

Cafeína y sueño: Características moleculares y electrofisiológicas

Laura Ximena Castaño Loaiza¹

Resumen:

La cafeína es una de las sustancias estimulantes más consumidas en el mundo, encontrándose disponible en bebidas como café, chocolate, té y energizantes. Es una molécula utilizada a nivel farmacológico como analgésico y provoca efectos psicoestimulantes relacionados con disminución de la somnolencia, el aumento en la atención, modulación de la memoria y del rendimiento cognitivo; además, es reconocida por el mejoramiento del desempeño deportivo, entre otros (1).

La relación entre sueño y cafeína ha sido ampliamente investigada, se ha establecido que esta metilxantina puede prolongar la latencia del sueño, generar menor tiempo total de sueño con disminución del sueño profundo y un aumento paralelo del sueño ligero. (2)

A continuación, se presenta una revisión que aborda el efecto de la cafeína sobre las etapas polisomnográficas del sueño y sobre las interacciones biológicas que presenta esta sustancia en los receptores de adenosina a los cuales se une; además, se tendrán en cuenta las variaciones genéticas de estos receptores, como posibles causas de los cambios inducidos por la cafeína en el sueño.

Palabras Clave: Sueño, cafeína, adenosina, receptores de adenosina, ADORA 2A, variaciones genéticas, electroencefalografía

Abstract:

Caffeine is one of the most consumed stimulants in the world, being available in beverages such as coffee, chocolate, tea and energizers. It is a molecule used at the pharmacological level as an analgesic and causes psychostimulant effects related to decreased sleepiness, increased attention, modulation of memory and cognitive performance; In addition, it is recognized for the improvement of sports performance, among others (1).

The relationship between sleep and caffeine has been widely investigated, it has been established that this methylxanthine can prolong sleep latency, generate less total sleep time with decreased deep sleep and a parallel increase in light sleep (2).

Then, a review is presented that addresses the effect of caffeine on the polysomnographic stages of sleep and on the biological interactions that this substance presents in the adenosine receptors to which it joins; In addition, the genetic variations of these receptors will be taken into account, as possible causes of the changes induced by caffeine in sleep.

Keywords: Sleep, caffeine, adenosine, adenosine receptors, ADORA 2A, genetic variations, electroencephalography

¹Ingeniera Biomédica, Ingeniera Electrónica. Laboratorio de Neurofisiología. Universidad Autónoma de Manizales, Manizales, Caldas Colombia. Correo electrónico: laura.castanol@autonoma.edu.co

INTRODUCCION

En esta revisión se presenta inicialmente una breve descripción de la cafeína, su metabolismo y su interacción con los receptores de adenosina. Posteriormente, se muestran generalidades sobre el concepto de sueño y sus diferentes etapas, así como el análisis de señales en estas etapas. Finalmente, se presenta la relación entre cafeína y sueño; y la variación de esta relación como consecuencia de las diferencias genéticas en los receptores de adenosina.

ESTADO DEL ARTE.

Cafeína

La cafeína, también conocida como 1,3,7- trimetilxantina o 1,3,7-trimetil-2,6-dioxipurina, es un alcaloide perteneciente a la familia de metilxantinas y se encuentra en una variedad de alimentos y bebidas como chocolate, café, té y energizantes (1). Los primeros registros sobre su cultivo y uso en la dieta de seres humanos y animales datan del siglo IX en la región de Abisinia, Etiopía en la geografía actual (3), donde era cultivada la planta *Coffea arabica* cuyo fruto es una de las principales fuentes de esta sustancia junto con el té, *Camellia sinensis*, el cacao, *Theobroma cacao*, y el mate *Ilex paraguariensis* (2).

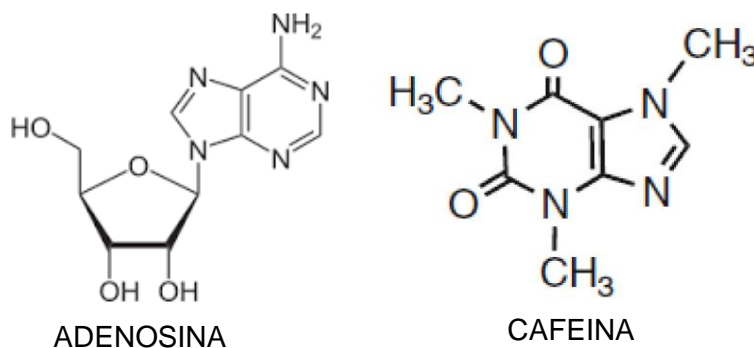


Figura 1. Representación de la estructura de la adenosina y su antagonista cafeína.

(Tomada de *Effects of caffeine on the structure and conformation of DNA: A force spectroscopy study* (4))

Las metilxantinas son metabolitos secundarios derivados de las purinas, entre las más comunes están: la cafeína, la teofilina y la teobromina. La cafeína se usa para tratar la apnea del prematuro (5) y se encuentra en varios medicamentos de venta libre contra el dolor de cabeza o para suprimir el apetito (6). También se utiliza para mejorar el rendimiento entre los atletas universitarios (7) y como medida de respuesta a la fatiga. Adicionalmente, se ha estudiado en relación con los procesos involucrados en las etapas del sueño.

Dichos efectos inducidos por la cafeína pueden ser explicados porque la cafeína bloquea receptores de adenosina A_1 y A_{2A} . La adenosina es un neuromodulador inhibitorio en el sistema nervioso central (SNC); es el somnógeno más importante y su acumulación durante la vigilia es la base fisiológica de

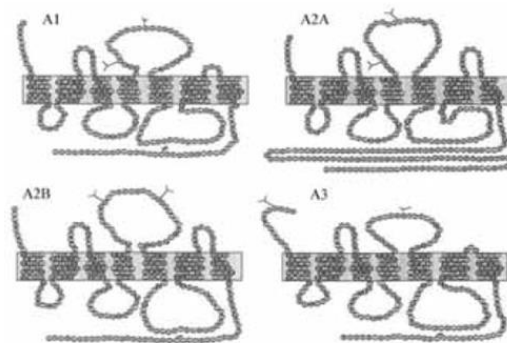
la deuda de sueño (cardinali). La acción antagonista del sistema adenosinérgico es el mecanismo a través del cual la cafeína contrarresta el sueño en los humanos, así como en otras especies. La sensibilidad a la cafeína varía notablemente entre los individuos, las variaciones genéticas en los genes relacionados con el metabolismo de la adenosina y sus receptores ha proporcionado al menos una explicación parcial de esta variabilidad. (2)

La cafeína se caracteriza por una rápida absorción en el tracto gastrointestinal en animales y humanos, alcanzando el 99% 45 minutos después de la administración por vía oral (8); la administración por vía intraperitoneal y por otras vías parenterales tiene características farmacocinéticas similares a las de la vía oral, lo que genera curvas de concentración vs tiempo superponibles en plasma (8). Se asume un "efecto de primera pasada hepática" despreciable, es decir, no hay transformación ni degradación importante en el hígado antes de la absorción (8) (9), aunque en algunos animales sí se ha evidenciado este efecto (3).

Receptores de adenosina e interacción con cafeína

Las purinas como el ATP y la adenosina juegan papeles centrales en el metabolismo energético para todas las células, y los receptores purinérgicos están localizados sobre la superficie celular y por lo tanto unen purinas en el espacio extracelular (10)(11)(12). Los receptores de adenosina son tipo serpiente, constituidos por una sola cadena proteica capaz de atravesar siete veces la membrana celular; presentan siete secuencias de 25 a 35 residuos de aminoácidos consecutivos, hidrófobos dispuestos en hélices alfa, acoplados a proteína G. Tanto los receptores A1, como A2B y A3 tienen un peso molecular cercano a 35 kDa, mientras que el receptor A2A tiene un peso molecular de 45 kDa, la diferencia se debe a la larga cola carboxi terminal que presenta este receptor (Figura 2).

De los cuatro tipos de receptores de adenosina, A1 y A2A son relevantes en la regulación de los estados de sueño y vigilia. Los receptores A1 están ubicados en mayor proporción en la neocorteza, en el hipocampo, en el cerebelo y en la medula espinal (13).



Estructura primaria propuesta para los receptores de adenosina humano.

Figura 2. Receptores de Adenosina
Tomado de: *Adenosine Receptors in Health and Disease* (14)

La cafeína como antagonista de la adenosina bloquea los receptores A1 que tienen como función inhibir la acción de la adenilciclasa (AC) y bloquea los receptores A2A que tienen como función activar la AC (12)(15)(16). Por lo tanto, cuando la cafeína se une a los receptores A1 produce el efecto contrario, es decir, activar a la AC, y cuando se une a los receptores A2A inhibe la acción de la AC (Figura 3). Estas acciones de bloqueo generan procesos diferentes dependiendo si la inhibición se realiza sobre neuronas inhibitorias o activadoras. Por ejemplo, la adenosina ejerce control sobre las proyecciones ascendentes de acetilcolina hacia el tálamo y la corteza, por lo que modula el sueño mientras que la cafeína, favorece los estados de vigilia (13)(17).

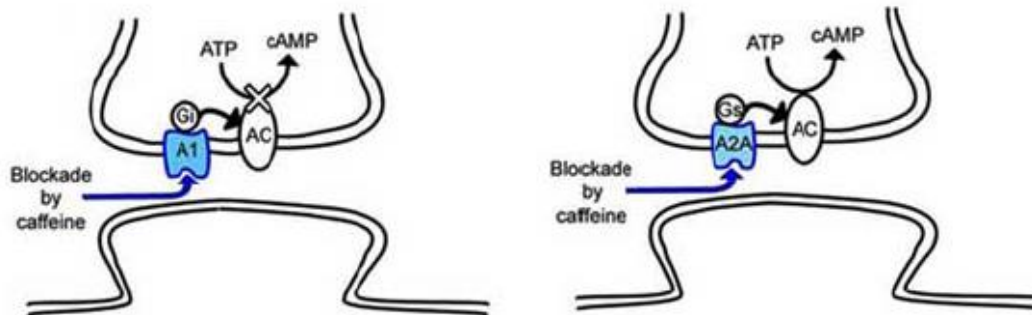


Figura 3. Acción de la cafeína en los receptores de adenosina A1 y A2A
(Tomada de: *The Potential of Caffeine for Functional Modification from Cortical Synapses to Neuron Networks in the Brain*)(18)

Sueño

En los humanos, el sueño se caracteriza por un cambio en el estado de conciencia: “*ya no somos capaces de evaluarnos y perdemos contacto con la realidad circundante*” (2). Una característica importante de la función cerebral durante el sueño es la disminución de la reactividad cortical, lo cual lleva a que no se pueda responder a los estímulos externos como se haría durante la vigilia.

El sueño puede ser evaluado a través de un registro de electroencefalograma (EEG); la electroencefalografía es un estudio que registra la actividad eléctrica cerebral, estas señales adquiridas son la representación de los campos eléctricos producidos por los dipolos que se forman en las neuronas piramidales de la corteza cerebral. (19) (20).

Los potenciales de acción que proporcionan la señal del EEG se producen gracias a la conducción de información de una neurona a otra, lo que se realiza a través de las sinapsis químicas o eléctricas (21). Esta conexión o comunicación interneuronal puede ser excitatoria cuando el efecto que se produce en la neurona postsináptica aporta a la generación de un nuevo potencial de acción, o inhibitoria cuando el efecto busca disminuir la formación del impulso en la célula postsináptica. Lo anterior es importante, pues se cree que la polarización de las señales EEG adquiridas desde el cuero cabelludo está determinada por la sumatoria de las sinapsis inhibitorias y excitatorias de un gran número de neuronas sincronizadas (19)(20).

Los registros del EEG pueden describirse visualmente como "ondas cerebrales" o cuantificarse como un espectro de potencia sobre las frecuencias del EEG. (2). Un espectro de potencia es una medida

matemática de la intensidad de la actividad eléctrica cerebral y se calcula a partir de la señal EEG original mediante la transformación de Fourier.

Las frecuencias bajas de EEG son típicas durante las fases del sueño y las frecuencias bajas son típicas durante la vigilia. Cuanta más potencia haya en el rango de baja frecuencia (por lo general, 0,75 4 Hz, llamado rango delta), más profundo será el sueño, mientras que, durante el despertar, la potencia delta es baja. Las potencias en otros rangos de frecuencia también tienen importancia en el estado de vigilia. Por otro lado, la actividad theta es alta durante la vigilia, por lo que aumenta durante la activación cerebral progresiva (2). Durante la fase del despertar, la actividad cortical se desincroniza, lo que conduce a formas de onda de alta frecuencia y baja amplitud. Cuando se inicia la fase de sueño, el EEG se sincroniza, expresado como formas de onda de baja frecuencia y alta amplitud. Estas características permiten, además, diferenciar el sueño en dos etapas principales: el sueño de movimientos oculares rápidos (REM por sus siglas en inglés) y sueño sin movimientos oculares rápidos (sueño no REM por sus siglas en inglés). En el sueño REM, la actividad cortical está tan desincronizada como en la vigilia, y sólo con base en las características del EEG, estas etapas no se pueden diferenciar.

La etapa de sueño no REM se caracteriza por disminución en la actividad cortical y las funciones cerebrales, presentándose una actividad cortical sincronizada, disminución de la frecuencia cardíaca y la presión arterial, así como de la respiración. En el sueño REM, la frecuencia cardíaca, la presión arterial y la respiración se vuelven irregulares, con variaciones grandes y repentinas, asociadas a una disminución del tono motor en los músculos del cuerpo, manteniéndose en los músculos de la cabeza y en los músculos de la respiración; sin embargo, en esta fase se mantiene el estado de inconsciencia característico del sueño. (2)

A partir del EEG se pueden diferenciar los ritmos del sueño, teniendo en cuenta que este registro es una señal caótica que por lo general se rastrea por varios minutos y no solo está comprendido por un único canal (electrodo activo más referencia), sino que puede incluir hasta más de 120, por estas razones, es considerada como una señal de análisis complejo. Así pues, los expertos han decidido estudiarla dependiendo de las características morfológicas de la onda, lo que incluye tanto la amplitud, como la frecuencia de la misma. Se han definido entonces, grupos de ondas características y se les denominó ritmos electroencefalográficos, estos son:

Ondas alfa: estas ondas se caracterizan por presentarse en personas sanas, aumentan en amplitud con el cierre ocular y se mantienen durante el estado de relajación mental, además presentan una morfología sinusoidal, una amplitud entre 20 y 60 μV aproximadamente y una frecuencia de 7.5 a 13.5 Hz. (19)(21).

Ondas beta: representa un conjunto de ondas de menor amplitud que las alfa (menos de 20 μV) pero de una frecuencia mayor a 13 Hz (21). Se encuentra principalmente en regiones frontales y parietales, y está relacionada con una alta desincronización cortical, propia de la moderación inhibitoria de la corteza cerebral, razón por la cual son consideradas como el reflejo de la actividad mental compleja. (19)(21).

Ondas Theta: posee un rango de frecuencia inferior al ritmo alfa, alrededor de 3.5-7.5 Hz, este ritmo posee generalmente una amplitud menor a 15 μV . Está relacionado con las vías colinérgicas que van

hacia el tálamo desde el sistema excitatorio ascendente (21). Su presentación aumenta en presencia de estimulación emocional y concentración (22). Esta actividad es muy importante en estudios del sueño, pues en estados de sueño profundo aumenta la actividad de este rango de frecuencia, (21) y además se involucra en el procesamiento de estímulos nuevos e involucra circuitos cortico-hipocampales lo que sugiere una relación con la memoria a largo plazo.

Ondas Delta: es considerado el ritmo más lento del electroencefalograma y es de vital importancia en estudios relacionados con el sueño, ya que representa el signo más relevante en los estados profundos (21)(22). Se cree que es en las etapas de sueño profundo, donde se producen las oscilaciones delta más significativas, ya que es donde se realiza la consolidación de la memoria en el hipocampo, este proceso es mediado por neuronas del tálamo que presentan una actividad tónica sobre la corteza, que neurobiológicamente incluye la activación de canales de calcio dependientes de voltaje (19).

Además de los ritmos del sueño que se han descrito, también se tienen en cuenta las etapas que han sido analizadas; con el descubrimiento de las ondas electroencefalográficas, se fueron realizando nuevos estudios para investigar la actividad eléctrica cerebral en diferentes estados de consciencia y el sueño fue uno de los más atrayentes a mediados del siglo XX. En este sentido, Loomis et al (23) fueron pioneros en esta área de estudio, al describir las características electrofisiológicas de algunas etapas de sueño; posteriores hallazgos como el bloqueo del ritmo alfa al comenzar el sueño, los complejos K, los husos del sueño y las ondas del Vertex, y más aún con el descubrimiento del sueño de movimientos oculares rápidos (REM) en 1953, se estableció el camino para que Allan Rechtschaffen y Antony Kales en 1968 (24) escribieran las normas para la calificación de las etapas del sueño, las cuales se usan incluso en la actualidad, con algunos cambios menores. No fue hasta el año 2001 y 2007 que la Sociedad Japonesa para Investigación del sueño (JSSR, siglas en inglés) y la Asociación Americana de Medicina del Sueño (AASM, siglas en inglés) respectivamente, publicaron normas para la calificación de las etapas, que tienen en cuenta la clasificación automática de las mismas. Así, algunos conceptos importantes de las etapas del sueño se presentan a continuación:

Despierto (W): es un estado de alerta en el cual el sujeto responde a todos los estímulos. En estado de reposo con ojos cerrados se caracteriza por la presencia de un ritmo alfa. Presentan movimientos oculares conjugados verticales o patrones de movimiento ocular de lectura. La actividad muscular en esta etapa es máxima, con respecto a los demás estados del sueño.

Somnolencia (etapa 1, sueño no REM, N1): es un estado de relajación en el cual el nivel de vigilancia fluctúa, y el sujeto responde a estímulos visuales y auditivos. Sus características EEG son altamente dependientes de la edad, pero necesariamente viene acompañada de un bloqueo de la actividad alfa y una actividad mixta de baja amplitud prevalece en esta etapa. Algunas veces se pueden presentar ondas agudas de alta amplitud en el vértex. Se expresan movimientos oculares lentos y una actividad muscular de alta amplitud, aunque menor que aquella expresada en estado de vigilia.

Sueño ligero (etapa 2, sueño no REM, N2): Es una de las etapas del sueño con más características morfológicas en el EEG, pues hay presencia de complejos K (onda aguda de polaridad negativa, seguida por otra lenta de polaridad positiva y una duración total mayor a 0,5 ms) husos del sueño (trenes de ondas de alta amplitud, comparado con el fondo EEG de frecuencia variable, generalmente entre 11 y 16 Hz y duración mayor a 0,5 ms) y las ondas del vertex. La actividad ocular es baja,

aunque en algunos sujetos persisten algunos movimientos oculares lentos y está acompañada por una disminución de la actividad electromiográfica (EMG).

Sueño profundo (etapa 3, sueño no REM, N3): anteriormente dividido en etapas 3 y 4 del sueño, la prevalencia de ritmos EEG lentos (delta y theta) de alta amplitud, son el marcador más significativo de esta etapa, en algunos casos persisten algunos husos del sueño, pero regularmente no hay presencia de movimientos oculares, así como una baja amplitud EMG en comparación con las etapas anteriores. En esta etapa se presentan sueños similares a la imaginación, en los cuales existe la consciencia de que se está soñando.

Sueño con movimientos oculares rápidos (REM): los sujetos dormidos presentan movimientos oculares conjugados, irregulares con deflexiones menores a 0,5ms; además, acompañado de una actividad EMG mínima, con ondas de morfología en dientes de sierra con frecuencias de 2-6 Hz. Entre las características psicológicas de esta etapa se encuentra la presencia de sueños lúcidos, que representan actividades poco comunes para el sujeto, pero que mientras ocurren es difícil diferenciarlas de la realidad.

Así pues, con el paso del tiempo, los avances de los sistemas computarizados y la digitalización de estos registros, ha permitido el desarrollo de técnicas cuantitativas de análisis, que permiten realizar detecciones automáticas de patrones característicos de la señal, evaluar el comportamiento de los registros, tanto en el tiempo, como en la frecuencia y además realizar mapeos EEG, que permiten visualizar la actividad eléctrica del cerebro, en las regiones encefálicas, con una alta definición temporal; con estos métodos se permite realizar además comparaciones inter e intra pacientes, y desarrollar sistemas de apoyo diagnóstico objetivo (21) y relacionarlas con la actividad eléctrica de diferentes regiones cerebrales (25).

Actualmente en Zhao, D et al. (26) se proponen los diferentes métodos que se han estudiado analizar las diferentes etapas del sueño registradas en EEG, dado que es un importante proceso de desarrollo el reconocimiento de patrones aplicado a las etapas de sueño, el método de estadificación automática del sueño se está desarrollando continuamente a partir de aprendizaje superficial (como SVM (27), algoritmo de entropía máxima (27), Boosting (28), etc.) al aprendizaje profundo (como la red neuronal artificial (ANN)(29), (30).

Interacción Sueño y Cafeína

Se ha reconocido que la cafeína promueve la vigilia y contrarresta la fatiga inducida por la restricción del sueño. Los principales efectos de la cafeína en el sueño son la disminución de la latencia del sueño, la reducción del tiempo total de sueño, la disminución de la potencia en el rango delta y la fragmentación del sueño (1). La cafeína también puede disminuir la somnolencia al despertar, lo que provoca efectos nocivos a largo plazo en la calidad del sueño.

Varios mecanismos mediados por el receptor de adenosina pueden contribuir a los efectos reductores del sueño de la cafeína, dependiendo de la ubicación de los receptores (31). Se ha demostrado que la cafeína no afecta el estado de vigilia en ratones con *knock-out* del gen del receptor A1, pero reduce significativamente el sueño en ratones con *knock-out* del gen del receptor A2A (2), lo que indica que los efectos de la cafeína en estado de vigilia el estado está mediado a través de receptores A2A.

En el caso de la asociación de sueño con cafeína, se observa que un individuo que ingiere regularmente altas dosis de cafeína puede tener cambios significativos en su patrón de sueño. Algunos estudios, concluyen que el cafeísmo, aunque no muy frecuentemente diagnosticado, puede afectar hasta a una de cada diez personas (32). De otro lado, muchas personas que ingieren café durante el día y antes de irse a dormir no perciben insomnio ni ninguna alteración en el sueño. Esta situación se puede explicar en parte por la presencia de polimorfismos genéticos (17).

Variaciones genéticas de los receptores de adenosina A1 y A2A

Estos receptores son los que dan la puerta de entrada a la ruta de señalización de la adenosina; no obstante, la cafeína por su constitución estructural (Figura 1) puede activar esta ruta de señalización de forma antagonista. Existen diferentes formas en cuales se modifican las rutas de señalización y las diferencias individuales que se presentan se han estudiado en análisis genéticos.

Con relación a los análisis genéticos, se realizó, por ejemplo, un estudio para verificar la asociación entre el polimorfismo c.1083T> C en el gen del receptor A2A de adenosina (ADORA2A) y las variables del sueño, en el cual se reveló que en los portadores de alelos T, la carga de cafeína se correlacionó con una mayor latencia del sueño, un porcentaje más bajo de la etapa de sueño N3, una potencia espectral delta inferior (0,5-4 Hz) y anchos de banda de potencia espectral alfa superior (8-15 Hz), en comparación con individuos con genotipo C/C, lo que sugiere que el efecto de la cafeína depende del genotipo ADORA2A (33). Además, es importante destacar que los resultados del análisis de datos espectrales fueron muy consistentes para la mayoría de los electrodos y las etapas del sueño, y se produjo solo en los portadores del genotipo T/T + T/C y no en los portadores del genotipo C/C. Lo que genera esta evidencia es que apoya la asociación entre las variantes genéticas en el gen ADORA2A y los fenotipos relacionados con el sueño en respuesta al consumo de cafeína (33).

Otros estudios han evaluado la presencia de polimorfismos en receptores de adenosina A1 y A2A en respuesta a la cafeína. En humanos se ha encontrado que polimorfismos en el receptor A2A están asociados en sujetos sensibles a la cafeína a la ansiedad y al sueño. Un polimorfismo en el receptor A2A (rs5751876) ha sido asociado a deterioro en el sueño después de la administración de cafeína (34). En el polimorfismo rs5751876 del receptor ADORA2A para el genotipo C/C se ha encontrado una mayor prevalencia en los sujetos más sensibles a la cafeína y con un alto deterioro del sueño, mientras que el genotipo T/T se ha asociado con los menos sensibles.

En asociación con las etapas del sueño, se ha visto reflejado que el sueño REM es menos afectado por la ingesta de cafeína, pero la latencia del primer período REM es acortada. La calidad del sueño subjetiva es también disminuida reflejando larga latencia para conciliar el sueño, se incrementan los despertares y se acorta el tiempo total de sueño. (17) (35). Extraordinariamente, estos efectos se presentan no solamente cuando la cafeína es ingerida justo antes de dormir, sino, también cuando la cafeína es ingerida en la mañana y los efectos en el sueño son similares en la noche siguiente. Los consumidores frecuentes de café tienen menos alteraciones del sueño que los consumidores ocasionales (2).

CONCLUSIONES

Existen amplios reportes en la literatura abordando los impactos principalmente positivos asociados al consumo de cafeína; estos impactos están relacionados tanto con el funcionamiento físico como cognitivo. Las dificultades que plantean los estudios con cafeína y la replicación de estos, están determinadas por variaciones en la concentración de cafeína administrada (36) variaciones en las pruebas realizadas para determinar sus efectos y múltiples diferencias individuales que parecen estar relacionadas con variaciones genéticas, en genes asociados al metabolismo de la adenosina, al efecto de la adenosina sobre receptores adenosinérgicos (13)(34) y dopaminérgicos (37) y al metabolismo de la cafeína, lo que puede modificar su farmacocinética y farmacodinamia (38). Debido a lo anterior, se requieren estudios futuros que puedan abordar algunas variables específicas como las dosis relacionadas con los efectos reportados y como las asociaciones que pueden existir con algunas variables genéticas no tenidas en cuenta aún, como en otros genes que participan en ritmos circadianos y que podrían influir sobre la cantidad y calidad del sueño y, sobre la variación del sueño bajo el consumo de cafeína.

BIBLIOGRAFIA

1. Clark I, Landolt HP. Coffee, caffeine, and sleep: A systematic review of epidemiological studies and randomized controlled trials. *Sleep Med Rev* [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2019 May 30];31:70–8. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1087079216000150>
2. Fredholm BB. Methylxanthines. Springer-Verlag; 2011. 559 p.
3. Aguilar AR. Contribución de la Farmacocinética de la cafeína al estudio de la función hepática en la cirrosis (Tesis no publicada). Univ Complut Madrid. 1992;
4. Moura TA, Oliveira L, Rocha MS. Effects of caffeine on the structure and conformation of DNA: A force spectroscopy study. *Int J Biol Macromol* [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2019 May 31];130:1018–24. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0141813019307081>
5. Calhoun LK. Pharmacologic management of apnea of prematurity. *J Perinat Neonatal Nurs* [Internet]. 1996 Mar [cited 2019 May 31];9(4):56–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8699367>
6. Nehlig A, Daval JL, Debry G. Caffeine and the central nervous system: mechanisms of action, biochemical, metabolic and psychostimulant effects. *Brain Res Brain Res Rev* [Internet]. [cited 2019 May 31];17(2):139–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1356551>
7. Rosenbloom C. Energy Drinks, Caffeine, and Athletes. *Nutr Today* [Internet]. 2014 [cited 2019 May 31];49(2):49–54. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00017285-201403000-00004>
8. Fredholm BB, Bättig K, Holmén J, Nehlig A, Zvartau EE. Actions of caffeine in the brain with special reference to factors that contribute to its widespread use. *Pharmacol Rev* [Internet]. 1999;51(1):83–133. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10049999>
9. Dollery CT. Therapeutic drugs [Internet]. Churchill Livingstone; 1991 [cited 2019 May 31]. Available from: <https://go.galegroup.com/ps/anonymous?id=GALE%7CA12407806&sid=googleScholar&v=2.1&it=r&linkaccess=abs&issn=17592151&p=AONE&sw=w>

10. BURNSTOCK G. Overview: Purinergic Mechanisms. *Ann N Y Acad Sci* [Internet]. 1990 Dec 1 [cited 2019 May 31];603(1 Biological Ac):1–17. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1749-6632.1990.tb37657.x>
11. Fredholm BB, Hedqvist P. Modulation of neurotransmission by purine nucleotides and nucleosides. *Biochem Pharmacol* [Internet]. 1980 Jun 15 [cited 2019 May 31];29(12):1635–43. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0006295280901173>
12. Fredholm BB, Abbracchio MP, Burnstock G, Daly JW, Harden TK, Jacobson KA, et al. Nomenclature and classification of purinoceptors. *Pharmacol Rev* [Internet]. 1994 Jun [cited 2019 May 31];46(2):143–56. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7938164>
13. Ribeiro JA, Sebastião AM. Caffeine and Adenosine. Cunha RA, de Mendonça A, editors. *J Alzheimer's Dis* [Internet]. 2010 Apr 14 [cited 2019 May 31];20(s1):S3–15. Available from: <http://www.medra.org/servlet/aliasResolver?alias=iospress&doi=10.3233/JAD-2010-1379>
14. Gessi S, Merighi S, Varani K, Borea PA. Adenosine Receptors in Health and Disease. *Adv Pharmacol* [Internet]. 2011 Jan 1 [cited 2019 May 31];61:41–75. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123855268000023>
15. Dixon TK, Gubitzi TK, Sirinathsinghji JS, Richardson PJ, Freeman C. Tissue distribution of adenosine receptor mRNAs in the rat [Internet]. [cited 2019 May 31]. Available from: <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/j.1476-5381.1996.tb15561.x>
16. Daly JW, Butts-Lamb P, Padgett W. Subclasses of adenosine receptors in the central nervous system: Interaction with caffeine and related methylxanthines. *Cell Mol Neurobiol* [Internet]. 1983 Mar [cited 2019 May 31];3(1):69–80. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/BF00734999>
17. Mazzotti DR, Guindalini C, Pellegrino R, Barrueco KF, Santos-Silva R, Bittencourt LRA, et al. Effects of the adenosine deaminase polymorphism and caffeine intake on sleep parameters in a large population sample. *Sleep* [Internet]. 2011 Mar 1 [cited 2019 May 31];34(3):399–402. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21359089>
18. Yoshimura H. The potential of caffeine for functional modification from cortical synapses to neuron networks in the brain. *Curr Neuropharmacol* [Internet]. 2005;3(4):309–16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18369398> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC2268995>
19. Kropotov ID (Ūriĭ D. *Quantitative EEG, event-related potentials and neurotherapy*. Elsevier/Academic; 2009. 542 p.
20. Speckmann, E.; Elger C. *Introduction to the Neurophysiological Basis of the EEG and DC Potentials* In L. W. Wilkins. *Electroencephalography*. 2005;5 ed:168–93.
21. Niedermeyer E, Lopes da Silva FH. *Electroencephalography : basic principles, clinical applications, and related fields*. Lippincott Williams & Wilkins; 2005. 1309 p.
22. Tatum WO. *Handbook of EEG interpretation* [Internet]. [cited 2019 May 31]. 360 p. Available from: <https://books.google.es/books?hl=es&lr=&id=BLsiAwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP1&dq=Handbook+of+EEG+interpretation.&ots=ZgocJsa2Oy&sig=pDI9FvLXNC7MOOcXK2Rs8BWKs3c#v=onepage&q=Handbook+of+EEG+interpretation.&f=false>
23. Loomis AL, Harvey EN, Hobart GA. Cerebral states during sleep, as studied by human brain potentials. *J Exp Psychol* [Internet]. 1937 [cited 2019 May 31];21(2):127–44. Available from: <http://content.apa.org/journals/xge/21/2/127>
24. Hori T, Sugita Y, Koga E, Shirakawa S, Inoue K, Uchida S, et al. Proposed supplements and amendments to ‘ *A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects* ’, the Rechtschaffen & Kales (1968) standard. *Psychiatry Clin Neurosci* [Internet]. 2001 Jun 1 [cited 2019 May 31];55(3):305–10.

- Available from: <http://doi.wiley.com/10.1046/j.1440-1819.2001.00810.x>
25. Lopes da Silva F., van Lierop THM., Schrijer C., Storm van Leeuwen W. Organization of thalamic and cortical alpha rhythms: Spectra and coherences. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* [Internet]. 1973 Dec 1 [cited 2019 May 31];35(6):627–39. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0013469473902162>
 26. Zhao D, Wang Y, Wang Q, Wang X. Comparative analysis of different characteristics of automatic sleep stages. *Comput Methods Programs Biomed* [Internet]. 2019 Jul 1 [cited 2019 May 31];175:53–72. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016926071831527X#bib0016>
 27. Momma K, Ikeda T, Belik AA, Izumi F. Dysnomia, a computer program for maximum-entropy method (MEM) analysis and its performance in the MEM-based pattern fitting. *Powder Diffr* [Internet]. 2013 Sep 9 [cited 2019 May 31];28(3):184–93. Available from: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S088571561300002X/type/journal_article
 28. Hassan AR. Computer-aided obstructive sleep apnea detection using normal inverse Gaussian parameters and adaptive boosting. *Biomed Signal Process Control* [Internet]. 2016 Aug 1 [cited 2019 May 31];29:22–30. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1746809416300519>
 29. Djemili R, Bourouba H, Amara Korba MC. Application of empirical mode decomposition and artificial neural network for the classification of normal and epileptic EEG signals. *Biocybern Biomed Eng* [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2019 May 31];36(1):285–91. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0208521615000777>
 30. Hassan AR, Bashar SK, Bhuiyan MIH. On the classification of sleep states by means of statistical and spectral features from single channel Electroencephalogram. In: 2015 International Conference on Advances in Computing, Communications and Informatics (ICACCI) [Internet]. IEEE; 2015 [cited 2019 May 31]. p. 2238–43. Available from: <http://ieeexplore.ieee.org/document/7275950/>
 31. Morairty S, Rainnie D, McCarley R, Greene R. Disinhibition of ventrolateral preoptic area sleep-active neurons by adenosine: a new mechanism for sleep promotion. *Neuroscience* [Internet]. 2004 Jan 1 [cited 2019 May 31];123(2):451–7. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0306452203006705>
 32. Clark I, Landolt HP. Coffee, caffeine, and sleep: A systematic review of epidemiological studies and randomized controlled trials. *Sleep Med Rev* [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2019 May 31];31:70–8. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1087079216000150#sec4>
 33. Nunes RA, Mazzotti DR, Hirotsu C, Andersen ML, Tufik S, Bittencourt L. SC. *Sleep Med* [Internet]. 2016; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.sleep.2016.06.038>
 34. Rétey J V, Adam M, Khatami R, Luhmann UFO, Jung HH, Berger W, et al. A Genetic Variation in the Adenosine A2A Receptor Gene (ADORA2A) Contributes to Individual Sensitivity to Caffeine Effects on Sleep. *Clin Pharmacol Ther* [Internet]. 2007 May 28 [cited 2019 May 31];81(5):692–8. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1038/sj.clpt.6100102>
 35. Nicholson AN, Stone BM. HETEROCYCLIC AMPHETAMINE DERIVATIVES AND CAFFEINE ON SLEEP IN MAN [Internet]. Vol. 9, *J. clin. Pharmac.* 1980 [cited 2019 May 31]. Available from: <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/j.1365-2125.1980.tb05833.x>
 36. Snel J, Lorist MM. Effects of caffeine on sleep and cognition. *Prog Brain Res* [Internet]. 2011 Jan 1 [cited 2019 May 31];190:105–17. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780444538178000062>
 37. Nall AH, Shakhmantsir I, Cichewicz K, Birman S, Hirsh J, Sehgal A. Caffeine promotes wakefulness via dopamine signaling in *Drosophila*. *Sci Rep* [Internet]. 2016 Aug 12 [cited 2019 May 31];6(1):20938. Available from: <http://www.nature.com/articles/srep20938>

38. Yang A, Palmer AA, de Wit H. Genetics of caffeine consumption and responses to caffeine. *Psychopharmacology (Berl)* [Internet]. 2010 Aug 9 [cited 2019 May 31];211(3):245–57. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00213-010-1900-1>