el tiempo de sueño es un factor de riesgo para desarrollar sobrepeso y obesidad, desórdenes metabólicos, cardiovasculares y cognitivos.² En este sentido, dormir el tiempo requerido por el organismo adquiere una relevancia sustancial en una sociedad que con mayor frecuencia sacrifica las horas de sueño por otras actividades.³

Particularmente, la población de jóvenes adolescentes es de interés porque diversos estudios muestran que el tiempo y la calidad de sueño se reduce, y la prevalencia de trastornos del sueño se incrementa.⁴ En parte, esto ocurre porque los adolescentes se restringen de sueño de manera recurrente por las demandas escolares, las actividades extracurriculares y el uso de dispositivos electrónicos (DE) en horarios no adecuados.⁴⁻⁶ De manera interesante, se ha documentado que pacientes con insomnio crónico tienen un riesgo alto de volverse adictos y los pacientes que cursan por algún tipo de adicción presentan eventos de insomnio.⁷ Lo anterior sugiere que existe un vínculo estrecho entre la falta de sueño y el consumo de sustancias psicoactivas.

En este sentido, la etapa de la adolescencia representa un periodo de vulnerabilidad para el consumo de drogas por dos factores: la falta de maduración del circuito cerebral asociado a la toma de decisiones y a que duermen poco.⁴ Por lo tanto, en la presente revisión se expone y discute el vínculo entre la reducción de

horas de sueño en los adolescentes y el consumo de sustancias psicoactivas.

2. Objetivo

El objetivo de este trabajo fue revisar la relación que existe entre la reducción de horas de sueño y el consumo de sustancias psicoactivas en los adolescentes.

3. Métodos

3.1. Estrategia de búsqueda de la información

Se llevó a cabo una revisión narrativa y se consultaron las siguientes bases de datos: *Web of Science*, *Scopus*, *PubMed* y *Science Direct*. La búsqueda bibliográfica se realizó utilizando las siguientes palabras clave en inglés: *adolescents*, *substance use disorder*, *sleep*, *sleep quality*, *insomnia*, *orexin*, *melatonin* and *cellphone*, utilizando comas como conectores entre las palabras clave. Se seleccionaron artículos publicados en el periodo comprendido entre 2013-2023, pero también se incluyeron 11 artículos fuera de ese periodo, relacionados con aspectos de la neurobiología del sueño y útiles para el propósito de la revisión. Se examinaron 250 artículos, de los cuales se seleccionaron 48 que cumplían con los criterios de inclusión: privación de sueño, calidad de sueño, consumo de drogas en adolescentes, incluyendo uso de dispositivos electrónicos, melatonina, orexina y estudios de neuroimagen. Se excluyeron los estudios realizados en modelos animales y traslacionales, así como aquellos que abordaran otras formas de adicción que no fueran sustancias psicoactivas (Figura 1).

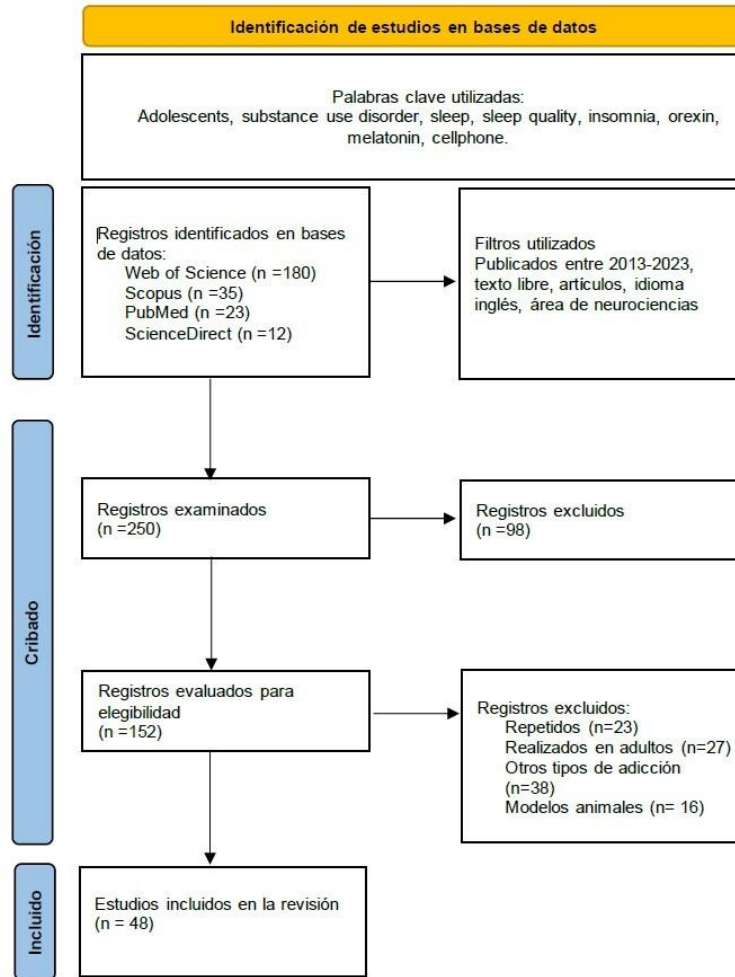


Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA de tres niveles que muestra la metodología empleada para selección de artículos.

4. Aspectos generales del ciclo vigilia-sueño

Históricamente, diversas civilizaciones han tratado de comprender el sueño desde las distintas perspectivas culturales. El sueño ha sido interpretado de diversas maneras a lo largo de la historia, desde ser considerado como mensajes o señales de las divinidades en las civilizaciones griega y romana, pasando por las interpretaciones sobrenaturales de filósofos antiguos como Aristóteles y Platón, las perspectivas religiosas y místicas de la Edad Media y el

Renacimiento, hasta las explicaciones neurocientíficas de la modernidad. Hoy se sabe que es un proceso biológico básico en todos los organismos y, por lo tanto, indispensable para el funcionamiento óptimo del cerebro y el cuerpo.

El sueño es un fenómeno biológico que alterna con la fase de vigilia y se encuentra sincronizado con el ciclo luz-oscuridad. En los humanos, el sueño se divide en dos fases: sueño sin movimientos oculares rápidos (NMOR) que incluye un sueño ligero (etapa N1-N2), y un sueño profundo (etapa N3) y

sueño con movimientos oculares rápidos (MOR). Para identificar las fases del sueño se requiere del registro de la actividad eléctrica cortical o electroencefalograma (EEG), del movimiento de los músculos oculares o electrooculograma (EOG) y del tono muscular o electromiograma (EMG). El registro simultáneo de estos tres parámetros permite diferenciar entre vigilia, NMOR y MOR (Figura 2). Además, se pueden obtener los parámetros cualitativos de

calidad de sueño: duración de sueño por hora/día, porcentaje de NMOR y MOR, y el porcentaje de las fases N1-N3 de NMOR;⁸ así como los parámetros cualitativos: latencia a sueño, latencia al primer evento de sueño MOR, los microdespertares que se presentan iniciado el sueño y la intensidad de las ondas delta durante la etapa N3 del sueño NMOR.⁹

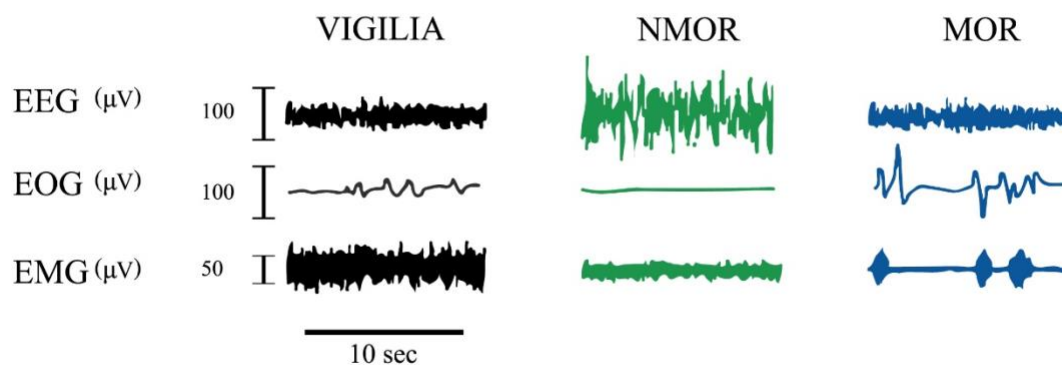


Figura 2. Se muestra el registro del electroencefalograma (EEG), electrooculograma (EOG) y electromiograma (EMG) en humano. Observe las diferencias en los trazos electrográficos entre sueño sin movimientos oculares rápidos (NMOR), sueño con movimientos oculares rápidos (MOR) con respecto a la fase de vigilia. Modificado de Thompson et al., 2001.

Como se mencionó previamente, en humanos el sueño NMOR se divide en etapa N1 y N2 (sueño ligero) y etapa N3 (sueño profundo). La división de etapas N1-N3 corresponde a los cambios en la amplitud y frecuencia de las ondas cerebrales que se registran en el EEG, siendo la fase N3 la etapa donde se presenta el ritmo delta, caracterizado por ondas cerebrales de gran amplitud ($>200 \mu V$) y baja frecuencia (0.5-4.0 Hz).¹⁰ Además, durante el sueño NMOR hay ausencia de movimientos oculares, reducción de la frecuencia respiratoria y cardíaca, así como disminución del tono muscular. Por su parte, el sueño MOR se caracteriza por la presencia de movimientos

oculares rápidos y una actividad cortical de bajo voltaje y frecuencia rápida, semejante a la que se presenta durante la fase de vigilia.¹⁰ Durante el sueño MOR la frecuencia respiratoria y cardíaca es irregular y el tono muscular se inhibe, exceptuando los músculos que participan en la respiración. Un fenómeno evidente durante el sueño MOR es la generación de las ensoñaciones o sueños.^{10,11}

Con relación al circuito cerebral que induce y mantiene el sueño, los núcleos preóptico mediano (NPM) y ventrolateral preóptico (NVLP) del hipotálamo son fundamentales. Estos núcleos tienen neuronas gabaérgicas y glicinérgicas que

envían proyecciones a otros núcleos del hipotálamo y del tallo cerebral para inhibir la fase de vigilia.^{12,13} Se ha sugerido que existe un proceso de inhibición recíproca entre las regiones cerebrales que regulan la vigilia y el sueño, y se ha propuesto el modelo “flip-flop” o “sube y baja”¹² (Figura 3). Para el inicio de la vigilia, las orexinas (ORX), neuropéptidos sintetizados por las neuronas localizadas en el hipotálamo lateral, estimulan a las neuronas de los núcleos rafe dorsal (RD) y locus coeruleus (LC) para estimular el alertamiento (balanza hacia

arriba). A su vez estas neuronas, de naturaleza serotoninérgica y noradrenérgica respectivamente, inhiben a las neuronas del NPM y NVLP responsables de inducir el sueño (balanza hacia abajo). Por su parte, el sueño se produce por la inhibición de las neuronas orexinérgicas, de las neuronas del RD y LC por parte de las proyecciones gabaérgicas que provienen del NPM y NVLP; en consecuencia, el interruptor de la vigilia pasa a un estado OFF y el sentido de la balanza favorece el inicio del sueño.¹²

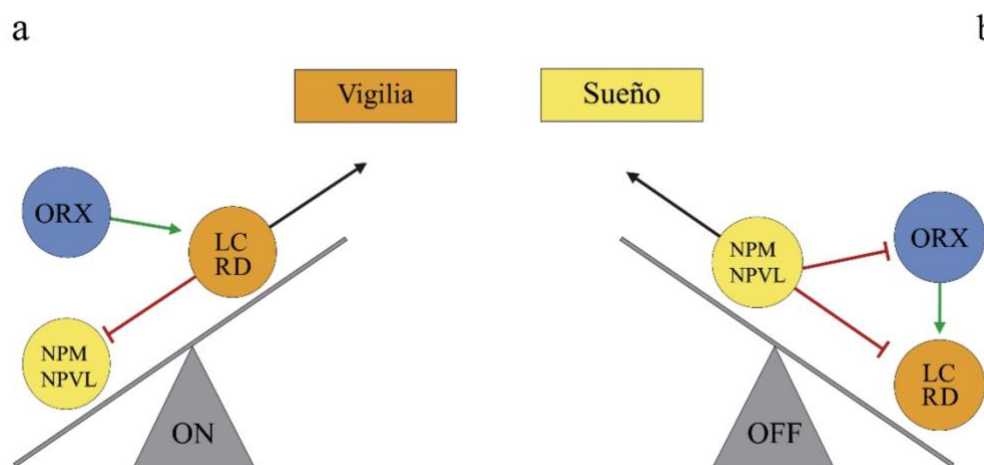


Figura 3. Representación esquemática del modelo “Sube y baja” de regulación del ciclo vigilia-sueño. Panel A muestra las regiones cerebrales que participan en el mantenimiento de la vigilia. Panel B muestra que el sueño se produce por la inhibición del circuito de la vigilia por parte de las neuronas del núcleo preóptico mediano (NPM) y del núcleo ventrolateral preóptico (NPVL) que sintetizan GABA. Modificado de Saper *et al.*, 2010.

5. Sistema cerebral de recompensa

El sistema de recompensa es una red compleja de estructuras cerebrales y procesos neuroquímicos que regulan y controlan el comportamiento de búsqueda de recompensas y la sensación de placer.¹⁴ Este sistema es fundamental para la motivación y la toma de decisiones, y está involucrado en procesos como el aprendizaje, la memoria y la regulación del estado de ánimo.¹⁵ Dicho circuito está

formado por el área ventral tegmental (AVT), núcleo accumbens (NAc) y sus porciones *Shell* y *Core*, el núcleo basolateral (BLA) de la amígdala, el hipocampo y la corteza prefrontal.¹⁶⁻¹⁸

La recompensa es un proceso en donde el cerebro asocia un estímulo de diferente naturaleza con un resultado gratificante.¹⁹ Los estímulos pueden ser tan diversos como consumir una sustancia o eventos y actividades (reforzadores positivos), entre

otros.¹⁹ La recompensa se integra por tres factores: el querer (deseo), el gusto (placer) y el aprendizaje motivado.²⁰ A nivel neuroquímico, la dopamina (DA) es el principal neurotransmisor que participa en procesos de recompensa. La liberación de DA depende del valor hedónico de ciertos reforzadores naturales²¹ como el consumo

de comida, la actividad sexual y la interacción social o bien por estímulos inducidos como el consumo de drogas; a través de efectos directos o indirectos sobre las neuronas dopaminérgicas en el AVT y con la posterior liberación de DA en el NAC²²⁻²⁴ (Figura 4).

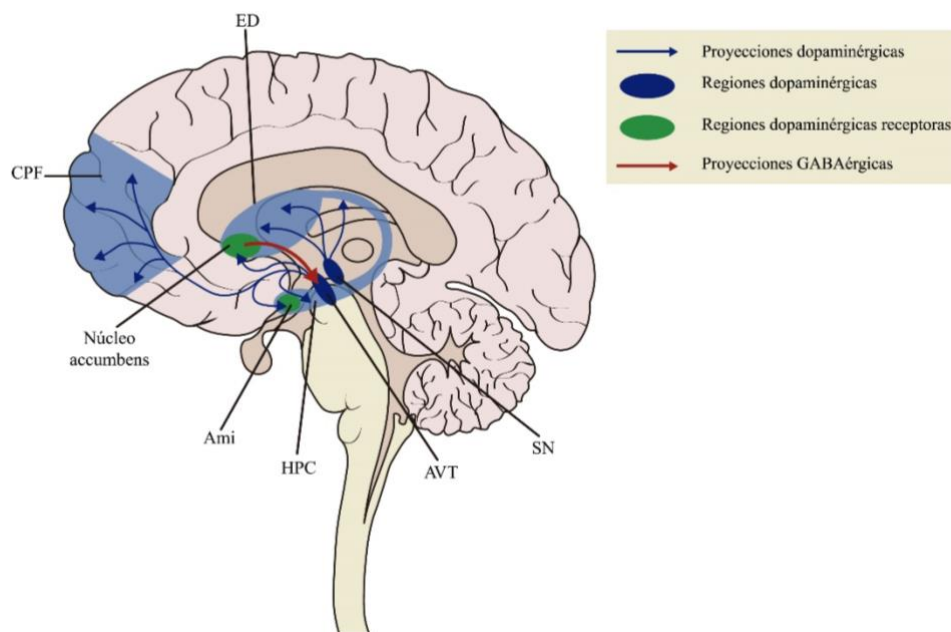


Figura 4. Esquema de un corte sagital del cerebro humano que representa el sistema de recompensa. En la figura se ilustran las regiones cerebrales que lo componen: núcleo accumbens, corteza prefrontal (CPF), amígdala (Ami), hipocampo (HPC), área ventral tegmental (AVT), sustancia negra (SN) y el estriado dorsal (ED). Modificado de Telzer, 2016.

La DA se produce por las neuronas del AVT, esta área envía proyecciones al NAC, y este a su vez a la corteza prefrontal. Por su parte, el BLA de la amígdala y el hipocampo son dos regiones cerebrales que también participan en la respuesta a la recompensa. El primero es un núcleo asociado con la regulación de las emociones y las valencias motivacionales, por su parte el hipocampo tiene funciones relacionadas al aprendizaje y la memoria.²⁵⁻²⁷

Por su parte, la corteza prefrontal es una región cerebral que participa en la

regulación de procesos cognitivos complejos como la toma de decisiones, el control de impulsos, la formación de la personalidad y el razonamiento.²⁸⁻³⁰ Sin embargo, durante la etapa de adolescencia la corteza prefrontal aún no alcanza su madurez estructural y funcional; en consecuencia, el adolescente es susceptible de ejecutar impulsos emocionales y conductas de riesgo.²⁴ Estudios recientes muestran que una menor conectividad entre la amígdala y la corteza orbitofrontal se asocia con un aumento en el consumo de alcohol en adolescentes.³¹ De

manera interesante, la actividad metabólica en el NAc, precúneo y la corteza occipital se incrementa en adolescentes durante la toma de decisión de consumir alcohol.³² Estos resultados en conjunto sugieren que la falta de conectividad entre la corteza prefrontal y las regiones subcorticales favorecen comportamientos de riesgo y que la DA proveniente de las proyecciones que envía el ATV facilita la excitación de las regiones cerebrales que inhiben la toma de decisión correcta.

Sumado a lo anterior, se han reportado cambios estructurales y funcionales en áreas corticales del cerebro adolescente, particularmente la sobreexpresión de receptores D2, lo que también se asocia con la presencia de conductas de impulsividad.³³ Estos procesos predisponen a que el cerebro adolescente sea proclive a la impulsividad y mala toma de decisiones, y si se suma que duermen menos horas que las que requieren el riesgo de consumir sustancias psicoactivas aumenta. En la siguiente sección se revisan las evidencias relacionadas con este aspecto.

6. Relación entre reducción de horas de sueño y consumo de sustancias en los adolescentes

La adolescencia es una etapa de la vida que, de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), abarca desde los 10 hasta los 19 años, y representa una fase importante del desarrollo en la que se establecen las bases para una buena salud física y mental, las cuales impactan posteriormente en la vida adulta. Con relación al tiempo de sueño, un adolescente entre 10-12 años debe dormir entre 9 y 12 horas, mientras un adolescente de 13-19 años entre 8 y 10 horas.³⁴ Particularmente, durante la adolescencia se producen cambios drásticos en los horarios de sueño, es común que durante los días hábiles de la semana los adolescentes se despierten temprano para asistir a la escuela y se duerman tarde debido a la

realización de las tareas escolares o el uso de DE. Este desorden en los horarios de sueño, generalmente se exacerba los fines de semana debido a que los adolescentes participan en eventos sociales y de convivencia con amigos o familia. En ambas situaciones, los adolescentes “arrastran” una deuda de sueño crónica porque no consiguen dormir el tiempo requerido que demanda su organismo.^{35,36}

En un estudio realizado en niños y adolescentes se evidenció que los jóvenes que entran a la pubertad muestran una mayor supresión en la síntesis de melatonina generada por la exposición a la luz en comparación con adolescentes en una etapa puberal posterior.³⁷ La melatonina es una hormona pleiotrópica sintetizada por la glándula pineal y que posee efectos diversos en el organismo, destacando su papel como regulador del ciclo vigilia-sueño al ser un agente sincronizador (cronobiótico).³⁸ Sin embargo, la síntesis de melatonina puede ser inhibida por la exposición a cualquier tipo de luz durante la noche debido a las conexiones retinohipotalámicas que recibe la glándula pineal.³⁹

En este sentido, se sabe que los DE emiten luz de longitud de onda corta que retrasa el ritmo circadiano (atraso de fase) debido a que suprime la liberación de melatonina.⁴⁰ Un estudio mostró que cuando los adolescentes se exponen un promedio de 2 horas a DE con una iluminación de alrededor de 87 lx sin usar lentes bloqueadores de luz azul, muestran una supresión en la síntesis de melatonina en comparación con aquellos que fueron expuestos por 3 horas y que usaron gafas protectoras.⁴¹ Además, entre más joven sea un individuo mayor fotosensibilidad presenta a la luz azul.³⁷ La inhibición de la liberación de melatonina tiene consecuencias drásticas sobre el tiempo de sueño, por ejemplo, un estudio transversal realizado en niños y adolescentes reportó una asociación entre el aumento de la

latencia al inicio de sueño y el uso de DE.⁴² Sumado a lo anterior, el adolescente usa también el DE cuando tiene dificultad para conciliar el sueño.⁴³ En este sentido, el uso de DE en los adolescentes se asocia negativamente con la duración del sueño y positivamente con la somnolencia diurna.⁴⁴

Además de lo anteriormente descrito, los adolescentes presentan con frecuencia el denominado “*jet-lag* social”, término que refiere seguir un horario de sueño distinto durante la semana que durante los fines de semana.⁴⁵ Este desajuste de horario ocurre por dos razones: los adolescentes trasnochan debido a las actividades sociales del fin de semana y al uso de DE durante la noche.^{5,36,46,47} Estos factores restan horas de sueño y generan una deuda recurrente de sueño que afecta negativamente el rendimiento escolar y los procesos cognitivos⁴⁸, además de producir insomnio y somnolencia excesiva diurna.

Como ya se mencionó, existe una asociación entre la reducción de horas de sueño y el consumo de sustancias psicoactivas.¹⁶ Particularmente, se ha reportado que adolescentes que cursan con somnolencia excesiva diurna presentan un consumo elevado de alcohol.⁴⁹ La presencia de somnolencia excesiva diurna es un indicador de mala calidad de sueño, sugiriendo que el tiempo de sueño es reducido y predice un consumo de sustancias psicoactivas.⁴⁹

Un estudio realizado en estudiantes de preparatoria encontró que la probabilidad de consumir marihuana aumenta un 14% por cada hora perdida de sueño; en sentido opuesto, por cada hora adicional de sueño disminuía un 15% la probabilidad de consumir bebidas alcohólicas.⁵⁰⁻⁵² De manera interesante, en adolescentes entre 16 a 19 años que cursan con síntomas de insomnio tienen un riesgo tres veces mayor de consumir o abusar del alcohol y otras sustancias ilegales.⁵³ Estudios similares han reportado que adolescentes con tiempo

de sueño reducido y somnolencia excesiva diurna tienen mayor probabilidad de consumir tabaco, alcohol y marihuana.^{54,55} Igualmente, en un estudio realizado en adolescentes que nunca habían consumido sustancias psicoactivas previamente, pero que presentaban síntomas de insomnio tuvieron un mayor riesgo (OR=2.215) de consumir tabaco, alcohol y drogas ilegales.⁵⁶ En resumen, en los adolescentes la recurrente privación de sueño hace que esta población sea vulnerable al consumo de sustancias psicoactivas. En la siguiente sección se propone un modelo que podría explicar la relación entre ambas variables.

7. Modelo hipotético

Como se mencionó anteriormente, las ORX que se producen en las neuronas del hipotálamo lateral son claves para mantener la vigilia debido a que estimulan la liberación de noradrenalina, histamina y serotonina. Sin embargo, las neuronas orexinérgicas también envían proyecciones a las neuronas del AVT, facilitando la liberación de DA hacia la corteza prefrontal.^{7,16,24} Por lo tanto, un alargamiento de la fase de vigilia elevaría los niveles cerebrales de DA, activando al sistema mesolímbico asociado con la recompensa. Un estudio realizado en muestras *post-mortem* de cerebro de pacientes con desorden de uso de heroína mostró un incremento en el número de neuronas que producen ORX, sugiriendo la sobre activación del sistema orexinérgico ante el consumo sustancias psicoactivas.⁵⁷ En este sentido, la actividad orexinérgica estaría sobre estimulando la liberación de DA por parte de AVT hacia la corteza prefrontal, inhibiendo la toma de decisiones. Por lo tanto, el alargamiento de la vigilia provocado por el *jet lag* social, uso recurrente de DE y el inicio de actividades escolares muy temprano por la mañana serían factores responsables de generar una

estimulación recurrente del circuito mesolímbico. En consecuencia, las ORX se convierten en un elemento clave en el desarrollo de la conducta adictiva. Ensayos clínicos que usaron el antagonista del receptor a ORX tipo 1, llamado suvorexant, en pacientes adictos a opioides muestran mejoría en la calidad de sueño y en los síntomas de abstinencia,⁵⁸ sin embargo, se requiere más investigación al respecto. Actualmente, existen 18 ensayos clínicos registrados en diferentes fases que están

probando el efecto de los antagonistas de ORX como estrategia terapéutica para el abuso de sustancias.⁵⁹

De manera interesante, en el modelo propuesto el consumo de sustancias deteriora la calidad de sueño, lo que conduce al consumo de sustancias y a una sobre estimulación del sistema de la recompensa, formando un ciclo bidireccional entre todos los factores (Figura 5).

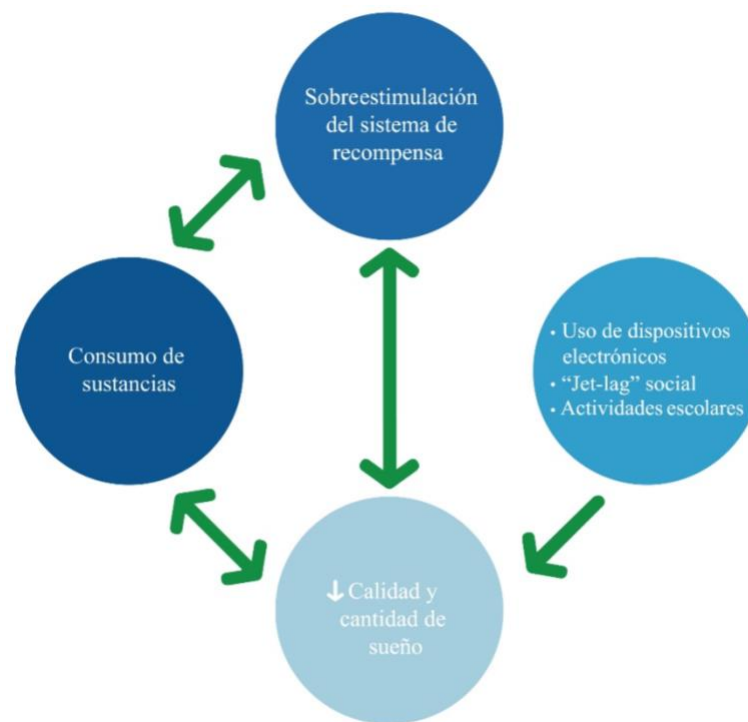


Figura 5. Modelo sugerido que ilustra la relación entre la mala calidad de sueño y el consumo de sustancias. Potencialmente factores como el *jet lag* social, el uso de dispositivos electrónicos durante la noche y el inicio de las actividades escolares muy temprano por la mañana deterioran el tiempo de sueño requerido por el adolescente. En consecuencia, la calidad de sueño se demerita produciendo un incremento de la fase de vigilia, aumento de los niveles circulantes de orexina y en consecuencia de dopamina. En conjunto, se produce una sobre estimulación del sistema cerebral de la recompensa, produciendo vulnerabilidad del individuo al consumo de sustancias adictivas. El consumo de sustancias a su vez estimula al sistema cerebral de la recompensa, favoreciendo el alertamiento en detrimento de tiempo de sueño. Elaboración propia.

8. Conclusiones

El sueño es un elemento necesario para el desarrollo adecuado de todos los individuos y, particularmente, necesario durante la infancia y la adolescencia. Sin embargo, factores externos como los horarios escolares, el uso frecuente de DE y el *jet-lag* social reducen significativamente el tiempo y la calidad de sueño en los adolescentes. Esta afectación en el tiempo de sueño combinada con la inmadurez del circuito cerebral de la recompensa contribuye potencialmente con el desarrollo de conductas nocivas, como el consumo de sustancia psicoactivas.

9. Financiamiento

Los autores R.E.A y F.B.G. agradecen al CONAHCYT la beca 927257 y 797690 respectivamente, para la realización de sus estudios de posgrado. F.G.G. agradece al fondo 254264-CONAHCYT por el apoyo parcial para la realización del presente trabajo.

10. Conflicto de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

11. Referencias

1. Lakhiani R, Shanavas S, Melnattur K. Comparative biology of sleep in diverse animals. *J Exp Biol* 2023; 226 (14). <https://doi.org/10.1242/jeb.245677>
2. Baranwal N, Yu PK, Siegel NS. Sleep physiology, pathophysiology, and sleep hygiene. *Prog Cardiovasc Dis* 2023 77: 59-69. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2023.02.005>
3. Kecklund G, Di Milia L, Axelsson J, Lowden A, Åkerstedt T. 20th International Symposium on Shiftwork and Working Time: Biological Mechanisms, Recovery, and Risk Management in the 24-h Society. *Chronobiol Int* 2012 29(5): 531-536. <https://doi.org/10.3109/07420528.2012.678673>
4. Crowley SJ, Wolfson AR, Tarokh L, Carskadon MA. An update on adolescent sleep: New evidence informing the perfect storm model. *J Adolesc* 2018 67(1): 55-65. <https://doi.org/10.1016/j.adolescence.2018.06.001>
5. Carissimi A, Dresch F, Martins AC, Levandovski RM, Adan A, Natale V, Martoni M, Hidalgo MP. The influence of school time on sleep patterns of children and adolescents. *Sleep Med* 2016 19: 33-39. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2015.09.024>
6. Phillips AJK, Clerx WM, O'Brien CS, Sano A, Barger LK, Picard RW, Lockley SW, Klerman EB, Czeisler CA. Irregular sleep/wake patterns are associated with poorer academic performance and delayed circadian and sleep/wake timing. *Sci Rep* 2017 7(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-017-03171-4>
7. Fragale JE, James MH, Avila JA, Spaeth AM, Aurora RN, Langleben D, Aston-Jones G. The Insomnia-Addiction Positive Feedback Loop: Role of the Orexin System. *Front Neurol Neurosci* 2021: 117-127. <https://doi.org/10.1159/000514965>
8. Thompson SR, Ackermann U, Horner RL. Sleep as a teaching tool for integrating respiratory physiology and motor control. *Adv Physiol Educ* 2001 25(2): 29-44. <https://doi.org/10.1152/advances.2001.25.2.29>

9. Vazsonyi AT, Liu D, Javakhishvili M, Beier JJ, Blatny M. Sleepless: The developmental significance of sleep quality and quantity among adolescents. *Dev Psychol* 2021 57(6): 1018-1024. <https://doi.org/10.1037/dev0001192>
10. Krueger JM, Frank MG, Wisor JP, Roy S. Sleep function: Toward elucidating an enigma. *Sleep Med Rev* 2016 28: 46-54. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2015.08.005>
11. García-García F, García F, Márquez G. (2015) Capítulo 6: Sueño y vigilia. En GA Coria-Avila (Editor), *Neurofisiología de la conducta* (pp. 194-245). Universidad Veracruzana.
12. Saper CB, Fuller PM, Pedersen NP, Lu J, Scammell TE. Sleep state switching. *Neuron* 2010 68(6): 1023-1042. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.11.032>
13. Scammell TE, Arrigoni E, Lipton JO. Neural Circuitry of Wakefulness and Sleep. *Neuron* 2017 93(4): 747-765. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.01.014>
14. Hägele C, Schlagenhaut F, Rapp M, Sterzer P, Beck A, Bermpohl F, Stoy M, Ströhle A, Wittchen H, Dolan RJ, Heinz A. Dimensional psychiatry: reward dysfunction and depressive mood across psychiatric disorders. *Psychopharmacol* 2014 232(2): 331-341. <https://doi.org/10.1007/s00213-014-3662-7>
15. Galaj E, Ranaldi R. Neurobiology of reward-related learning. *Neurosci Biobehav Rev* 2021 124: 224-234. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.02.007>
16. López-Muciño LA, García-García F, Cueto-Escobedo J, Acosta-Hernández M, Venebra-Muñoz A, Rodríguez-Alba JC. Sleep loss and addiction. *Neurosci Biobehav Rev* 2022 141. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2022.104832>
17. Gardner EL. Addiction and Brain Reward and Antireward Pathways. *Adv Psychosom Med* 2011: 22-60. <https://doi.org/10.1159/000324065>
18. Peyron C, Tighe DK, Van Den Pol AN, De Lecea L, Heller HC, Sutcliffe JG, Kilduff TS. Neurons Containing Hypocretin (Orexin) Project to Multiple Neuronal Systems. *J Neurosci* 1998 18(23). <https://doi.org/10.1523/jneurosci.18-23-09996.1998>
19. Berridge KC, Robinson TE. Parsing reward. *Trends Neurosci* 2003 26(9): 507-513. [https://doi.org/10.1016/s0166-2236\(03\)00233-9](https://doi.org/10.1016/s0166-2236(03)00233-9)
20. Goldstein RZ, Volkow ND. Drug Addiction and Its Underlying Neurobiological Basis: Neuroimaging Evidence for the Involvement of the Frontal Cortex. *Am J Psychiatry* 2002 159(10): 1642-1652. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.10.1642>
21. Nall RW, Heinsbroek JA, Nentwig TB, Kalivas PW, Bobadilla A. Circuit selectivity in drug versus natural reward seeking behaviors. *J Neurochem* 2021 157(5): 1450-1472. <https://doi.org/10.1111/jnc.15297>
22. Wise RA. Dopamine and reward: The anhedonia hypothesis 30 years on. *Neurotox Res* 2008 14(3): 169-183. <https://doi.org/10.1007/bf03033808>

23. Volkow ND, Michaelides M, Baler R. The Neuroscience of Drug Reward and Addiction. *Physiol Rev* 2019 99(4): 2115-2140.
<https://doi.org/10.1152/physrev.00014.2018>
24. Telzer EH. Dopaminergic reward sensitivity can promote adolescent health: A new perspective on the mechanism of ventral striatum activation. *Dev Cogn Neurosci* 2016 17: 57-67.
<https://doi.org/10.1016/j.dcn.2015.10.010>
25. Di Chiara G, Bassareo V, Fenu S, De Luca MA, Spina L, Cadoni C, Acquas E, Carboni E, Valentini V, Lecca D. Dopamine and drug addiction: the nucleus accumbens shell connection. *Neuropharmacol* 2004 47: 227-241.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2004.06.032>
26. Kalivas PW, Volkow ND. The Neural Basis of Addiction: A Pathology of Motivation and Choice. *Am J Psychiatry* 2005 162(8): 1403-1413.
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.8.1403>
27. Sellings LHL, Clarke PBS. Segregation of Amphetamine Reward and Locomotor Stimulation between Nucleus Accumbens Medial Shell and Core. *J Neurosci* 2003 23(15): 6295-6303.
<https://doi.org/10.1523/jneurosci.23-15-06295.2003>
28. Tang Y, Posner MI, Rothbart MK, Volkow ND. Circuitry of self-control and its role in reducing addiction. *Trends Cogn Sci* 2015 19(8): 439-444.
<https://doi.org/10.1016/j.tics.2015.06.007>
29. Watanabe M. Emotional and Motivational Functions of the Prefrontal Cortex. *Brain Nerve* 2016 68(11): 1291-1299.
<https://doi.org/10.11477/mf.1416200593>
30. Klenowski PM. Emerging role for the medial prefrontal cortex in alcohol-seeking behaviors. *Addictive Behaviors* 2018, 77: 102-106.
<https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2017.09.024>
31. Peters S, Peper JS, Van Duijvenvoorde AC, Braams BR, Crone EA. Amygdala-orbitofrontal connectivity predicts alcohol use two years later: a longitudinal neuroimaging study on alcohol use in adolescence. *Developmental Science* 2016 20(4).
<https://doi.org/10.1111/desc.12448>
32. Morales AM, Jones SA, Ehlers A, Lavine JB, Nagel BJ. Ventral striatal response during decision making involving risk and reward is associated with future binge drinking in adolescents. *Neuropsychopharmacol* 2018 43(9): 1884-1890.
<https://doi.org/10.1038/s41386-018-0087-8>
33. Jiang Y, Liu B, Wu C, Gao X, Lu Y, Lian Y, Liu J. Dopamine Receptor D2 Gene (DRD2) Polymorphisms, Job Stress, and Their Interaction on Sleep Dysfunction. *Int J Environ Res Public Health* 2020 17(21): 8174.
<https://doi.org/10.3390/ijerph17218174>
34. Paruthi S, Brooks LJ, D'Ambrosio C, Hall WA, Kotagal S, Lloyd RM, Malow BA, Maski K, Nichols C, Quan SF, Rosen CL, Troester MM, Wise MS. Consensus Statement of the American Academy of Sleep Medicine on the Recommended Amount of Sleep for Healthy Children: Methodology and Discussion. *J Clin Sleep Med* 2016 12(11): 1549-1561.
<https://doi.org/10.5664/jcsm.6288>

35. Logan RW, Hasler BP, Forbes EE, Franzen PL, Torregrossa MM, Huang YH, Buysse DJ, Clark DB, McClung CA. Impact of Sleep and Circadian Rhythms on Addiction Vulnerability in Adolescents. *Biol Psychiatry* 2018 83(12): 987-996. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.11.035>
36. Gariepy G, Danna S, Gobina I, Rasmussen M, De Matos MG, Tynjälä J, Janssen I, Kalman M, Villeruša A, Husarova D, Brooks F, Elgar FJ, Klavina-Makrečka S, Šmigelskas K, Gaspar T, Schnohr C. How Are Adolescents Sleeping? Adolescent Sleep Patterns and Sociodemographic Differences in 24 European and North American Countries. *J Adolesc Health* 2020 66(6): 81-88. <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2020.03.013>
37. Hartstein LE, LeBourgeois MK, Durniak MT, Najjar RP. Differences in the Pupillary Responses to Evening Light between Children and Adolescents. *bioRxiv* 2023. <https://doi.org/10.1101/2023.08.09.552691>
38. Cipolla-Neto J, Amaral FGD. Melatonin as a Hormone: New Physiological and Clinical Insights. *Endocr Rev* 2018 39(6): 990-1028. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00084>
39. Selmaoui B, Touitou Y. Association Between Mobile Phone Radiation Exposure and the Secretion of Melatonin and Cortisol, Two Markers of the Circadian System: A Review. *Bioelectromagnetics* 2020 42(1): 5-17. <https://doi.org/10.1002/bem.22310>
40. Nagare R, Rea MS, Plitnick B, Figueiro MG. Nocturnal Melatonin Suppression by Adolescents and Adults for Different Levels, Spectra, and Durations of Light Exposure. *J Biol Rhythms* 2019 34(2): 178-194. <https://doi.org/10.1177/0748730419828056>
41. Figueiro M, Overington D. Self-luminous devices and melatonin suppression in adolescents. *Light Res Technol* 2016 48(8): 966-975. <https://doi.org/10.1177/1477153515584979>
42. Lissak G. Adverse physiological and psychological effects of screen time on children and adolescents: Literature review and case study. *Environ Res* 2018 164: 149-157. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2018.01.015>
43. Bartel K, Gradisar M. New Directions in the Link Between Technology Use and Sleep in Young People. Springer eBooks 2016: 69-80. https://doi.org/10.1007/978-3-319-28640-2_4
44. Pérez-Chada D, Bioch SA, Schönfeld D, Gozal D, Perez-Lloret S. Screen use, sleep duration, daytime somnolence, and academic failure in school-aged adolescents. *Plos One* 2023 18(2). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0281379>
45. Roenneberg T. How can social jetlag affect health? *Nat Rev Endocrinol* 2023 19(7): 383-384. <https://doi.org/10.1038/s41574-023-00851-2>
46. Comas M, Flores AS, Lovato N, Miller CB, Bartlett DJ, Grunstein RR, Chapman J, Gordon CJ. The Relationship between Anxiety, Subjective and Objective Sleep, Chronotype and Circadian Rhythms with

- Depressive Symptoms in Insomnia Disorder. *Brain Sci* 2023 13(4). <https://doi.org/10.3390/brainsci13040613>
47. Crowley SJ, Wolfson AR, Tarokh L, Carskadon MA. An update on adolescent sleep: New evidence informing the perfect storm model. *J Adolesc* 2018 67(1): 55-65. <https://doi.org/10.1016/j.adolescence.2018.06.001>
 48. Phillips AJK, Clerx WM, O'Brien CS, Sano A, Barger LK, Picard RW, Lockley SW, Klerman EB, Czeisler CA. Irregular sleep/wake patterns are associated with poorer academic performance and delayed circadian and sleep/wake timing. *Sci Rep* 2017 7(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-017-03171-4>
 49. Leger D, Andler R, Richard J, Nguyen-Thanh V, Collin O, Chennaoui M, Metlaine A. Sleep, substance misuse and addictions: a nationwide observational survey on smoking, alcohol, cannabis and sleep in 12,637 adults. *J Sleep Res* 2022 31(5). <https://doi.org/10.1111/jsr.13553>
 50. Hasler BP, Graves JL, Wallace ML, Claudatos S, Franzen PL, Nooner KB, Brown SA, Tapert SF, Baker FC, Clark DB. Self-reported sleep and circadian characteristics predict alcohol and cannabis use: A longitudinal analysis of the National Consortium on Alcohol and Neurodevelopment in Adolescence Study. *Alcoholism: Clin Exp Res* 2022 46(5): 848-860. <https://doi.org/10.1111/acer.14808>
 51. Miller MB, Janssen T, Jackson KM. The Prospective Association Between Sleep and Initiation of Substance Use in Young Adolescents. *J Adolesc Health* 2017 60(2): 154-160. <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2016.08.019>
 52. Ewald VAM, LaLumiere RT. Neural systems mediating the inhibition of cocaine-seeking behaviors. *Pharmacol Biochem Behav* 2018 174: 53-63. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2017.07.006>
 53. Sivertsen B, Skogen JC, Jakobsen R, Hysing M. Sleep and use of alcohol and drug in adolescence. A large population-based study of Norwegian adolescents aged 16 to 19 years. *Drug Alcohol Depend* 2015 149: 180-186. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2015.01.045>
 54. Nguyen-Louie TT, Brumback T, Worley MJ, Colrain IM, Matt GE, Squeglia LM, Tapert SF. Effects of sleep on substance use in adolescents: a longitudinal perspective. *Addict Biol* 2017 23(2): 750-760. <https://doi.org/10.1111/adb.12519>
 55. Lam T, Ogeil RP, Allsop S, Chikritzhs T, Fischer J, Midford R, Gilmore W, Lenton S, Liang W, Lloyd B, Aiken A, Mattick R, Burns L, Lubman DI. Insomnia and regulation of sleep-wake cycle with drugs among adolescent risky drinkers. *Journal of Clinical Sleep Medicine* 2018 14(9): 1529-1537. <https://doi.org/10.5664/jcsm.7330>
 56. Liu Y, Wang R, Gong R, Yu Y, Xu C, Yu X, Chang R, Wang S, Hu F, Xiang M, Cai Y. The trajectories and associations of insomnia symptoms with addictive behaviours in adolescents: A two-year longitudinal study. *J Sleep Res* 2023 32(4). <https://doi.org/10.1111/jsr.13817>
 57. Thannickal TC, John J, Shan L, Swaab DF, Wu M, Ramanathan L, McGregor R, Chew K, Cornford M, Yamanaka A, Inutsuka A,

- Fronczek R, Lammers GJ, Worley PF, Siegel JM. 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 10(447). <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aao4953>
58. Huhn AS, Finan PH, Gamaldo CE, Hammond AS, Umbricht A, Bergeria CL, Strain EC, Dunn KE. Suvorexant ameliorated sleep disturbance, opioid withdrawal, and craving during a buprenorphine taper. *Sci Transl Med* 2022 14(650). <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abn8238>
59. Equihua-Bénitez A, García-García F. Healthy Sleep, Orexin System and Addiction. *RIIAD* 2024, en prensa.