

Universidad de Costa Rica  
Sistema de Estudios de Posgrado

Especialidad en Medicina Familiar y Comunitaria



Análisis basado en la evidencia científica del uso del cannabis medicinal y / o sus derivados sintéticos para el manejo del insomnio en pacientes adultos en el primer nivel de atención.

TRABAJO DE GRADUACIÓN SOMETIDO A LA CONSIDERACIÓN DE LA COMISIÓN DEL PROGRAMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO EN MEDICINA FAMILIAR Y COMUNITARIA, PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE MÉDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA FAMILIAR Y COMUNITARIA

**Autor:**

**Dr. Alfredo Pérez Morales**

Residente de IV año

Medicina Familiar y Comunitaria

CIUDAD UNIVERSITARIA RODRIGO FACIO SAN JOSÉ, COSTA RICA 2024

## **Dedicatoria**

A mi familia que siempre me ha apoyado en todos mis proyectos, en especial a mi madre y a mi novia, que siempre me incentivaron y creyeron en que podía realizar este proyecto de vida.

## **Agradecimientos**

A mi novia por acompañarme durante este proceso de altos y bajos.

Gracias por toda la ayuda a mis amigos de residencia y por todas las palabras de apoyo a lo largo de este tiempo.

A mi tutora de tesis, gracias por estar siempre disponible y convertir las revisiones de tesis en lecciones de vida.

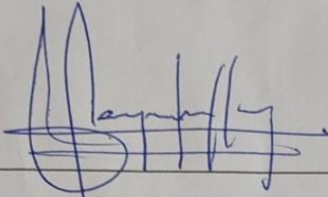
A mis tutores de último año, la Dra. Jiménez y mi lector el Dr. Soto Montero, gracias por mejorar mis fortalezas y creer que siempre podía mejorar mis debilidades.

A mi compañero de último año, Gabriel Garro, con quien también inicié mi primer día de residencia, su responsabilidad y habilidades indudablemente me han hecho mejorar y a quién desde hace mucho tiempo dejé de llamar compañero y se convirtió en un amigo.

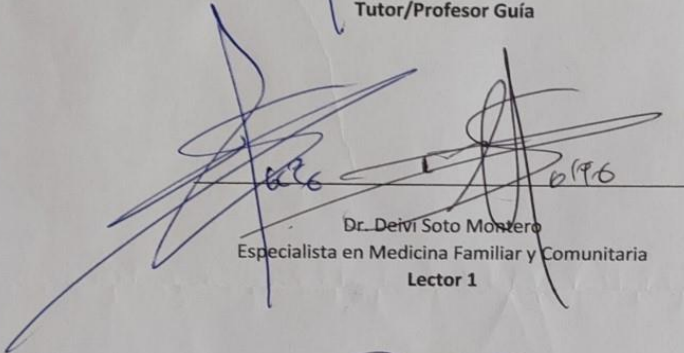
Al equipo del BINASSS por ayudarme con tanta celeridad en la búsqueda de información.

## Carta de aprobación del postgrado

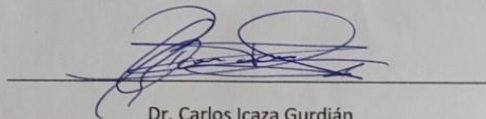
"Esta Tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Medicina Familiar y Comunitaria de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en el Programa de Posgrado Medicina Familiar y Comunitaria"



Dra. Siegrid Cover Vargas  
Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria  
**Tutor/Profesor Guía**

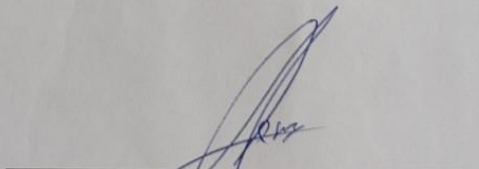


Dr. Deivi Soto Montero  
Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria  
**Lector 1**



Dr. Carlos Icaza Gurdían  
Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria

**Coordinador a.i. Programa de Posgrado en la Especialidad en Medicina Familiar y Comunitaria**



Alfredo Pérez Morales  
**Sustentante**

## Tabla de contenidos

Dedicatoria .....	i
Agradecimientos.....	ii
Carta de aprobación del postgrado .....	iii
Tabla de contenidos .....	iv
Resumen.....	vi
Abstract .....	vii
Lista de tablas y figuras .....	viii
Abreviaturas .....	ix
1. Marco conceptual.....	1
1.1. Introducción.....	1
1.2. Pregunta de investigación.....	2
1.3. Antecedentes.....	2
1.3.1. Antecedentes Históricos.....	2
1.3.2. Antecedentes Internacionales.....	4
1.3.3. Antecedentes nacionales.....	8
2. Marco teórico .....	9
2.1. Panorama epidemiológico .....	9
2.2. Fisiopatología .....	11
2.2.1. Relación del Sistema Endocannabinoide, Cannabis y Cannabinoides exógenos con el Ciclo del Sueño. ....	13
2.3. Diagnóstico del insomnio .....	14
2.3.1. Síntomas .....	14
2.3.2. Herramientas para diagnóstico .....	18
2.3.3. Biomarcadores.....	19
2.4. El cannabis, los cannabinoides y sus efectos .....	19
2.4.1. Papel del Cannabis y los Cannabinoides en la medicina.....	20
2.5. Mecanismos de acción del y los cannabinoides, estudios pre-clínicos.....	23
2.6. Conceptos relevantes.....	25
2.7. Justificación del problema .....	27
3. Propósito .....	31
3.1. Planteamiento del problema .....	31
3.2. Objetivo general.....	31
3.3. Objetivos específicos.....	31
4. Metodología .....	33
4.1. Tipo de investigación .....	33
4.2. Estrategia de búsqueda.....	33
4.3. Criterios de inclusión de estudios .....	34
4.4. Criterios de exclusión de estudios .....	35

4.5.	Resultados de búsqueda .....	35
5.	Resultados y análisis .....	37
5.1.	Evidencia de la utilización de cannabis y cannabinoides en el trastorno por insomnio .....	37
5.1.1.	Evidencia reciente en Metaanálisis .....	37
5.1.2.	Evidencia en Ensayos Clínicos Controlados .....	40
5.1.3.	Estudios no aleatorizados .....	46
5.2.	Efectos adversos del uso del cannabis y cannabinoides .....	50
5.2.1.	Efectos adversos de los ECA revisados en el apartado de eficacia .....	56
5.2.2.	Efectos adversos de los estudios no controlados revisados .....	57
5.3.	Recomendaciones para el uso del cannabis y sus derivados sintéticos.....	58
5.3.1.	Metanálisis.....	59
5.3.2.	Estudios clínicos aleatorizados .....	59
5.3.3.	Estudios de cohorte .....	60
6.	Conclusiones.....	62
7.	Recomendaciones .....	64
7.1.	Recomendaciones nacionales .....	64
7.2.	Recomendaciones institucionales (CCSS).....	64
7.3.	Recomendaciones para el Postgrado de Medicina Familiar y Comunitaria.....	64
8.	Referencias .....	65
9.	Anexos .....	74
9.1.	Matriz de artículos .....	74
9.2.	Carta de aprobación filológica .....	92
9.3.	Carta de aprobación del tutor y asesores del trabajo final de graduación .....	94

## Resumen

**Introducción:** El insomnio suele ser un reto para el clínico y tiene un significado importante en la morbilidad de la población afectada, a pesar de los avances en farmacología sigue representando una gran sobrecarga económica en la sociedad. El incremento de los estudios y aplicaciones del cannabis medicinal ha ganado aceptación en la población general en los últimos años para el tratamiento de muchas patologías incluyendo el insomnio. A pesar de la legalización en Costa Rica, en el año 2022, sobre el uso del cannabis medicinal, se documenta que una gran variedad de preparados circula a nivel nacional, así como falta de estudios clínicos adecuados y ausencia de recomendaciones específicas basadas en la evidencia para el tratamiento del insomnio.

La dupla insomnio - cannabis y sus derivados es una oportunidad para comprometernos con la enfermedad de una persona, comprender el contexto global de la misma, buscar la oportunidad de educar a nuestra población y ser parte de esta, los cuáles son algunos de los pilares de la Medicina Familiar.

**Objetivo:** Esta investigación tiene como propósito analizar la evidencia en los últimos 10 años sobre el uso del cannabis medicinal y sus derivados sintéticos para el tratamiento del insomnio.

**Materiales y métodos:** Estudio observacional, descriptivo, sistemático, de tipo revisión bibliográfica. En el proceso de selección se identificaron un total de 2328 artículos, de los cuáles se seleccionaron 74 para revisión a texto completo. Se incluyeron únicamente los estudios que respondieron a los objetivos de la revisión. Los estudios corresponden a 3 Metaanálisis, 6 estudios clínicos aleatorizados, 5 estudios de Cohorte, 2 Series de casos, 4 estudios Preclínicos y 6 Revisiones sistemáticas literarias.

**Resultados:** La revisión documentó escasos estudios clínicos recientes, donde el insomnio en la mayoría de ocasiones no fue el resultado primario. Se encontró variabilidad importante en dosis, frecuencia, tipo de producto y vías de administración. Los estudios actuales cuentan con niveles de sesgos considerablemente altos.

**Conclusiones:** La literatura no cuenta con los elementos suficientes para emitir recomendaciones firmes sobre el uso de los productos a base de Cannabis o sus derivados, para el manejo del insomnio en el primer nivel y en general, en los tres niveles de atención. No existe consenso con respecto a dosificación, vía de administración, frecuencia o tipo de producto. Debe sumarse a lo anterior a la carencia de estudios controlados, lo que debe pesar en una intervención farmacológica y de manera imperativa en un producto con potencial adictivo.

## Abstract

**Introduction:** Insomnia is usually a challenge for the clinician and has an important significance in the morbidity of the affected population; despite advances in pharmacology, it continues to represent a great economic burden on society. The increase in studies and applications of medicinal cannabis has gained acceptance in the general population in recent years for the treatment of many pathologies including insomnia. Despite the legalization of the use of medicinal cannabis in Costa Rica in 2022, it is documented that a wide variety of preparations circulate nationally, as well as a lack of adequate clinical studies and the absence of specific recommendations based on evidence for the treatment of insomnia.

The duo insomnia and cannabis and its derivatives is an opportunity to commit ourselves to a person's illness, understand its global context, seek the opportunity to educate our population and be part of it, which are some of the pillars of Family Medicine.

**Objective:** The purpose of this research is to analyze the evidence in the last 10 years on the use of medicinal cannabis and its synthetic derivatives for the treatment of insomnia.

**Materials and methods:** Observational, descriptive, systematic study, bibliographic review type. In the selection process, a total of 2328 articles were identified, of which 74 were selected for full-text review. Only studies that met the objectives of the review were included; the studies correspond to 3 Meta-analyses, 6 randomized clinical studies, 5 Cohort studies, 2 Case series, 4 Preclinical studies and 6 Systematic literary reviews.

**Results:** The review documented few recent clinical studies, where insomnia in most cases was not the primary outcome. Significant variability was found in doses, frequency, type of product and routes of administration. Current studies have considerably high levels of bias.

**Conclusions:** The literature does not have sufficient elements to issue firm recommendations on the use of products based on Cannabis or its derivatives, for the management of insomnia at the first level and in general, at the three levels of care. There is no consensus regarding dosage, route of administration, frequency or type of product. Added to the above is the lack of controlled studies, which must weigh on a pharmacological intervention and imperatively on a product with addictive potential.

## Lista de tablas y figuras

Tabla 1.....	10
Tabla 2.....	15
Tabla 3.....	17
Tabla 4.....	19
Tabla 5.....	21
Tabla 6.....	33
Tabla 7.....	39
Tabla 8.....	43
Tabla 9.....	48
Tabla 10.....	52
Tabla 11.....	57
Figura 1 .....	12
Figura 2.....	22
Figura 3.....	25
Figura 4.....	35
Figura 5.....	44
Figura 6.....	44

## Abreviaturas

**OMS:** Organización Mundial de la Salud

**THC:** Tetrahydrocannabinol

**CBD:** Cannabidiol

**ONU:** Organización de Naciones Unidas

**RSL:** Revisión Sistemática Literaria

**RSM:** Revisión Sistemática Metaanalítica

**DSM:** Manual de las Enfermedades Mentales

**SEC:** Sistema Endocannabinoide

**ESS:** Escala de Somnolencia de Epworth

**PSQI:** Índice de Calidad del Sueño de Pittsburgh

**ISI:** Índice de Severidad del Insomnio

**LSEQ:** Cuestionario de Evaluación del Sueño de Leed

**CB<sub>x</sub>R:** Receptor de ligando Cannabinoide

**AEA:** N-araquidoniletanolamine (anandamida)

**AG:** 2-araquidonoilglicerol

**REM:** Rapid Eye Movement

**ICDS:** Clasificación Internacional de las Enfermedades del Sueño

**ECA:** Ensayo Clínico Aleatorizado

**IC:** Intervalo de confianza

**Palabras clave:** insomnio, cannabis medicinal, cannabinoides, sistema endocannabinoide, primer nivel de atención.



Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.

Yo, Alfredo Pineda Morales, con cédula de identidad 801200254, en mi condición de autor del TFG titulado Análisis Basado en la evidencia científica del uso del cannabis medicinal y/o sus derivados sintéticos para el tratamiento del insomnio en pacientes adultos en el primer nivel de atención. Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. SI [X] NO [ ]

\*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: \_\_\_\_\_ año (s).

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.

[Handwritten Signature]
FIRMÁ ESTUDIANTE

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá.

## 1. Marco conceptual

### 1.1. Introducción

Según la tercera edición de la Clasificación Internacional de los Trastornos del Sueño, el insomnio crónico incluye dificultades para iniciar y para mantener el sueño, por al menos tres veces por semana, por un período de 3 meses (ICSD 3). Existen diversas propuestas terapéuticas para el abordaje del insomnio, desde la terapia farmacológica, hasta métodos alternativos para su control, tales como meditación, yoga, aromaterapia, acupuntura, reflexología, meditación, ejercicios físicos, medicina china alternativa y plantas medicinales.

El uso del cannabis medicinal para tratar varios padecimientos como dolor, malaria, epilepsia y tuberculosis se puede rastrear desde hace 7 mil a 10 mil años en la antigua China e India. En USA, a inicios de 1900s se introdujeron preparados de cannabis medicinal como sedante e hipnótico en algunos padecimientos psiquiátricos<sup>123</sup>. A finales del decenio de 1900, por el poco conocimiento de sus principios activos y diferencias entre las potencias de los preparados, estos caen en desuso y se declaran ilegales debido al acta de Harrison y al acta del impuesto a la marihuana<sup>45</sup>. En la década de 1980-1990 se describe el sistema endocannabinoide y sus receptores, dando paso a la apertura en el uso investigativo de esta planta. Posterior al 2015, múltiples países legalizan el consumo de cannabis, ya sea de forma recreacional o médica<sup>678</sup>.

En los últimos años, en la práctica clínica diaria se ha logrado evidenciar que muchos pacientes tienen acceso libre a algunos derivados cannabinoides en forma de concentrados de CBD, THC o CBN, para el tratamiento de los trastornos del sueño. Algunos de venta libre y muchos de fabricación artesanal, por lo que las dosis, los efectos secundarios y los beneficios planteados por las personas que lo comercializan, no están comprobados científicamente<sup>4</sup>.

En nuestro país, para el año 2022, luego de un veto presidencial para reformar algunos artículos del texto original, se firmó la Ley N° 10.113 llamada: «Ley del Cannabis para uso Medicinal y Terapéutico y del Cáñamo para uso Alimentario e Industrial». Y más recientemente, el primer poder de la República de Costa Rica, debatió la aceptación para el consumo de cannabis en uso medicinal<sup>9 10</sup>.

Lo anterior, no necesariamente refleja que la sociedad piense o entienda de la misma forma la situación del consumo de la sustancia. Ya sea por falta de accesibilidad a información científica, por razones sociales o por desconocimiento de las consecuencias de su uso. Es por ello que la siguiente revisión sistemática pretende recopilar y analizar la evidencia más actualizada sobre el uso del cannabis medicinal y/o sus derivados para el manejo del insomnio en pacientes adultos mayores en el primer nivel de atención.

## **1.2. Pregunta de investigación**

¿Cuál es la evidencia actual para la recomendación del cannabis medicinal y/o algunos de sus derivados sintéticos para el tratamiento del insomnio?

## **1.3. Antecedentes**

### **1.3.1. Antecedentes Históricos**

En la mayoría de las fuentes accesibles, tanto las de orden académico como aquellas informales, se suele llegar a un consenso de que la planta de cannabis ha acompañado a la humanidad desde hace miles de años, lo que con frecuencia se utiliza como argumento demoledor de la preponderante imagen estigmática que tiene hoy en día. No se cuenta con un registro preciso de cuáles fueron las primeras relaciones entre la planta de cannabis y la humanidad, lo que sí se puede afirmar es que es la única planta de las consideradas como psicoactivas que, además de tener dichos efectos, también tiene usos medicinales, textiles y alimenticios<sup>5</sup>.

Desde la paleoetnobotánica se sabe que la familia cannabaceae es originaria de la meseta tibetana, hace unos 28 millones de años aproximadamente, sin embargo, la domesticación de la misma sigue siendo tema para el debate. En la China Antigua su cultivo se remonta al neolítico 6000 a.c. , rango de tiempo en que sucede el proceso de domesticación de las plantas y con ello la agricultura como fenómeno civilizatorio, durante el Holoceno temprano. Un proceso de tal magnitud no ocurre del día a la mañana, pero las estimaciones convencionales lo ubican entre el 10.000 y 7.000 a.c.<sup>135</sup>.

Las facultades médicas del cannabis han sido extensivamente reconocidas por diferentes culturas a través de la historia, estos son referenciados en tratados de medicina en China, documentos que datan del año 5000 a.c, por otro lado, Europa y oriente medio también cuentan con registros que defienden un uso extensivo de la sustancia para el tratamiento de diferentes dolencias de la época, sin embargo, históricamente también se consideró una asociación negativa al uso del cannabis y no es un fenómeno reciente, la prohibición de la planta ha sido un acto recurrente en la historia por parte de las distintas formas de autoridad que han surgido con el tiempo: reyes, imperios, dinastías y estados. En China Antigua existen inscripciones que dan atributos negativos al efecto estupidizante de la planta; en un contexto más reciente, está la referencia clásica a Napoleón quien prohibió a sus soldados fumar cannabis durante la invasión a Egipto en 1798<sup>15</sup>.

En el siglo XIX gracias al contacto de médicos europeos con culturas orientales, se introdujo su uso en esta parte del continente. El promotor de esto fue el médico británico William O'Shaughnessy, en el año 1839 y es posterior a esto que se viralizó su prescripción en Europa y Estado Unidos, por su efecto sedante e hipnótico para algunas enfermedades psiquiátricas, así como para náuseas, vómitos y dolor. Hacia finales del decenio de 1900, cae en desuso debido a la falta de conocimiento de sus componentes y diversidad de preparados disponibles. Es hasta el año 1964, donde se da la verdadera apertura para el desarrollo de investigaciones, al lograr determinar la estructura del principal fito cannabinoide psicoactivo, el tetrahidrocannabinol (THC) y con ello un cambio en la manera en que se utiliza<sup>5</sup>.

En Estados Unidos en 1970 se aprueba la Ley de Control y Prevención Integral del Abuso de Drogas, que prohíbe el uso de cannabis para cualquier propósito y lo incluye como una droga de categoría 1 de la Agencia de Control de Drogas. Es hasta noviembre del 2018, en Ginebra, Suiza, que nuevamente se expone y se estudia la clasificación del Cannabis y sustancias relacionadas, por parte del Comité de Expertos de la OMS en Farmacodependencia, donde se elimina de la lista 4, ya que no se asocia al riesgo significativo de muerte, pero continúa incluyéndose dentro de la Lista 1 de Convención Única sobre Estupefacientes de 1961, por los altos índices de problemas para la salud pública derivados de su consumo y el alcance mundial de tales problemas. Al ser parte de la Lista 1, aquellas sustancias sin uso médico actualmente aceptado en los Estados Unidos, con alto potencial de abuso y falta de seguridad aceptada para el uso de la droga u otra sustancia bajo supervisión médica, continúa siendo muy limitada la realización de investigaciones y ensayos clínicos a gran escala, los cuales son necesarios para la aprobación federal del cannabis y su aceptación por parte de entes como FDA u otras organizaciones encargadas de velar por la seguridad de los fármacos <sup>5</sup>.

En los últimos 15 años la cantidad de países a nivel mundial que han permitido la despenalización o han dado algunos pasos para esta, ha aumentado. Con ello, se han reiniciado las investigaciones y el debate de los diferentes criterios relacionados al uso del cannabis con fines terapéuticos.

### **1.3.2. Antecedentes Internacionales**

En la actualidad, países de diversas latitudes han iniciado la aprobación e implementación de estudios en donde se evidencian los beneficios y riesgos de la utilización de esta planta con fines medicinales, ya sea en su forma natural o sintética. Ejemplos de ellos son, a nivel de Europa, Alemania, Holanda, Dinamarca, Francia, Italia, Luxemburgo, República Checa, Reino Unido. En Oceanía es Nueva Zelanda la

pionera. En Asia, Israel y Tailandia fueron los primeros en autorizar su uso medicinal, a nivel de América, Argentina, Colombia, Chile, Estados Unidos, México, Uruguay y Canadá <sup>8</sup>.

En Estados Unidos, los ciudadanos han impulsado la legalización del cannabis gracias a los referendos, en donde la terapia se rige con la regulación a nivel estatal, donde inicialmente era permitida en unas cuantas condiciones de salud, pero la lista ha ido en aumento. El primer estado en legalizar el cannabis medicinal fue California en 1996, pero ya para el año 2012, alrededor de 17 estados más se le sumaron y actualmente su venta es libre con el objetivo de ser utilizado para el manejo y control de diversas patologías en 36 estados, incluido el Distrito de Columbia. A pesar de esto, es importante recalcar que persiste con una prohibición a nivel federal, sobre su uso, esto condiciona que los médicos a favor del uso de esta terapia deban registrar y certificar que el paciente presenta una patología, la cual requiere del consumo del cannabis para su tratamiento. El cannabis es suministrado a los pacientes por medio de dispensarios especializados, los cuales son centros con fines de lucro, en la mayoría, donde se venden preparaciones o productos finales ya aprobados en las regulaciones estatales. No obstante lo anterior, no existe estandarización ni buenas prácticas clínicas al no ser regulados por la FDA <sup>8</sup>.

Hasta el momento, la FDA no ha aprobado el cannabis de manera generalizada como terapia medicinal, pero indica que “reconoce las oportunidades potenciales que el cannabis o los compuestos derivados del cannabis pueden ofrecer y reconoce el interés significativo en estas posibilidades”. Los únicos tres medicamentos cannabinoides aprobados por la FDA hasta este momento son el Dronabinol (Marinol) en 1985, la Nabilona (Cesamet) en 2006, para náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia, y para el 2018, se aprueba por primera vez una sustancia farmacéutica purificada derivada del cannabis, la solución oral de Epidiolex [CBD] para el tratamiento de las convulsiones complejas y que no responden a los diferentes tratamientos habituales <sup>7 8</sup>.

Así mismo en Canadá, el cannabis medicinal es regulado de manera similar y se permite a los pacientes adquirir el cannabis de un productor con licencia, pero la diferencia radica en que en este se requiere de una relación médico- paciente, pues es requisito que un médico o enfermera registrado proporcione al paciente un documento, donde se evidencie la necesidad de este tipo de terapia y que no se cuenta con una distribución minorista tan libre.

En este país, las regulaciones para este producto iniciaron en 1999, cuando por primera vez se aprueba bajo la Ley de Sustancias y Drogas Controladas, en las exenciones de la sección 56, que el acceso a la marihuana seca con fines médicos fuera legal. Ya para el año 2013, se crea el Reglamento de Marihuana con Fines Médicos, que se encargaba de dirigir más las licencias para el cultivo y autorizaciones para la obtención del cannabis. Posteriormente, en el 2016, se crea el Reglamento de Acceso al Cannabis con Fines Médicos, que más tarde es reemplazado en el 2018 por la Ley de Cannabis, donde se modifica el Código Penal y otras leyes. Es hasta en 2019, cuando surge una verdadera modificación para la regulación de cannabis que permita su venta de manera legal en forma comestible, extractos y formulaciones tópicas, pero basados siempre en la misma ley. Para marzo del 2021, se publica un documento llamado “Guidance in Authorizing Cannabis Products Within Primary Care”, por el colegio de médicos de familia de Canadá, este busca orientar a los médicos del primer nivel en la autorización del cannabis medicinal, sobre los usos y recomendaciones actuales<sup>7 8</sup>.

El modelo regulatorio europeo se ha clasificado como restrictivo, pues a pesar de que el uso del cannabis medicinal es legal. existen restricciones importantes principalmente en dos esferas: la primera, en la que se restringe con base en las patologías médicas que pueden optar por esta terapia, y la segunda, en la que se restringe con base en los tipos de productos disponibles para los usuarios. Los productos basados en cannabis deben seguir esquemas especiales de acceso y ser utilizados como terapia de última intención, donde ya se han probado y descartado otras terapias de uso común. De hecho, solo algunos países como República Checa, Dinamarca, Italia, Países Bajos, Portugal y Alemania han establecido programas donde se autoriza el acceso directo al cannabis (preparaciones a base de hierbas

directamente), el resto autoriza normalmente medicamentos estandarizados que contienen cannabinoides<sup>7 8</sup>.

Los procesos de legalización en los países latinoamericanos suceden uno tras otro a inicios de la segunda década del presente milenio. Al mismo tiempo se empiezan a consolidar organizaciones de personas consumidoras, sobre todo para aprovechar las facultades médicas de los componentes del cannabis. En Latinoamérica un factor común que facilitó la legalización fue la presión política ejercida por la organización civil. De hecho, se argumenta que la organización civil ha sido uno de los componentes clave de la regulación en los países latinoamericanos. Un proceso orientado al aprovechamiento de las facultades medicinales de la sustancia. Durante este proceso nacen algunas de las organizaciones más emblemáticas de consumidores de cannabis, eso sí, desde una perspectiva médica, como lo son "Mamá Cultiva" en Argentina o "Fundación Daya" en Chile. Esto es importante puesto que da agencia a los movimientos organizados que logran crear precedentes jurídicos a favor del consumo medicinal<sup>3 4 8</sup>.

Sectores del activismo cannábico han usado el litigio estratégico para generar cambios que buscan en el comportamiento judicial y policial frente a la marihuana, ya sea en casos de afectaciones individuales específicas, o litigando normas expedidas. El litigio estratégico como herramienta de cambio social es usado tanto para casos de usos con fines medicinales como usos no médicos. Hoy en día la mayoría de los países de Latinoamérica tiene algún tipo de regulación que permite cierta forma de consumo de cannabis; ya sea por sus facultades industriales, médicas, alimenticias o recreativas. Un ejemplo reciente de esto es lo que ha sucedido en México y Argentina, donde se han aprobado primero los usos médicos del cannabis para posteriormente debatir otras formas de consumo no médico<sup>3 4 8</sup>.

### **1.3.3. Antecedentes nacionales**

Para Costa Rica la historia del cannabis se ve influenciada y prácticamente determinada por la toma de decisiones de la política exterior estadounidense y los convenios firmados con la ONU. Es un área de la política internacional en la que el país no es autónomo, su participación, como la de muchos otros países de pequeñas economías, consiste en mantener las normativas y recibir apoyo económico para poder cumplir con ellas.

El consumo de cannabis en Costa Rica se encuentra despenalizado; sin embargo, la venta, cultivo, producción y distribución, es ilegal. En los últimos 25 años, el consumo de esta sustancia ha crecido en el país. En 1990, sólo un 0.4 % de la población se consideraba consumidor activo en el último mes, mientras que para el 2015 alcanzaba un 3.2 %. Además, según datos del Instituto sobre Alcoholismo y Farmacodependencia (IAFA), en 1990 se tenían dos casos de nuevos consumidores por cada mil abstemios, mientras que para el 2015 eran diez por cada mil <sup>9 10</sup>.

Según se describe en la página oficial del instituto sobre alcoholismo y farmacodependencia (IAFA), para este año 2024, sólo hay tres derivados sintéticos cannabinoides aprobados para uso medicinal, siendo el cannabidiol (Epidiolex®) para el tratamiento de convulsiones severas refractarias al tratamiento en los síndromes de Dravet y lennox Gastaut. El Dronabinol ((Marinol®, Syndros®) indicado para la anorexia en pacientes con SIDA o vómitos inducidos por quimioterapia y por último la Nabilona (Cesamet®) indicada para náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia sin respuesta a otros fármacos.

## 2. Marco teórico

### 2.1. Panorama epidemiológico

De manera conceptual, el *insomnio* se define como la dificultad en la calidad del sueño, o bien, la dificultad para iniciarlo o mantenerlo, con la consecuente dificultad para el funcionamiento diario<sup>18</sup>. Tan vaga como puede resultar esta definición, a pesar de que el trastorno es uno de los más comunes en atención médica, la prevalencia de un diagnóstico formal de insomnio ha sido estimada en rangos del 6 al 15%<sup>18,19</sup>, pero puede resultar mucho más variable por razones atribuibles a problemas de muestreo en los diferentes estudios (muestreos, encuestas, herramientas de diagnóstico, entre otras)<sup>14</sup>, pero sobre todo en la definición operacional utilizada para establecer el diagnóstico del trastorno<sup>19</sup>.

En los reportes de prevalencia de los trastornos del sueño como grupo de enfermedades que afectan el desempeño diario, la literatura registra cifras considerablemente altas que pueden llegar hasta un 27%<sup>14</sup>, y se reporta mucho mayor si se toma en cuenta la presencia de sólo síntomas nocturnos o aislados (en ausencia de compromiso del desempeño diario)<sup>19,20</sup>. De un 43% hasta 73% de los individuos han reportado haber presentado al menos un problema de sueño<sup>14,20</sup>, y un 9% presentan insomnio severo, definido como la presencia de al menos 2 problemas de sueño con compromiso del desempeño diario<sup>20</sup>. En atención primaria se reporta una prevalencia para el insomnio de hasta 69%<sup>21</sup>.

Las mujeres son diagnosticadas más frecuentemente con insomnio y la diferencia porcentual entre hombres y mujeres puede oscilar entre 10 a 13 puntos a favor del sexo femenino (de 21% a 68% en hombres, vs 33% a 78% en mujeres)<sup>14,20</sup>. Entre otros factores que se han vinculado con tiempos insuficientes de sueño, y han sido documentados en estudios epidemiológicos, se citan: los horarios prolongados de trabajo y el tipo de trabajo realizado, el bajo nivel educativo, el ser soltero o la historia de divorcio o separación, el tabaquismo activo y el alcoholismo activo, la

obesidad, la pérdida del ser amado, la presencia de enfermedad cardiovascular, y la edad avanzada<sup>14,18,20</sup>(*Tabla 1*). Debe destacarse el hecho de que la presencia de estos factores no implica necesariamente causalidad. Es decir, al tratarse de factores reportados por estudios epidemiológicos, la concomitancia de varias de estas situaciones con el Insomnio permite establecer explicaciones de correlación, y es necesario establecer una buena relación temporal para distinguir entre factores predisponentes, precipitantes y consecuencias (véase adelante en la fisiopatología, el “*modelo de las 3P*”).

<b>Tabla 1. Características generales de la población con Insomnio reportadas en la literatura consultada</b>
<b>Rango de prevalencia *</b>
Desde un 6% hasta un 73% <sup>18,20</sup>
<b>Prevalencia máxima según sexo *</b>
Hombres 68%   Mujeres 78% <sup>20</sup>
<b>Factores de correlación reportados<sup>14,18,20</sup> **</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Sexo femenino</li> <li>● Tiempos prolongados de trabajo y trabajos con alta demanda de responsabilidad</li> <li>● No tener pareja por cualquier motivo</li> <li>● Tabaquismo</li> <li>● Alcoholismo</li> <li>● Obesidad</li> <li>● Enfermedad cardiovascular</li> <li>● Edad avanzada (mayor de 65 años)</li> </ul>
<small>* Las cifras varían según muestreo y estrategia diagnóstica de la fuente consultada</small>
<small>** Su presencia en el contexto de Insomnio no necesariamente implica causalidad</small>

**Fuente: tomado de Leder D et al, 2000.<sup>20</sup>**

En cuanto al pronóstico, tiene especial importancia mencionar el hecho de que en el Manual de los Trastornos Mentales 5 (DSM 5, de sus letras en inglés), se eliminaron los conceptos de *Insomnio primario y secundario*, debido a que se tiene una mayor comprensión de la relación bidireccional entre el insomnio y múltiples trastornos médicos y psiquiátricos coexistentes. El insomnio es un predictor de riesgo para suicidio y para el desarrollo de enfermedades mentales como la depresión, la ansiedad, el trastorno bipolar y el abuso de sustancias<sup>18,19</sup>. Desde el punto de vista médico, se ha relacionado con la aparición de enfermedad cardiovascular, hipertensión arterial, diabetes mellitus, asma, enfermedad gastro-esofágica y desórdenes de la glándula Tiroides<sup>18,21</sup>. Además, ha sido asociado con una alta tasa de discapacidad, reducción de la calidad de vida en múltiples aspectos<sup>22</sup>, reducción de la

capacidad laboral (aumento del ausentismo al trabajo) y con aumento de accidentes laborales<sup>23</sup>.

## 2.2. Fisiopatología

La regulación del *ciclo sueño-vigilia* se da por el balance entre *factores estimulantes del despertar* como la orexina, la norepinefrina y la histamina; así como *factores estimulantes del sueño* como el ácido gamma amino butírico (GABA), adenosina, melatonina y prostaglandina D2. El *Modelo de la Hiperestimulación*, establece un estado de hiperestimulación cognitiva, fisiológica y cortical, en relación con las sustancias estimulantes del despertar<sup>18</sup>.

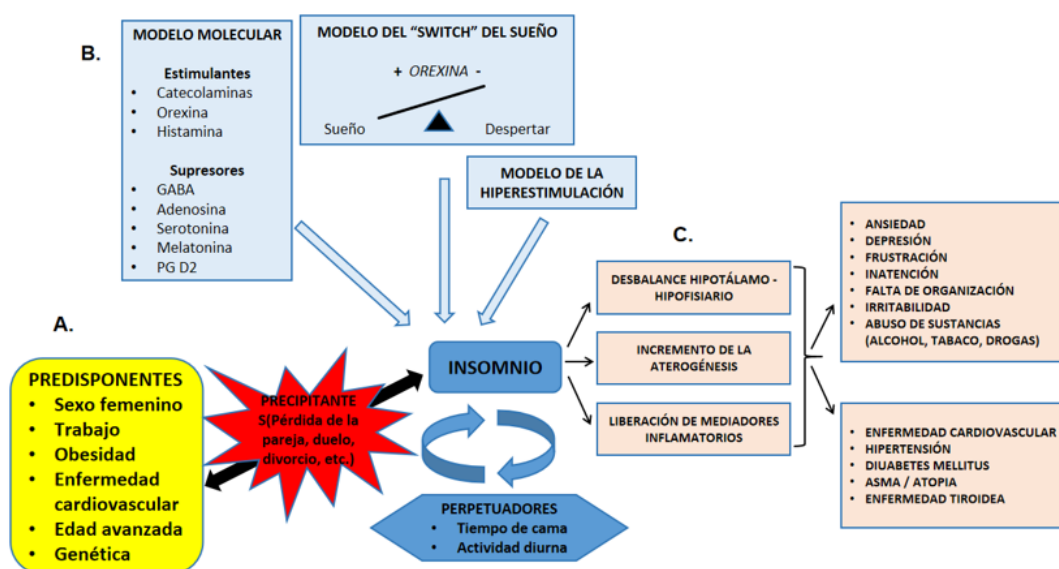
El *modelo del "Switch del Sueño"*, explica la privación de sueño con base en las concentraciones de *Orexina*. Las altas concentraciones de *Orexina* estimulan en exceso las áreas del despertar ubicadas en el Núcleo Tuberomamilar, el Rafe Dorsal y el Locus Ceruleus. Mientras que las sustancias estimulantes de las áreas del sueño, representadas en su mayoría por el Núcleo Preóptico Ventrolateral, se manifiestan subestimuladas<sup>18</sup>.

El campo cognitivo y del comportamiento, explica mediante el *modelo de las 3P*, una interacción entre *factores predisponentes*, *factores precipitantes* y *factores perpetuadores* (de ahí el nombre de "3P"), como mecanismo base del insomnio<sup>18</sup>. Esta interacción ocurre en forma secuencial<sup>19</sup>, puesto que se sabe que existen factores genéticos predisponentes para el desarrollo de insomnio, como los genes Apolipoprotein (Apo) E4, PER3 (Period Circadian Regulator 3, de las siglas en inglés para Regulador del Período Circadiano), Clock (Regulador del Reloj Circadiano) and 5-HTTLPR (Serotonin Transporter Linked Polymorphic Region, del inglés para Región Polimórfica Ligada al Transportador de Serotonina). Se ha demostrado una asociación cercana del insomnio con el Antígeno Mayor de Histocompatibilidad, específicamente el HLA-DQB1\*0602<sup>18</sup>. Los estados de "hiperestimulación" también pueden incluirse dentro de los factores predisponentes<sup>19</sup>.

Con respecto a los factores precipitantes, situaciones ya mencionadas presentes en estudios epidemiológicos, tales como la pérdida de un ser querido o el divorcio, pueden funcionar como disparadores del *Ciclo del Insomnio*<sup>14,18,19,20</sup>. Los factores perpetuadores, son los que son capaces de perpetuar el Ciclo del Insomnio, a pesar incluso de que se retire el factor precipitante. Estos factores incluyen comportamientos y estructuras de pensamiento que pueden parecer ofrecer alivio a corto plazo, pero que causan daño a largo plazo, como aumentar el tiempo en la cama y reducir la actividad diurna<sup>19</sup>.

No es objetivo de esta revisión profundizar en los mecanismos explicativos del Insomnio, sin embargo, puede concluirse que existe una interacción compleja entre factores orgánicos y del comportamiento (*Figura 1*). A continuación, se procede con la interrelación existente entre la regulación del sueño y el *Sistema Endocannabinoide (SEC)*.

**Figura 1.** Fisiopatología y desenlaces del trastorno por insomnio. **A.** Modelo de las "3P" con los factores predisponentes, precipitantes y perturbadores. El círculo indica el carácter cíclico del factor perpetuador sin que exista necesariamente persistencia del predisponente. **B.** Mecanismos patogénicos, con los modelos contrarreguladores. **C.** Consecuencias clínicas y comorbilidades del insomnio.



Fuente: Pradeep C. Bollu, MD & Harleen Kaur, MBBS. Sleep Medicine: Insomnia and Sleep, 2019

### 2.2.1. Relación del Sistema Endocannabinoide, Cannabis y Cannabinoides exógenos con el Ciclo del Sueño.

El SEC se presenta tanto en el sistema nervioso central como periférico, y comprende a los *endocannabinoides* (neurotransmisores lipídicos), los receptores de cannabinoide (CB<sub>x</sub>R), y las proteínas de receptor CB<sup>23</sup>. Los dos ligandos del SEC, la N-araquidoniletanolamina (AEA; anandamida) y el 2-araquidonoilglicerol (2-AG), presentan variación circadiana con respecto a la concentración y unión a receptores, en los sitios que regulan el ciclo del sueño. Aunque parecen tener una interacción contrarreguladora, únicamente se ha demostrado de forma estadísticamente significativa, la relación entre las concentraciones elevadas de AEA y los períodos de sueño<sup>24</sup>.

Para los compuestos exógenos, el  $\Delta$ -9 *Tetrahydrocannabinol* (THC) presente en la planta *Cannabis sativa*, ha demostrado prolongar el tiempo del despertar<sup>25</sup>, a través de lo que parece ser un estímulo de los receptores CB<sub>1</sub>. El bloqueo con antagonistas de los CB<sub>1</sub>R demuestra un efecto contrario<sup>23</sup>. Aunque el CBD también ha demostrado efectos dentro del SEC, los reportes indican efectos variables<sup>25,26</sup>, su mecanismo de acción no está del todo claro, pero parece tratarse de un antagonista de los CB<sub>1</sub>R con un efecto contrarregulador para el THC<sup>23,25</sup>. Se conocen más de 150 compuestos Cannabinoides, pero el papel de otros Cannabinoides exógenos como los terpenos, no está definido aún y requiere de más investigación<sup>23</sup>.

Clásicamente el sueño se ha dividido en las fases de *rápido movimiento ocular* o REM (de las siglas en inglés *Rapid Eye Movement*), y de *onda lenta* o No REM<sup>23,27</sup>. El primero se ha vinculado con los procesos de aprendizaje y consolidación de la memoria, mientras que el sueño No REM guarda relación con procesos de cognición y procesos fisiológicos como la restauración de la energía, regulación hormonal, inmunidad y aclaramiento de metabolitos. Tanto el THC como el CBD tienen efectos en ambas fases, pero su acción depende no solo de la molécula, sino de si su uso es agudo o crónico<sup>23</sup>. En la intoxicación aguda con bajas dosis de THC se presenta un efecto sedante, manifestado en la polisomnografía por una disminución en el tiempo

de inicio del sueño y por una disminución en el tiempo de sueño REM. Como es de esperar, se da la consecuente prolongación del tiempo total de sueño. Con el uso crónico, el THC presenta tolerancia manifestada tanto en la prolongación del tiempo para inicio del sueño y en el tiempo de sueño REM<sup>27</sup>. El CBD parece tener un efecto inverso, provocando un estímulo del estado de alerta a bajas dosis y un efecto sedante a mayores dosis<sup>23</sup>.

### **2.3. Diagnóstico del insomnio**

Los *Trastornos del Sueño* comprenden un amplio grupo de patologías que comparten la percepción subjetiva de “*dormir mal o tener un sueño no reparador*” por parte del paciente, lo que conlleva un reto diagnóstico para el médico<sup>28</sup>. Sumado a lo anterior, como ya se mencionó, a pesar de que el insomnio se trata del trastorno del sueño más frecuente, uno de los principales problemas que conlleva establecer su prevalencia, es la variabilidad de las definiciones operacionales dadas para hacer el diagnóstico en los registros<sup>14</sup>.

#### **2.3.1. Síntomas**

Una clave diagnóstica al momento de hacer la anamnesis, consiste en que el Insomnio *obligatoriamente se acompaña al día siguiente de algún grado de repercusión diurna*, ya sea a nivel social, laboral, educativo, académico, conductual o en otras áreas importantes del funcionamiento<sup>22,23,28</sup>. Cuando se utiliza el síntoma “*dormir mal*”, la queja debe orientarse como la dificultad de conciliación, mantenimiento o despertar precoz, pero que no asocia ninguna repercusión diurna. Si el paciente refiere un “*sueño no reparador*”, la queja debe definirse como la sensación de despertar sin descanso, con una cantidad y duración normal de horas de sueño, siendo un sueño continuo o sin fragmentaciones y habiendo descartado otros trastornos del sueño que pudieran justificarlo<sup>28</sup>.

El *Trastorno de insomnio* como tal, tiene que cumplir criterios diagnósticos bien definidos, que incluyen la presencia de los criterios de *Insomnio*, pero que, a su vez, ya se tiene que haber descartado una causa médica, farmacológica, psiquiátrica y otro trastorno del sueño comórbido<sup>28</sup>. Los 2 grupos de criterios que han mostrado un mejor rendimiento diagnóstico evaluado a través del cociente Kappa de Cohen (relación que se utiliza para medir la variabilidad de interpretación o resultados Inter usuario en la aplicación de un test o prueba) son los criterios del DSM 5 y los criterios de la tercera edición de la Clasificación Internacional de Enfermedades del sueño (ICSD 3, de las siglas en inglés para *International Classification of Sleep Disorders*), las cuales presentan un acuerdo sustancial (Kappa de Cohen con una media de 0.61 para trastornos del Sueño - Despertar, y una desviación estándar SD de 0.21)<sup>29</sup>. Los criterios de diagnóstico DSM 5 y ICSD 3 se enlistan en la *Tabla 2*.

<b>Tabla 2. Criterios de diagnóstico para Trastorno por Insomnio</b>	
<b>DSM 5</b> <sup>30</sup>	<b>ICSD 3</b> <sup>31 *</sup>
<p>A. Una queja predominante de insatisfacción con la cantidad o calidad del sueño, asociada con uno (o más) de los siguientes síntomas:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Dificultad para iniciar el sueño. (En los niños, esto puede manifestarse como dificultad para iniciar el sueño sin la intervención del cuidador).</li> <li>2. Dificultad para mantener el sueño, caracterizada por despertares frecuentes o problemas para volver a dormir después de despertarse. (En los niños, esto puede manifestarse como dificultad para volver a dormirse sin la intervención del cuidador).</li> <li>3. Despertarse temprano en la mañana con incapacidad para volver a dormirse.</li> </ol> <p>B. La dificultad para dormir está presente durante al menos 3 meses.</p>	<p>A. El paciente informa, o el padre o cuidador del paciente observa, uno o más de los siguientes:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Dificultad para iniciar el sueño.</li> <li>2. Dificultad para mantener el sueño.</li> <li>3. Despertar final antes de lo deseado.</li> <li>4. Resistencia a acostarse en un horario adecuado.</li> <li>5. Dificultad para dormir sin la presencia o intervención de los padres o cuidadores.</li> </ol>
<p>C. El trastorno del sueño causa angustia clínicamente significativa o deterioro social, ocupacional, educativo, académico, conductual u otras áreas importantes del funcionamiento.</p>	<p>B. El paciente informa, o el padre o cuidador del paciente observa, uno o más de los siguientes Relacionado con la dificultad para dormir durante la noche:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Fatiga / malestar.</li> <li>2. Deterioro de la atención, la concentración o</li> </ol>

	<p>la memoria.</p> <p>3. Deterioro del rendimiento social, familiar, ocupacional o académico.</p> <p>4. Alteración del estado de ánimo / irritabilidad.</p> <p>5. Somnolencia diurna subjetiva.</p> <p>6. Problemas de comportamiento (p. ej., hiperactividad, impulsividad, agresividad).</p> <p>7. Reducción de la motivación / energía / iniciativa.</p> <p>8. Propensión a errores/accidentes.</p> <p>9. Preocupación o insatisfacción con el sueño.</p>
D. La dificultad para dormir ocurre al menos 3 noches a la semana.	C. Las quejas de sueño/vigilias reportadas no pueden explicarse únicamente por una oportunidad inadecuada (es decir, tiempo asignado para dormir) o circunstancias inadecuadas (es decir, seguridad, oscuridad, tranquilidad y comodidad) para dormir.
E. La dificultad para dormir se produce a pesar de la oportunidad adecuada para dormir.	D. La alteración del sueño y los síntomas diurnos asociados ocurren al menos tres veces por semana.
F. El insomnio no se explica mejor y no ocurre exclusivamente durante el curso de otro trastorno del sueño-vigilia (por ejemplo, narcolepsia, un trastorno del sueño relacionado con la respiración, un trastorno del ritmo circadiano del sueño-vigilia, una parasomnia).	E. La alteración del sueño y los síntomas diurnos asociados han estado presentes durante al menos tres meses
G. Los trastornos mentales y las condiciones médicas coexistentes no explican adecuadamente la queja predominante de insomnio.	F. La alteración del sueño y los síntomas diurnos asociados no se deben únicamente a otra corriente: trastorno del sueño, trastorno médico, trastorno mental o uso de medicamentos / sustancias.
H. El insomnio no es atribuible a los efectos fisiológicos de una sustancia (por ejemplo, una droga de abuso, un medicamento).	
* Deben cumplirse los criterios A-H	* Deben cumplirse los criterios A-F

**Fuentes: Impact of the DSM-IV to DSM-5 Changes on the National Survey on Drug Use and Health, USA, National Library of Medicine. 2016<sup>30</sup> y Pelekanos M AND Sum-Ping O. MDEdge. The quest for a good night's sleep: An update on pharmacologic therapy for insomnia. Estados Unidos. CHEST Physician. 2022<sup>31</sup>.**

Quando el trastorno de insomnio tiene una presentación menor de 3 meses se considerará un *trastorno de insomnio agudo* y si es de más de 3 meses se considerará un *trastorno de insomnio crónico*<sup>28</sup>.

La anamnesis en la falta de sueño debe ser indagada de forma profunda y ordenada, con el fin de lograr hacer un adecuado diagnóstico diferencial en el caso de la presencia de otra entidad que lo ocasione<sup>28</sup>. El uso de herramientas clínicas puede ayudar facilitando la recolección de la información<sup>18</sup> (véase el siguiente apartado). En la *Tabla 3* se enumeran la principal información que debe recolectarse en la anamnesis.

<b>Tabla 3. Información que debe recolectarse en la anamnesis de los Trastornos del Sueño<sup>28</sup></b>	
<b>Hábitos de sueño</b>	
✓	Horario de acostarse y levantarse entre semana
✓	Horario de acostarse y levantarse en fin de semana
✓	Tiempo que tarda en conciliar el sueño
✓	Número de despertares durante el sueño
✓	Tiempo que tarda en volver a dormir si se despierta
✓	Tiempo que está desvelado durante la noche
✓	Número de siestas diurnas y su duración
<b>Síntomas nocturnos</b>	
✓	Ronquido
✓	Apneas
✓	Ahogos o jadeos
✓	Despertares
✓	Sudoración nocturna
✓	Sueños agitados
✓	Sonambulismo
✓	Reflujo nocturno
✓	Movimientos periódicos de las piernas
✓	Rampas nocturnas
✓	Síntomas de piernas inquietas
✓	Nicturia
✓	Enuresis
<b>Síntomas al despertar</b>	
✓	Sueño reparador
✓	Cefaleas
✓	Congestión nasal
<b>Síntomas diurnos</b>	
✓	Somnolencia excesiva diurna
✓	Somnolencia mientras conduce
✓	Accidentes causados por somnolencia
✓	Empeoramiento de la memoria
✓	Dificultad de concentración
✓	Fatiga
✓	Irritabilidad
✓	Estado de ánimo y ansiedad
✓	Apatía
✓	Número de siestas diurnas y su duración
✓	Disfunción o impotencia sexual
<b>Síntomas narcolépticos</b>	

- |   |                             |
|---|-----------------------------|
| ✓ | Cataplejía                  |
| ✓ | Alucinaciones               |
| ✓ | Parálisis de sueño          |
| ✓ | Comportamientos automáticos |

Fuente: Alex Ferré-Masó et al, *Diagnóstico diferencial del insomnio con otros trastornos primarios del sueño comórbidos*. el Sevier 2019<sup>28</sup>.

### 2.3.2. Herramientas para diagnóstico

Son de especial utilidad los cuestionarios de autoaplicación y los diarios de sueño<sup>12,18,19</sup>. Dentro de las herramientas utilizadas para facilitar el diagnóstico del *Trastorno por Insomnio*, se ha reportado la utilidad de los cuestionarios autoinformados, estos permiten evaluar la calidad del sueño en el insomnio crónico. De las escalas que son frecuentes de encontrar en la literatura se citan: la *Escala de Somnolencia de Epworth o ESS (de sus siglas en inglés)*, tiene una puntuación total de 0 a 24 (la puntuación mayor a 15 identifica la presencia de somnolencia diurna severa); el *Índice de Calidad del Sueño de Pittsburg (Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI)*, en el que una puntuación mayor a 5 se considera una puntuación de sueño deficiente<sup>18,19</sup>; el *Índice de Severidad del Insomnio (Insomnia Severity Index, ISI)*, en el que un puntaje de 8 indica insomnio bajo el umbral, a partir de 15 hay Insomnio moderado y partir de 22, severo; por último, el *Cuestionario de Evaluación del Sueño de Leed (Leeds Sleep Evaluation Questionnaire, LSEQ)*, suele ser fácil aplicación por contener 10 ítemes<sup>23</sup>. Otra de las ventajas que ofrecen es la posibilidad de utilizarlas en las visitas médicas<sup>18</sup>.

Los *Diarios de Sueño* son otra forma costo efectiva y viable en atención primaria para evaluar las alteraciones en el ciclo sueño-despertar. Se debe determinar el *Tiempo Total de Sueño (TTS)*, el *Tiempo de Desvelo*, la *Eficiencia del Sueño* y las *Alteraciones del Ritmo Circadiano*. Además, permite el registro de la toma de cafeína, medicaciones y actividades en el tiempo de sueño, lo que permite optimizar la higiene del sueño del paciente<sup>18</sup>.

### 2.3.3. Biomarcadores

Se han identificado biomarcadores sanguíneos que aparecen después de un sueño insuficiente. Estas sustancias, de naturaleza proinflamatoria parecen estar no reguladas cuando existe privación del sueño. Dentro de ellos se encuentran la *Interleucina 6* (IL 6), el receptor antagonista de la IL 1, la amilasa salival, la reducción del colesterol LDL, así como la elevación del HDL, y la reducción de la leptina con el aumento de la grelina. Sin embargo, su papel definitivo en la utilidad del diagnóstico aún merece más estudio y es necesario contar con marcadores predictores (no derivados) del Trastorno por Insomnio<sup>14</sup>.

### 2.4. El cannabis, los cannabinoides y sus efectos

El Cannabis contiene más de 500 compuestos de los cuales al menos 100, son conocidos como *Cannabinoides* o *Fitocannabinoides*. Los más abundantes son el THC y el CBD y se obtienen de la planta *Cannabis sativa*<sup>32</sup>. Su extracción permitió a su vez identificar los receptores CB<sub>1</sub> y 2. Los CB<sub>1</sub> se expresan principalmente en el sistema nervioso central, y los CB<sub>2</sub> en las células inmunitarias. La activación del receptor CB<sub>1</sub> por el THC es comúnmente asociada con los efectos psicoactivos del Cannabis: hipo locomoción, hipotermia, catalepsia y analgesia. Por otro lado, el THC tiene propiedades neuroprotectoras, antiespasmódicas, y acciones antiinflamatorias, que están mediadas por la activación de diferentes receptores, como CB<sub>2</sub> y PPAR $\gamma$ <sup>32</sup>. La *Tabla 4* enlista definiciones y formulaciones de Cannabinoides.

<i>Canabis</i>	Cualquier producto de la planta <i>Cannabis sativa</i> utilizado para uso textil o por sus efectos de droga.
<i>Cannabinoide</i>	Familia de compuestos químicos con una estructura similar, que les permite afinidad por los receptores de CB. Los <i>fitocannabinoides</i> (esqueleto C <sub>21</sub> ), son los extractos de las plantas, y según su variedad, les confieren sus efectos fenotípicos de droga.
<i>Endocannabinoide</i>	Compuesto químico producido endógenamente por el SEC y que actúa como neurotransmisor (como la AEA y el 2-AG <sup>24</sup> ).
<i>Tetrahidrocannabinol</i>	Término acortado para $\Delta$ 9-THC o THC. Es el

	principal compuesto del Cannabis, responsable de la mayoría de los efectos psicoactivos (eufóricos) de la droga.
<i>Cannabidiol</i>	Fitocannabinoides sin efecto euforizante. Potencialmente actúa como antiinflamatorio, ansiolítico y anticonvulsivante.
<i>Canabidivarin</i>	Ó CBD-V. Fitocannabinoides homólogo al CBD con algunos efectos anticonvulsivantes.
<i>Ácido Canabidiólico</i>	Ó CBV-A. Fitocannabinoides precursor del CBD, cuya transformación ocurre con un proceso de calor.
<i>Canabicromo</i>	Nombre acortado para Canabicromeno (CBC). Fitocannabinoides sin efectos euforizantes, que en estudios preclínicos han demostrado efectos antimicrobianos, antiinflamatorios, analgésicos y antidepresivos.

Fuente: Chiranth Bhagavan et al, *Cannabinoids in the Treatment of Insomnia Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis*. *CNS drugs*, 2020 <sup>23</sup>. \*Michael Farrell et al, *Should doctors prescribe cannabinoids?*. *BMJ*, 2014<sup>33</sup>.

#### 2.4.1. Papel del Cannabis y los Cannabinoides en la medicina

Fueron múltiples las indicaciones medicinales para las que el cannabis fue utilizado. Desde el 2737 antes de Cristo se registran datos de su uso para tratar afecciones como la gota, el reumatismo y la malaria. Posteriormente, su uso se extendió a enfermedades como la epilepsia, ansiedad, bronquitis, rabia, dolor dental e inflamación; e incluso Roma registra su uso para tratar la labor de parto. Hasta 1939 la función terapéutica de los derivados del cannabis fue llevada a la medicina occidental por el doctor William O'Shaughnessy, quien dio a conocer la gran cantidad de extractos del cannabis que se conocían desde el año 1800<sup>3</sup>.

En los Estados Unidos se inició el uso médico del cannabis en las décadas de 1970 y 1980, cuando los ensayos clínicos de THC y otros Cannabinoides sintéticos orales mostraron eficacia en el control de las náuseas de los pacientes con cáncer en quimioterapia<sup>33</sup>. El Dronabinol (un THC sintético oral) fue aprobado por el *Departamento de Administración de Alimentos y Medicamentos* (FDA, de las siglas en inglés para *Food and Drug Administration Department*) en 1985 para esta indicación, pero no se popularizó por la dificultad en la titulación de las dosis y sus efectos

psicoactivos. Todavía está disponible en los Estados Unidos, el Reino Unido, y el resto de Europa<sup>33</sup>.

El uso recreacional del Cannabis en adultos es legal en muchos países. La regulación contempla aspectos como la cantidad de compuesto en la formulación, purificación del mismo, venta y almacenamiento. Desde el punto de vista médico, es importante conocer que la regulación de la composición en las formulaciones por lo general implica la cantidad de THC y CBD que contienen, expresada en razón la THC/CBD, siendo la cantidad usualmente permitida de 5 mg como máximo de THC. Esto es importante además para el campo de la investigación clínica<sup>34</sup>.

Además de estar acorde con las diferentes leyes, el Cannabis regulado ha demostrado ser más seguro y predecible. En el Cannabis no regulado se ha encontrado contaminación con pesticidas, metales pesados, microorganismos y microtoxinas<sup>34</sup>. En el campo médico, la ausencia de estudios clínicos que permitan valorar la eficacia, pero sobre todo la toxicidad de compuestos con un margen estrecho de seguridad, por su potencial adictivo y neurodegenerativo, dificultan mucho su adecuada prescripción<sup>33</sup>.

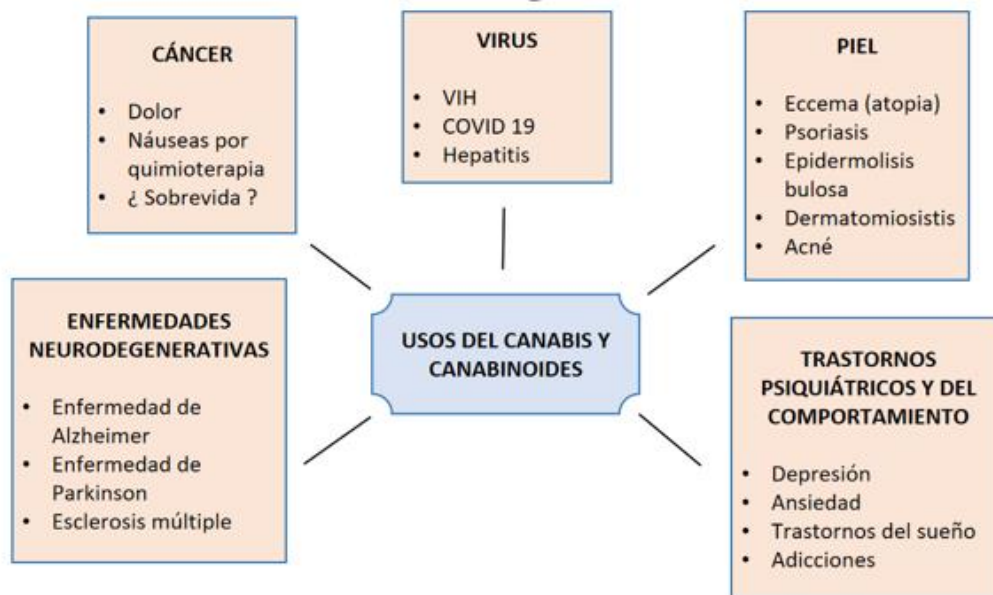
Hoy en día, los usos del Cannabis y sus derivados sintéticos en la medicina es potencialmente amplio<sup>32</sup> (*Figura 2*), y añade problemas de prescripciones sin evidencia concreta y de automedicación por parte de los pacientes<sup>33</sup>. Al día de hoy la FDA únicamente tiene aprobados los compuestos descritos en la *Tabla 5* para uso médico<sup>32,34</sup>.

<b>Fármaco</b>	<b>Descripción</b>	<b>Indicación (es) FDA</b>	<b>Usos potenciales ("of label")</b>
Epidiolex (Cannabidiol)	Único fitocanabinoide aprobado para uso médico por la FDA. Es 98% CBD y 0.15% THC. Se administra como una solución oral.	➤ Convulsiones infantiles: Dravet Lennox Gastaut	
Marinol (Dronabinol)	Compuesto sintético similar al THC. Se administra como cápsula vía oral.	➤ Anorexia asociada con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). ➤ Náuseas y vómitos	➤ Enfermedad por uso de Cannabis ➤ Trastorno de estrés postrauma

		inducidos por la quimioterapia.	
Syndros (Dronabinol)	Mismo principio activo que el Marinol, pero procesado como solución oral.	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Anorexia asociada con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).</li> <li>➤ Náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Enfermedad por uso de Cannabis</li> <li>➤ Trastorno de estrés postrauma</li> </ul>
Cesamet (Nabilona)	Compuesto sintético similar al THC. Se administra como cápsula vía oral.	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Dolor neuropático</li> <li>➤ Dolor crónico</li> <li>➤ Espasticidad de la esclerosis múltiple</li> </ul>
Sativex (Cannabidiol Tetrahidrocannabinol)	Componentes en relación 1 : 1 (THC : CBD). Formulación en spray orofaríngeo.	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Espasticidad por Esclerosis Múltiple</li> <li>➤ Dolor por Esclerosis Múltiple y Cáncer</li> </ul>	

Fuente: Slawek D, Arnsten JH. Medical use of cannabis and cannabinoids in adults. Estados Unidos. UpToDate. 2023<sup>34</sup>.

Figura 2. Usos y usos potenciales del Cannabis y Cannabinoides<sup>23, 32, 33</sup>



Fuentes:

Bhagavan C, Kung S, Doppen M, et al. Cannabinoids in the Treatment of Insomnia Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. CNS Drugs. 2020<sup>23</sup>.

Pagano C, Navarra G, Coppola L, Avilia G, Bifulco M, Laezza C. Cannabinoids: Therapeutic Use in Clinical Practice. Published 2022<sup>32</sup>.

Farrell M, Buchbinder R, Hall W. Should doctors prescribe cannabinoids?. BMJ. 2014;348:g2737. Published 2014 Apr 23<sup>33</sup>.

## 2.5. Mecanismos de acción del y los cannabinoides, estudios pre-clínicos

La identificación de los mecanismos de acción de los diferentes compuestos suele hacerse primariamente a través de estudios preclínicos. Son estudios con tamaños muestrales pequeños y las poblaciones utilizadas no son humanas, pero arrojan datos de farmacocinética y farmacodinámica para el establecimiento de hipótesis terapéuticas para comprobar en los estudios en fase clínica<sup>35</sup>. A continuación, se exponen algunos de los hallazgos en la literatura de los estudios más relevantes en el campo del Insomnio y los Cannabinoides.

La privación de sueño induce un aumento en el sueño de onda lenta y el sueño REM una vez que se le permite al individuo dormir. Este tipo de sueño se conoce como *Sueño REM de Rebote*. Como se mencionó en el apartado de la fisiopatología (véase 3.2), esta inducción parece guardar relación con el aumento de sustancias inductoras del sueño y de la expresión aumentada de sus receptores<sup>18,19</sup>. En 2003 Navarro et al<sup>36</sup>, privaron de sueño REM por un día a 24 ratas macho. Un grupo privado de sueño REM fue tratado con SR141716A, un antagonista del CB<sub>1</sub>R y luego se le permitió dormir durante las 4 h siguientes. Otros dos grupos murieron: uno después del período de privación del sueño REM y el otro después de 2 horas de rebote de sueño REM (ya que fue privado del sueño REM de rebote por más de 2 horas adicionales). *En ambos grupos se determinó la expresión del CB<sub>1</sub>R, y se encontró que el bloqueo del CB<sub>1</sub>R (SR141716A) previene el rebote del sueño REM. La sola privación del sueño REM no modificó la expresión del CB<sub>1</sub>R, pero la privación adicional del sueño REM de rebote, sí aumentó su expresión.*

Los pacientes con Trastorno de Estrés Postraumático exhiben trastornos del sueño como el Insomnio. El equipo de trabajo de Hsiao et al<sup>37</sup>, conocía, gracias a investigaciones previas, que en ratas normales (sin ansiedad), el fitocannabinoide CBD podía suprimir tanto las fases de sueño REM como de sueño No REM, e inducía un efecto ansiolítico. En el año 2012 llevan a cabo un estudio en donde indujeron ansiedad sostenida por 4 días en ratas (con el fin de imitar el estrés persistente del paciente crónico), e inyectaron CBD a dosis de 0.5 y 1 µg en el núcleo central de la

amígdala. Los hallazgos mostraron que las mediciones de distribución de CBD a dosis mayores (1 µg) en el tejido cerebral, coincidían con los períodos correspondientes a la ansiólisis y mejoran el patrón de sueño REM en los sujetos, pero no modificaban la duración del sueño en sí.

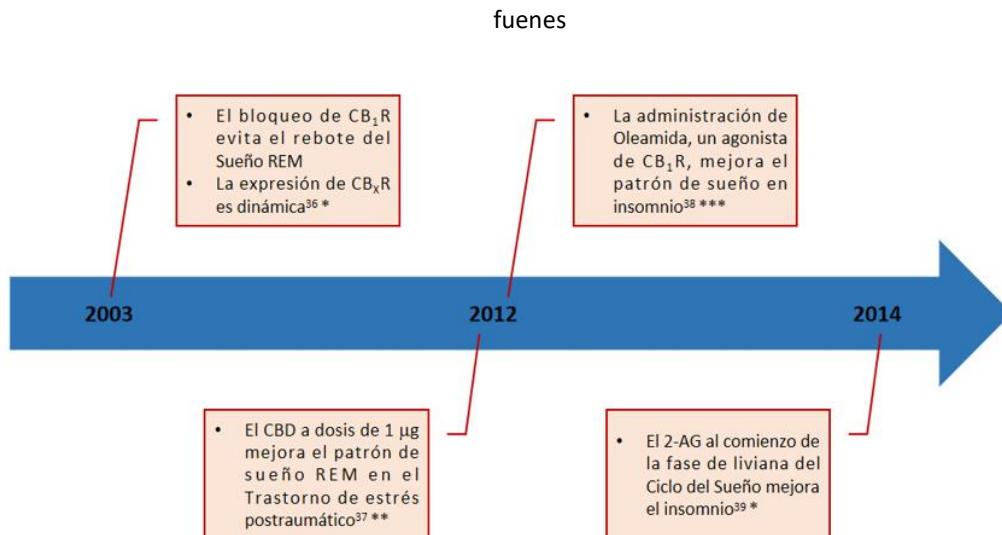
En el estudio de Prieto et al<sup>38</sup>, se documentó que en las crías de rata sometidas a separación materna (3 horas diarias por 2 semanas postnatales), se redujo el tiempo de sueño REM y No REM, se produce un aumento de la expresión de CB<sub>1</sub>R y todo con un consecuente aumento del despertar. La administración de *Oleamida*, un agonista de CB<sub>1</sub>R, *restauró el patrón de sueño a un nivel indiferenciable del grupo control de ratas no sometidas a separación, y redujo la expresión de CB<sub>1</sub>R*. Para 2014, Pérez-Morales et al<sup>39</sup>, demuestran que la infusión del endocanabinoide 2-AG en el hipotálamo lateral al inicio de la fase de sueño profundo, incrementó la duración del Sueño REM en una muestra de ratas no sometidas a separación materna neonatal. Como el momento del ciclo en que se hizo la infusión parecía influir en la respuesta, se observó el ciclo de sueño-vigilia de ratas adultas sometidas a separación materna durante 3 horas diarias desde los días postnatales 2 a 16, con un grupo de control no separado de su progenitora. Durante el período, se infundió 2-AG en el hipotálamo lateral de los sujetos y se observó que *la administración de 2-AG en el hipotálamo lateral de las ratas separadas al comienzo de la fase de liviana del ciclo restaura el sueño, mientras que el sueño y la vigilia de las ratas no separadas no mostraron ningún cambio significativo*.

Es importante destacar que los estudios revisados (*Figura 3*), permiten establecer hipótesis de acción farmacológica útiles, pero que a la postre plantean más retos que respuestas. Los conceptos principales se pueden resumir de la siguiente manera:

- El tipo de compuesto (Cannabis o Cannabinoide) puede inducir diferentes respuestas<sup>38,39</sup>, lo cual resulta lógico, en un sistema que expresa diferentes tipos de receptores con acciones contrarreguladoras (CB<sub>1</sub>R y CB<sub>2</sub>R)<sup>24</sup>.

- Un mismo compuesto puede provocar diferentes respuestas dependientes de la fase del Ciclo Sueño Vigilia en la que actúe, la patología de fondo o desencadenante<sup>23,2538,39</sup> y la dosis administrada<sup>37</sup>.
- En relación con las ideas anteriores, dado que la expresión de los distintos receptores también es dinámica, en un sentido práctico, serían los responsables del efecto final de un ligando. Su expresión alta o baja, que igualmente varía según las fases del Ciclo Sueño Vigilia y la patología de base del sujeto, determinaría el efecto del Canabinoide utilizado<sup>24,38</sup>.

**Figura 3.** Cronología de los principales hallazgos en los efectos del Cannabis y los Cannabinoides en insomnio. Estudios preclínicos. \*Explica la dinámica en la expresión de receptores. \*\* El efecto del compuesto es dosis y fase dependiente. \*\*\* Plantea un efecto potencialmente beneficioso de los Cannabinoides para el insomnio.



Fuentes: \*Navarro L, et al, Potential role of the cannabinoid receptor CB1 in rapid eye movement sleep rebound. Neuroscience. 2003<sup>36</sup>. \*\*Hsiao YT et al. Effect of cannabidiol on sleep disruption induced by the repeated combination tests consisting of open field and elevated plus-maze in rats. Neuropharmacology. 2012<sup>37</sup>. \*\*\*Reyes Prieto et al. Oleamide restores sleep in adult rats that were subjected to maternal separation. Pharmacol Biochem Behav. 2012<sup>38</sup>.

## 2.6. Conceptos relevantes

### *Cannabis:*

Es una planta tipo arbusto floreciente, de rápido crecimiento, puede llegar a alcanzar los 1 o 2 metros de altura; pertenece a la familia Cannabaceae, del género

Cannabis. Derivadas fundamentalmente de Cannabis sativa y Cannabis indica. Contiene más de 560 compuestos conocidos y más de 120 tipos de cannabinoides han sido identificados<sup>1,2</sup>.

#### *Cannabis medicinal:*

Grupo de agentes farmacológicos derivados de algún miembro de las plantas de la familia del Cannabis, administrado al usuario con la intención de mejorar o aliviar un síntoma o una condición<sup>1,2,3</sup>.

#### *Cannabinoides:*

Se dividen en tres categorías, endógenos o endocannabinoides, los que son derivados directamente de plantas (fitocannabinoides) y los sintéticos (sintetizados por el ser humano), todos actúan como neurotransmisores en el sistema endocannabinoide humano. Los fitocannabinoides se encuentran en mayor abundancia en las flores femeninas no fertilizadas, más abundantes el ácido tetrahidrocannabinólico-A (THCA-A) y ácido cannabidiólico (CBDA), que requieren de calentamiento para producir la descarboxilación de los cannabinoides neutros más estudiados hasta el momento, el  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol (THC) y el cannabidiol (CBD)<sup>6</sup>.

#### *Sistema endocannabinoide:*

Sistema por el que actúan los cannabinoides, involucrado en muchos procesos fisiológicos, con dos receptores principales CB1 Y CB2. Existen dos cannabinoides endógenos (anandamida y 2-araquidonoilglicerol) que se unen a los receptores mencionados. Asimismo, son dos los neurotransmisores involucrados en estas vías neurales, el ácido gamma-aminobutírico (GABA) de forma inhibitoria y el glutamato como excitatorio. El THC, logra estimular los receptores de CB1 y CB2, al imitar los endocannabinoides a nivel del sistema nervioso central, en tanto el CBD estimula los receptores de la 5-HT serotonina. El receptor CB1 se encuentra en los ganglios basales, cerebelo, hipocampo y capas I y IV de la corteza cerebral, la afinidad a estos receptores puede afectar la memoria y cognición; también se pueden encontrar en

otros sitios como nivel vascular, muscular, tracto digestivo y órganos sexuales. El receptor CB2, por su parte, se encuentra en tejidos periféricos como el bazo, placas de Peyer y corteza de ganglios linfáticos. Dependiendo de esto es que se dan sus efectos y en consecuencia, su utilización para alivio de los síntomas<sup>6</sup>.

#### *Insomnio:*

Según la Guía internacional de la clasificación del insomnio, es definido como aquel en el que se presentan dificultades para iniciar o mantener el sueño, o el despertar temprano en la mañana asociado con el deterioro del funcionamiento diurno, por ejemplo, disminución del rendimiento cognitivo, fatiga o alteraciones del estado de ánimo, donde hay una adecuada oportunidad o circunstancia, no se explica por otra patología médica y deben estar presentes los síntomas al menos tres veces por semana durante los últimos tres meses<sup>18</sup>.

## **2.7. Justificación del problema**

El cannabis herbal fue una de las primeras plantas cultivadas por el ser humano, utilizada para satisfacer necesidades técnicas, nutricionales, recreacionales y medicinales<sup>1</sup>. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), es la sustancia que mundialmente más se cultiva, trafica y se utiliza recreacionalmente en forma abusiva, con la estimación de que, por año, el 2.5% de la población mundial consume cannabis en alguna forma<sup>2</sup>.

Paralelamente se ha dado un incremento de literatura médica que demuestra el interés del papel farmacológico del cannabis, mismo que se extiende a los derivados del compuesto. De 1990 a 2019 la base de datos PubMed aumentó 7 veces (de 101 a 762) la búsqueda de publicaciones sobre el tetrahidrocanabinol (THC), el compuesto canabinoide por excelencia, y las publicaciones de la misma base que mencionaron la palabra *cannabis* aumentaron 30 veces para el mismo período<sup>3</sup>. Durante el 2019, Google tuvo 6.4 millones de búsquedas en USA para la palabra *Canabidiol* (CBD) que

es uno de los compuestos más relevantes entre 160 moléculas de cannabinoides en la planta<sup>4</sup>.

El primer problema que contrasta con lo anterior fue marcado sobre todo en el siglo XX con el reconocimiento del compuesto como sustancia de riesgo de abuso. La Organización de Naciones Unidas (ONU) emitió la *Convención Única* sobre estupefacientes, detallados más adelante por la OMS, en donde la planta de cannabis y sus derivados fueron clasificados como *Sustancias Controladas* (sustancias de la OMS bajo control internacional)<sup>3,5</sup>.

A pesar de lo anterior, alguna investigación logró abrirse camino y ciertos medicamentos han recibido autorización reglamentaria en varios países, incluidas las formas sintéticas de THC y diferentes preparaciones farmacéuticas de THC y CBD. Por lo general bajo rigurosos análisis clínicos, o como es el caso de Alemania, permitiendo su utilización con fines medicinales aún sin estar bajo regulación de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, de sus siglas en inglés)<sup>6,7</sup>. Aunque la lucha por su abuso, uso ilegal y sobre todo, la posibilidad de efectos adversos y daños con su utilización es algo que debe estar sin duda alguna dentro de la discusión<sup>1,8</sup>, el balance final es que las indicaciones médicas del Cannabis y sus derivados han crecido y han sido legalizadas en varias latitudes. El interés relacionado con su potencial terapéutico para ciertas patologías sugiere que va ganando aceptación por la sociedad en general<sup>5</sup>.

Fue hasta el 2 de marzo del 2022, que la Asamblea Legislativa de Costa Rica aprobó en segundo debate el proyecto de la ley N°10.113: "*Ley del cannabis para uso medicinal y terapéutico y del cáñamo para uso alimentario e industrial*"<sup>9</sup>, (con actualización de la norma mediante el reglamento a la Ley N°10.113: "*Ley del Cannabis para uso medicinal y terapéutico y del Cáñamo para uso alimentario e industrial*", el 7 de septiembre del mismo año)<sup>10</sup>, aunque ya desde algunos años previos existía un incremento en la venta y comercialización de los productos para múltiples condiciones médicas, como fibromialgia, depresión, ansiedad, epilepsia e insomnio<sup>1</sup>, pero sin la evidencia científica adecuada para su correcta utilización. Con el panorama anterior en "el tapete", resulta justificable, pero sobre todo necesario, recolectar la mayor

cantidad de investigación sobre el cannabis y sus derivados en su papel de fármacos, y sobre todo establecer claramente el balance de riesgo - beneficio que norma a toda práctica clínica ética<sup>11</sup>.

Una de las indicaciones estudiadas para el uso del cannabis y sus derivados, es la mejoría del sueño<sup>12,13</sup>. Dormir es una necesidad para el organismo, el sueño insuficiente se ha relacionado con desenlaces sociales y de salud no favorables, que van desde la incapacidad del funcionamiento diario hasta el aumento de la mortalidad. Ha sido vinculada con más de 15 causas de muerte incluyendo enfermedad cardiovascular, malignidad, enfermedad cerebrovascular, accidentes, diabetes, sepsis e hipertensión arterial. La prevalencia del sueño insuficiente o sus síntomas se ha reportado en rangos que van desde un 23% hasta un 43%, lo que representa cifras altas para un problema que impacta en un sector no pequeño de las poblaciones<sup>14</sup>.

Por los motivos anteriores, la dupla insomnio y cannabis con sus derivados, adquiere importancia médica y social, y se convierte en un escenario óptimo para el principio de la Medicina Familiar que reza que *“El médico de familia intenta comprender el contexto de la enfermedad”*. Debido a que es indispensable que el médico conozca los factores asociados en cada uno de sus pacientes, y a que la atención primaria es la puerta de entrada a los servicios de salud donde se plantean la mayoría de las necesidades de los usuarios, el Médico de Familia tiene la obligación de conocer, dar las mejores recomendaciones y opciones de tratamiento basadas en la evidencia que respondan a las necesidades específicas de sus pacientes. Es necesario hacer una recopilación de la información científica disponible, y contrastar con su utilidad en atención primaria, todo para mejorar la prescripción, reducir los efectos adversos y modificar, si así se encontrara, la percepción de “tabú” en el tema, a través de la técnica de la medicina basada en evidencia.



### **3. Propósito**

#### **3.1. Planteamiento del problema**

El creciente aumento del consumo de cannabis y sus derivados sintéticos, en la población mundial y en Costa Rica, para uso recreativo o para el manejo de problemas de salud física o mental, entre ellas el insomnio, ha ocurrido sin que exista una estandarización de la evidencia científica disponible para brindar las recomendaciones adecuadas para el uso de dichos productos.

#### **3.2. Objetivo general**

Analizar la evidencia actual del uso del cannabis medicinal para manejo del insomnio en pacientes en el primer nivel de atención a través de una revisión bibliográfica de la literatura publicada en inglés y/o español entre los años 2013 al 2023.

#### **3.3. Objetivos específicos**

1. Examinar la evidencia a favor y en contra del uso del Cannabis medicinal y/o sus derivados sintéticos para el manejo del insomnio en pacientes adultos en el primer nivel de atención.
2. Identificar potenciales riesgos y efectos adversos asociados al uso del cannabis medicinal y/o sus derivados sintéticos para el manejo del insomnio en pacientes adultos en el primer nivel de atención.

3. Establecer las recomendaciones actuales para el uso del cannabis medicinal y/o sus derivados sintéticos para el manejo del insomnio en pacientes adultos en el primer nivel de atención.

## 4. Metodología

### 4.1. Tipo de investigación

Se realizará una revisión bibliográfica de tipo cuantitativa, observacional, transversal, con alcance descriptivo, relacionada con el uso del cannabis y derivados sintéticos con fines medicinales para manejo del insomnio.

### 4.2. Estrategia de búsqueda

El siguiente trabajo es una Revisión Sistemática Literaria (RSL) y no metaanalítica, en el que se realizó una búsqueda de evidencia para obtener revisiones sistemáticas literarias o metaanalíticas (RSM) y estudios primarios (controlados, epidemiológicos y reportes de caso), con el fin de responder a los objetivos planteados. Adicionalmente, se utilizó una estrategia de tipo “paraguas”, obteniendo fuentes bibliográficas relevantes de lo previamente seleccionado y de guías clínicas, cuando estuvieran disponibles. Por último, se realizó una búsqueda para obtener datos epidemiológicos, fisiopatológicos y de pronóstico en la patología del sueño.

Se utilizaron las bases de datos Cochrane Library con el filtro de revisiones sistemáticas<sup>15</sup>, PubMed<sup>16</sup>, BMJ<sup>17</sup> y Google Scholar. Los términos de búsqueda empleados se obtuvieron utilizando la base de términos médicos de la Librería Nacional de Medicina MeSH (de las siglas en inglés *Medical Subject Headings*), que corresponden a “*Cannabi OR Hemp Plant OR Hemp Plants OR Plant, Hemp OR Plants, Hemp OR Marihuana OR Marijuana OR Cannabis indica OR Cannabis sativa OR Hemp OR Hemps OR Hashish OR Hashishs OR Bhang OR Bhangs OR Ganja OR Ganjas OR Cannabinoid AND Disorders of Initiating and Maintaining Sleep OR DIMS (Disorders of Initiating and Maintaining Sleep) OR Early Awakening OR Awakening, Early OR Nonorganic Insomnia OR Insomnia, Nonorganic OR Primary Insomnia OR Insomnia, Primary OR Transient Insomnia OR Insomnia, Transient OR Rebound Insomnia OR Insomnia, Rebound OR Secondary Insomnia OR Insomnia, Secondary OR Sleep Initiation Dysfunction OR Dysfunction, Sleep Initiation OR Dysfunctions, Sleep Initiation*”

OR *Sleep Initiation Dysfunctions* OR *Sleeplessness* OR *Insomnia Disorder* OR *Insomnia Disorders* OR *Insomnia* OR *Insomnias* OR *Chronic Insomnia* OR *Insomnia, Chronic* OR *Psychophysiological Insomnia*" (Tabla 6).

<b>Tabla 6. Estrategia de búsqueda de información</b>	
<b>1. Cannabis [Mesh]</b>	
2.	" <i>Cannabi</i> OR <i>Hemp Plant</i> OR <i>Hemp Plants</i> OR <i>Plant, Hemp</i> OR <i>Plants, Hemp</i> OR <i>Marihuana</i> OR <i>Marijuana</i> OR <i>Cannabis indica</i> OR <i>Cannabis sativa</i> OR <i>Hemp</i> OR <i>Hemps</i> OR <i>Hashish</i> OR <i>Hashishs</i> OR <i>Bhang</i> OR <i>Bhangs</i> OR <i>Ganja</i> OR <i>Ganjas</i> "
<b>3. Cannabinoids[Mesh]</b>	
4.	" <i>Cannabinoid</i> "
<b>5. Insomnia[Mesh]</b>	
6.	" <i>Disorders of Initiating and Maintaining Sleep</i> OR <i>DIMS (Disorders of Initiating and Maintaining Sleep)</i> OR <i>Early Awakening</i> OR <i>Awakening, Early</i> OR <i>Nonorganic Insomnia</i> OR <i>Insomnia, Nonorganic</i> OR <i>Primary Insomnia</i> OR <i>Insomnia, Primary</i> OR <i>Transient Insomnia</i> OR <i>Insomnia, Transient</i> OR <i>Rebound Insomnia</i> OR <i>Insomnia, Rebound</i> OR <i>Secondary Insomnia</i> OR <i>Insomnia, Secondary</i> OR <i>Sleep Initiation Dysfunction</i> OR <i>Dysfunction, Sleep Initiation</i> OR <i>Dysfunctions, Sleep Initiation</i> OR <i>Sleep Initiation Dysfunctions</i> OR <i>Sleeplessness</i> OR <i>Insomnia Disorder</i> OR <i>Insomnia Disorders</i> OR <i>Insomnia</i> OR <i>Insomnias</i> OR <i>Chronic Insomnia</i> OR <i>Insomnia, Chronic</i> OR <i>Psychophysiological Insomnia</i> "
7.	#2 OR #4
8.	#2 AND #6 OR #4 AND #6
<b>9. Búsqueda para datos adicionales</b>	
10.	" <i>Prevalence</i> OR <i>Physiopatology</i> OR <i>Prognosis</i> "
11.	#6 AND #10

Fuente: elaboración propia.

#### 4.3. Criterios de inclusión de estudios

- ✓ Artículos en idioma inglés o español.
- ✓ Publicaciones de menos de 10 años, que se encuentren en el rango de años de 2013 al 2023.
- ✓ Artículos que mencionan todos o algunos criterios de búsqueda.
- ✓ Tesis publicadas a nivel nacional relacionadas con el uso del cannabis medicinal para el tratamiento del insomnio.
- ✓ Estudios clínicos y preclínicos sobre uso de THC, CBD y CBN en humanos mayores a 18 años.

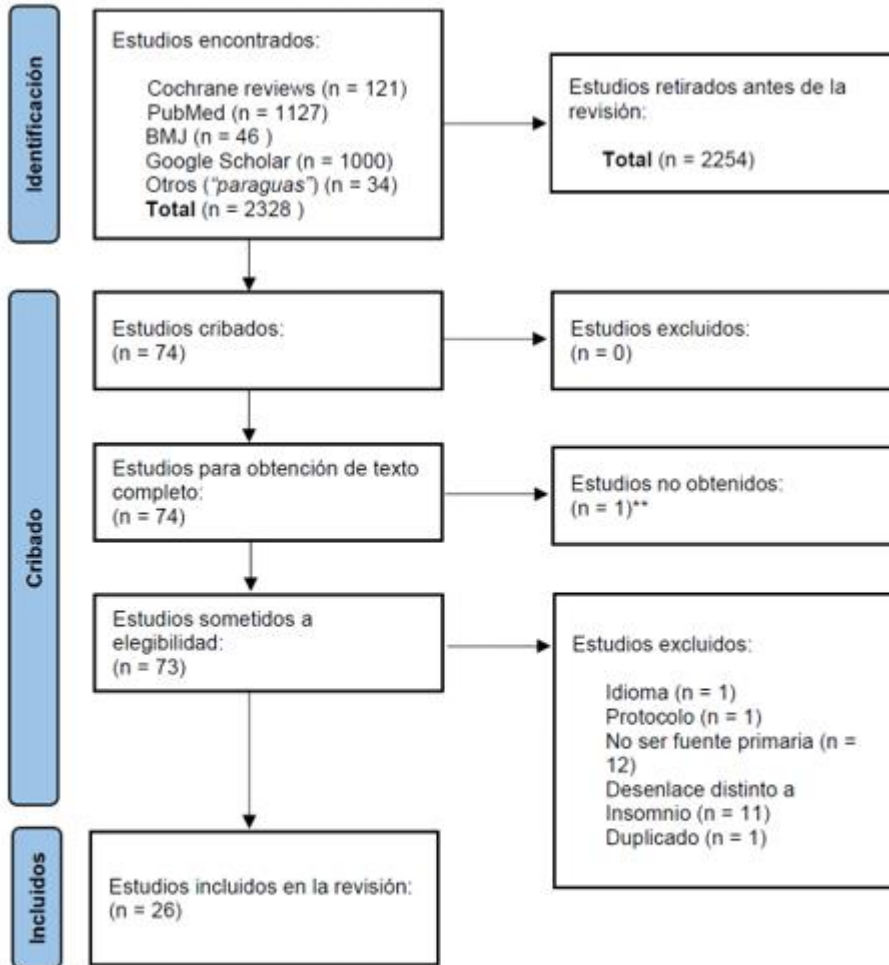
#### **4.4. Criterios de exclusión de estudios**

- ✓ Artículos para los cuáles no se tenga acceso al texto completo.
- ✓ Artículos no relacionados con los objetivos propuestos para el estudio.
- ✓ Artículos cuya temática principal aborda el uso del cannabis medicinal y/o sus derivados sintéticos en otras condiciones distintas al insomnio.

#### **4.5. Resultados de búsqueda**

La metodología de búsqueda se detalla en la *Figura 4*. Se incluyeron únicamente los estudios que respondieron a los objetivos de la revisión. Los estudios corresponden a 3 *Metanálisis*, 6 *ECA*, 5 *estudios de Cohorte*, 2 *Series de casos*, 4 *estudios Preclínicos*, y 6 *RSL*. Se incluyó un *resumen (abstract)* por la relevancia de los hallazgos. El resto de la bibliografía utilizada para la revisión correspondía a *RSL*, fuentes primarias y documentos de legislación.

Figura 4. Diagrama de búsqueda de fuentes de información\*



\*Se incluyen únicamente las fuentes utilizadas para responder a los objetivos de la revisión.

\*\*Se utilizó el abstract por la importancia de los datos.

## 5. Resultados y análisis

### 5.1. Evidencia de la utilización de cannabis y cannabinoides en el trastorno por insomnio

*Examinar la evidencia a favor del uso del cannabis medicinal y/o sus derivados sintéticos para el manejo del insomnio en pacientes adultos en el primer nivel de atención.*

La prescripción de efectos del Cannabis y los Cannabinoides en el contexto del insomnio, añade retos adicionales. La disponibilidad escasa de productos legales, hace que existan problemas de uniformidad de componentes (hay consumo de productos no regulados). Además, el Trastorno por Insomnio, y en general los Trastornos del Sueño, son una indicación médica potencial, que parte, ya sea de las premisas descritas en el apartado de mecanismos por los estudios preclínicos, o de estudios epidemiológicos que no se deberían utilizar para responder preguntas de terapéutica, sobre todo en productos con importantes efectos adversos. Finalmente, la heterogeneidad de diseño y desenlaces de los ensayos clínicos controlados (ECA), dificultan la elaboración de recomendaciones clínicas<sup>40</sup>.

#### 5.1.1. Evidencia reciente en Metaanálisis

Un metaanálisis del año 2020 desarrollado por el equipo de Bhagavan<sup>23</sup>, evaluó el papel de la prescripción de Cannabinoides para la mejora del Insomnio, a través de cuestionarios de autoaplicación y latencia del sueño. El primer indicio de las limitantes descritas es que se trata de un *metaanálisis de efectos aleatorios*, lo que básicamente significa que se meta analizaron estudios con desenlaces distintos entre sí, como reflejo de que la literatura carece de estudios uniformes. Los criterios de inclusión en el mismo fueron sumamente amplios: una combinación de estudios controlados y no controlados, en sujetos mayores de 18 años y en los que el desenlace valora el efecto de cualquier tipo de preparación basada en Cannabis, o Cannabinoides sintéticos o naturales versus el tratamiento convencional del Insomnio, sedantes o placebo<sup>23</sup>.

De los estudios incluidos en el metaanálisis de Bhagavan et al<sup>23</sup>, tres midieron como desenlace compuesto primario o secundario la mejoría en el *Índice de Calidad del Sueño de Pittsburgh* (PSQI), un estudio evaluó el *Índice de Severidad del Insomnio* (ISI) y el *Cuestionario de Evaluación del Sueño de Leed* (LSEQ) como objetivo primario, y un estudio evaluó la latencia del inicio del sueño. Sólo cuatro estudios reportaron los efectos adversos.

La interpretación de la información meta analizada es compleja, ejemplo de esto son los estudios de Shannon et al<sup>43</sup>, Capano et al<sup>44</sup> y Roitman et al<sup>45</sup>, donde se meta analizó la eficacia del THC<sup>45</sup> y del CBD<sup>43,44</sup> para un desenlace de efecto aleatorio, y sólo un subgrupo de tres estudios no controlados pudieron ser incluidos. El desenlace global favoreció la eficacia de los Cannabinoides en la mejoría del PSQI a las 4 semanas de seguimiento (*diferencia media = - 1.89; IC 95%: - 2.68 a - 1.10*);  $n = 176$ ). Sin embargo, aunque el aparente diseño homogéneo y el efecto global apoyaron la eficacia, no hubo significancia de la varianza (variabilidad) entre el resultado del grupo que recibió Cannabinoide y el control ( $Tau^2 = 0.00$ ,  $Chi^2 = 1.86$  para un  $p$  valor de 0.60.  $I^2 = 0\%$ .  $Test Z$  de efecto global = 4.71, para un  $p$  valor de 0.00001). Es decir, la aparente eficacia y la aparente uniformidad de resultados entre individuos, obedece al número extremadamente pequeño de estudios meta analizados, y no deben extrapolarse para emitir recomendaciones<sup>23</sup>.

En adición a lo anterior, la validez para la extrapolación de los resultados encontrados se compromete al contemplar que se trata de un metaanálisis de efectos aleatorios, que el estadístico de prueba  $Tau^2$  no es una medida de alta confiabilidad sobre todo con un número escaso de estudios, que los estudios meta analizados fueran Cohortes y Serie de Casos<sup>23</sup>, y que la evaluación de la calidad del sueño no fuera el objetivo primario de los mismos<sup>43,44,45</sup>.

En el único ensayo de dosis única ascendente incluido en el metanálisis ( $n = 9$ ), en comparación con placebo, una dosis única de THC redujo la latencia del sueño, tanto en la dosis de 10 mg (*diferencia de medias = - 43,00; IC 95%: - 82,76 a - 3,24*), la dosis de 20 mg (*diferencia de medias = - 62,00; IC del 95%: - 103,60 a - 20,40*) y la

dosis de 30 mg (*diferencia de medias = - 54,00; IC del 95%: - 103,93 a - 4,07*)<sup>23</sup>. Se trata de un ensayo de poca población y por la fecha de realización (1979), no será contemplado en esta revisión.

Además de las anteriores limitaciones mencionadas, otra de las dificultades que presenta la literatura sistemática referente al papel de los Cannabinoides en el Insomnio, es que los metaanálisis publicados, no presentan al Insomnio como objetivo primario. Un ejemplo de lo anterior y que se considera meritorio de revisar por ser reciente, es el metaanálisis de Devinsky et al<sup>46</sup>, cuyo objetivo primario fue la mejoría de las convulsiones de Lennox-Gastaut con la utilización de CBD a dosis de 10 y 20 mg/Kg/d, con y sin Clobazam. Se documentó la utilidad del CBD en el síndrome convulsivo, y se documentó además que la incidencia de Insomnio y sueño inadecuado fue del 5% en pacientes que tomaban CBD a 20 mg/Kg/d, contra 11% que tomaban 10 mg/Kg/d y 5% en los pacientes con placebo. Como se mencionó, el impacto del CBD sobre el Insomnio se trató de un objetivo secundario, lo que imposibilita extraer recomendaciones concluyentes. Es importante mencionar que la incidencia de somnolencia como efecto adverso fue de 32% en el grupo de CBD, contra 11% en el grupo de placebo<sup>46</sup>.

En la evaluación de la evidencia primaria en estudios controlados y epidemiológicos, se utiliza la metodología GRADE y a partir de la estrategia PICO (Población, Intervención, Comparador y Resultado), se analizarán los resultados (*Tabla 7*)<sup>47</sup>. La calidad de la evidencia por riesgo de algún tipo de sesgo se examina utilizando las herramientas *RoB 2*<sup>48</sup> para estudios controlados y *ROBINS 1 (Riesgo de Sesgo en estudios no Controlados, del inglés Risk Of Bias In Non-Randomized Studies)*<sup>49</sup> para estudios epidemiológicos.

<b>Tabla 7. Estrategia PICO utilizada para el análisis de estudios clínicos<sup>47</sup></b>	
<b>Población</b>	Individuos mayores de 18 años, que presenten Trastorno por Insomnio como objetivo
<b>Intervención</b>	Cualquier formulación de Cannabis, Fitocannabinoides o Cannabinoides sintéticos
<b>Comparador</b>	Tratamientos habituales para el Insomnio / placebo
<b>Outcome (resultado)</b>	Eficacia / Seguridad / Adherencia

### 5.1.2. Evidencia en Ensayos Clínicos Controlados

El primer estudio que se analiza es del año 2010, y es el mismo que se incluyó en el metaanálisis de Bhagavan et al<sup>23</sup>. Aunque escapa del período delimitado por los criterios de inclusión de esta revisión (a partir del 2014), se considera importante incluirlo por su diseño. El grupo de trabajo de Ware<sup>42</sup>, condujo un ECA de grupos cruzados, que comparó Nabilona a dosis de 0.5 a 1 mg contra Amitriptilina a dosis de 10 a 20 mg antes del sueño durante 2 semanas, seguidas de un período de lavado de 2 semanas antes de la segunda fase. De 31 participantes, 29 completaron el estudio. Aunque los 2 tratamientos mejoraron el sueño, la Nabilona resultó superior en la mejoría del ISI con respecto a la amitriptilina (*diferencia ajustada = -3.25; Intervalo de Confianza (IC) del 95%: de -5.26 a -1.24; n = 32*). Con respecto al LSEQ, la Nabilona también mostró algún beneficio, aunque con una dispersión muy ajustada (*diferencia = 0.48; IC 95%: 0.01 a 0.95, n = 32*), lo cual se debe interpretar como ausencia de este. Se reportaron en total 187 efectos adversos para ambos medicamentos, siendo 120 leves, 64 moderados y 3 severos. Los efectos secundarios más comunes con nabilona fueron el mareo (10 sujetos), náuseas (9 sujetos) y boca seca (7 sujetos)<sup>42</sup>.

Como complemento al estudio anterior, en el 2015 Zalai et al<sup>50</sup>, condujeron un ensayo piloto en pacientes con dolor crónico. Se tenía evidencia del efecto beneficioso de la Nabilona en el dolor y en la sensación subjetiva de la calidad del sueño, pero no se tenían estudios de los efectos objetivos del Cannabinoide sobre él. Los objetivos fueron el sueño, la somnolencia y el estado de alerta. Como limitación importante se tiene que fue un estudio pequeño con una población de 11 sujetos. Homólogamente al estudio de Ware et al<sup>42</sup>, se asignó Nabilona vs placebo por un período de 4 semanas en un diseño cruzado mediante observación con polisomnografía para las mediciones. *La calidad del sueño y el tiempo total de sueño aumentaron (3,8% y 5,5%) y el índice de excitación disminuyó (24,3%) pero sin significancia estadística. La latencia del sueño aumentó durante el tratamiento (de 29,6 ± 25,5 a 61,4 ± 45,2 minutos), lo que supuso un retraso clínicamente significativo en el inicio del sueño. No hubo cambios*

*relacionados con el tratamiento en las etapas del sueño ni en las medidas de somnolencia, fatiga o estado de alerta. Los resultados indicaron una ausencia de efecto del Cannabinoide sobre el sueño.*

En el año 2021, otro estudio de diseño cruzado para evaluar la seguridad y la eficacia de una formulación de Cannabinoides que incluía THC, CBD y Canabinol (ZTL-101) para el tratamiento de los síntomas del insomnio en pacientes con Trastorno de Insomnio crónico. Walsh et al<sup>52</sup>, documentaron que, al comparar con placebo, ZTL-101 fue eficaz en varios puntos importantes: los síntomas de Insomnio por ISI (diferencia = -5.07, IC 95%: -7.28 a -2.86;  $p = 0.0001$ ), la latencia del sueño documentada por polisomnografía (diferencia = -8.45 min, IC 95%: -16.33 a -0.57;  $p = 0.04$ ), el tiempo total de sueño (aumento = 64.6 min, IC 95%: 41.70 a 87.46;  $p < 0.0001$ ), el auto reporte en la calidad del sueño (diferencia = 0.74, IC 95%: 0.51 a 0.97;  $p < 0.0001$ ), y en la sensación de sentirse bien al caminar después del sueño (diferencia = 0.51, IC 95%: 0.24 a 0.78];  $p = 0.0007$ ). ZTL-101 redujo además el tiempo del primer despertar después de conciliar el sueño (diferencia = -10.2 min, IC 95%: -16.2 a -4.2];  $p = 0.002$ ) y el tiempo derivado de sueño efectivo en el lapso (diferencia = 33.4 min, IC 95%: 23.07 a 43.76;  $p < 0.001$ ) y la eficacia del sueño (diferencia = 2.9%, IC 95%: 2.0 a 3.8;  $p = 0.005$ ). La muestra total fue de 24 pacientes, al igual que en la literatura la mayoría mujeres (20) y no se reportaron efectos adversos graves, pero sí leves (36) con el ZTL-101<sup>51</sup>.

Miller et al<sup>52</sup> evaluaron el uso del Cannabis como un moderador de la terapia cognitiva para el insomnio en un ECA de 56 adultos jóvenes entre 18 a 30 años, con diagnóstico de insomnio y consumo fuerte de alcohol, durante el mes previo a la intervención, fueron asignados a 2 modalidades de tratamiento: terapia cognitiva e higiene del sueño. La mayoría (75%) eran mujeres, 47 participantes (85%) cumplían criterios de alcoholismo, un 60% de ellos moderado y un 9% severo, 4 participantes cumplieron criterios para desorden de adicción por Cannabis en grado moderado. Se recogieron registros durante una semana y entre ellos, el uso del Cannabis como auto reporte. Un 46% de los participantes (12 en el grupo de higiene y 14 en el grupo de terapia cognitiva) reportaron haber usado Cannabis y, aproximadamente, 1 de cada 4

(27%), para dormir. En el análisis (modelo factorial multinivel), se encontró que la terapia cognitiva fue útil para el tratamiento del Insomnio en los adultos jóvenes consumidores de alcohol. *El Cannabis fue útil para reducir los niveles de ansiedad, pero no mostró efecto en la severidad del Insomnio ( $t[54] = -0.48$ ;  $P = .63$ ) o el uso de medicación para dormir ( $\chi^2[1] = 0.05$ ;  $P = .71$ ).* En este estudio la utilización de Cannabis se hizo bajo la modalidad de consumo usual y libre del participante y no de una prescripción o preparación médica. Tampoco hubo reporte de efectos adversos<sup>52</sup>.

El ECA de Gilman et al en 2022<sup>53</sup> es relevante por su tamaño muestral (186) y porque evalúa un problema común en los lugares donde hay aprobación del uso de Cannabis para uso médico, brindándole al paciente una tarjeta de autorización para la adquisición del mismo. Los participantes fueron adultos entre los 18 y 65 años, quienes aquejaban dolor, insomnio, ansiedad o síntomas depresivos. Fueron aleatorizados en dos grupos: uno con Tarjeta de Cannabis de adquisición inmediata después de la aleatorización (105), y otro grupo de con una tarjeta de adquisición demorada 12 semanas después (81). Cada participante escogió el dispensario, el producto, la dosis y la frecuencia, lo cual se registró; los participantes podían continuar su tratamiento habitual para sus desórdenes psiquiátricos. Los puntos primarios que se documentaron fueron: cambios referentes al desorden por uso de Cannabis, pero sin cambios en síntomas de ansiedad y síntomas depresivos, sin embargo, se documentó mejoría en los síntomas auto reportados de insomnio.

Los resultados se evaluaron basalmente a las 2, 4 y 12 semanas y *los participantes del grupo con tarjeta inmediata reportaron mejoría en los síntomas del Insomnio con respecto al grupo de tarjeta de adquisición retardada (diferencia media = - 2.90, IC95%: -4.31 a -1.51;  $p < 0.001$ ).* No hubo diferencias significativas en cuanto a dolor, ansiedad o síntomas depresivos<sup>53</sup>.

*El grupo de tarjeta inmediata documentó significativamente un mayor uso de Cannabis durante el período de estudio (diferencia media = 2.44, IC95%: 2.08 a 2.81;  $p < 0.001$ ).* En cuanto a síntomas por Trastorno del uso de Cannabis, *el grupo de tarjeta inmediata reportó mayor cantidad con significancia (diferencia media = 0.28, IC95%:*

0.15 a 0.40;  $p < 0.001$ ) con 18 participantes que cumplían criterios para este trastorno en comparación con 7 del grupo de demora de adquisición de la tarjeta, lo que representa sin duda el mayor efecto adverso<sup>53</sup>.

Dentro de las limitaciones del ensayo, debe mencionarse que fue un estudio unicéntrico (realizado en clínicas de un único hospital en Boston) y que el enmascaramiento fue simple. Debe sumarse el hecho de que ambos grupos recibieron la intervención en diferente modalidad, por lo cual no se contó con un control que no hubiera recibido Cannabis<sup>53</sup>.

El estudio de Tervo-Clemmens et al en 2023<sup>12</sup>, que formó parte del estudio de Gilman et al<sup>53</sup>, al publicarse un año después que el estudio principal, además de los desenlaces ya descritos, aportó datos sobre la utilidad del “*Diario de Sueño*”, en el cual los participantes documentaron su sintomatología a las 12 semanas de la intervención. En el estudio principal, hubo una mediana de 72 días de 90 en los que los participantes llenaron el diario<sup>53</sup> y en el presente estudio los resultados fueron idénticos (mediana de 72 días y una media de 66.21 (SD = 20.02), sin diferencia entre los grupos de Tarjeta inmediata y Tarjeta demorada. El grupo de Tarjeta inmediata asoció un mayor uso de Cannabis (48.2% contra 15.4%,  $p < .001$ ) y la calidad del sueño fue percibida como mejor ( $dm = 0.115$ ,  $p < .001$ )<sup>12</sup>, al igual que en el estudio principal<sup>53</sup>.

Las principales características PICO de los estudios revisados, se resumen en la *Tabla 8*.

**Tabla 8. Características PICO principales de los ECA revisados**

ENSAYO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN	COMPARADOR	RESULTADO	LIMITACIONES
Ware et al, 2010 <sup>42</sup>	29 sujetos con dolor crónico e Insomnio	Nabilona a dosis de 0.5 a 1 mg	Amitriptilina a dosis de 10 a 20 mg	Nabilona superior en la mejoría del ISI ( $d = -3.25$ ; IC 95%: $-5.26$ a $-1.24$ ; $n = 32$ )	Mejoría del LSEQ es prácticamente nula ( $d = 0.48$ ; IC 95%: $0.01$ a $0.95$ , $n = 32$ ) Evalúa parámetros subjetivos
Zalai et al, 2015 <sup>50</sup>	11 sujetos con Insomnio	Nabilona	Placebo	No hubo significancia para la mejoría en la calidad del sueño, ni la disminución en el índice de excitación  La latencia del sueño aumentó durante el tratamiento ( $d = 29,6 \pm 25,5$ a $61,4 \pm 45,2$ minutos)	Estudio piloto Población muy pequeña
Walsh et al, 2021 <sup>51</sup>	24 sujetos con Insomnio	Formulación de THC, CBD, y Canabinol (ZTL-101)	Placebo	Mejoría en el ISI ( $d = -5.07$ , IC 95%: $-7.28$ to $-2.86$ ; $p = 0.0001$ )  Latencia del sueño ( $d = -8.45$ min, IC 95%: $-16.33$ a $-0.57$ ; $p = 0.04$ )  Tiempo total de sueño ( $aumento = 64.6$ min, IC 95%: $41.70$ a $87.46$ ; $p < 0.0001$ )  Autoreporte en la calidad del sueño ( $d = 0.74$ , IC 95%: $0.51$ a $0.97$ ; $p < 0.0001$ )  Sensación de sentirse bien al caminar después del sueño ( $d = 0.51$ , IC 95%: $0.24$ a $0.78$ ]; $p = 0.0007$ )  Redujo el tiempo del primer despertar después de conciliar el sueño ( $d = -10.2$ min, IC 95%: $-16.2$ a $-4.2$ ]; $p = 0.002$ )	Tamaño muestral
Miller et al, 2022 <sup>52</sup>	56 sujetos con Insomnio y consumo fuerte	Canabis como un moderador de la terapia cognitiva para	Canabis como un moderador de la higiene del sueño	Reducción de los niveles de ansiedad, pero no	La utilización de Canabis se hizo bajo la modalidad de consumo usual y libre del participante

	de alcohol durante el mes previo a la intervención	Insomnio	para el Insomnio	hubo efecto en la severidad del Insomnio ( $t = -0.48$ ; $P = .63$ ) o el uso de medicación para dormir ( $\chi^2[1] = 0.05$ ; $P = .71$ )	No hubo una prescripción o preparación médica No hubo reporte de adversos
Gilman et al, 2022 <sup>53</sup>	186 sujetos mayores de 18 años que aquejaban dolor, insomnio, ansiedad o síntomas depresivos	Tarjeta de Cannabis de adquisición inmediata	Tarjeta de Cannabis de adquisición tardía	El grupo con tarjeta inmediata reportó mejoría en los síntomas del Insomnio ( $dm = -2.90$ , IC95%: $-4.31$ a $-1.51$ ; $p < 0.001$ )  No hubo diferencias significativas en cuanto a dolor, ansiedad o síntomas depresivos	Cada participante escogió de un dispensario, el producto, la dosis y la frecuencia Estudio unicéntrico No enmascarado  No hubo grupo control con otra intervención que no hubiese sido recibir Cannabis
Tervo-Clemmens et al 2023 <sup>12</sup>	181 sujetos mayores de 18 años que aquejaban dolor, insomnio, ansiedad o síntomas depresivos	Tarjeta de Cannabis de adquisición inmediata	Tarjeta de Cannabis de adquisición tardía	Mediana de 72 días de 90, en los que los participantes llenaron el diario ( $media$ de 66.21, $SD = 20.02$ ), sin diferencia entre los grupos de Tarjeta inmediata y Tarjeta demorada  El grupo con tarjeta inmediata reportó mejoría en los síntomas del Insomnio ( $dm = 48.2\%$ contra $15.4\%$ , $p < .001$ )  No hubo diferencias significativas en cuanto a dolor, ansiedad o síntomas depresivos	Cada participante escogió de un dispensario, el producto, la dosis y la frecuencia. Estudio unicéntrico. No enmascarado.  No hubo grupo control con otra intervención que no hubiese sido recibir Cannabis.

El resumen de la calidad de la evidencia<sup>48</sup> se representa en las Figuras 5 y 6.

**Fuente: elaboración propia**

**Figura 5.** Clasificación del riesgo de sesgo en los ensayos controlados de la revisión <sup>48</sup>

Estudio	D <sub>1</sub>	D <sub>2</sub>	D <sub>3</sub>	D <sub>4</sub>	D <sub>5</sub>	Global
Ware et al, 2010 <sup>52</sup>	-	+	+	+	-	-
Zalai et al, 2015 <sup>50</sup>	-	x	x	-	-	x
Walsh et al, 2021 <sup>51</sup>	x	+	+	+	+	-
Miller et al, 2022 <sup>52</sup>	+	x	+	-	+	-
Gilman et al, 2022 <sup>53</sup>	-	x	+	+	+	-
Tervo-Clemmens et al 2023 <sup>12</sup>	-	x	+	+	+	-

<b>Dominios de riesgo de sesgo.</b>	<b>Julicio.</b>
D1: Sesgo derivado del proceso de aleatorización.	
D2: Sesgo por desviación del protocolo en la intención de la intervención	● Alto
D3: Sesgo por pérdida de información.	● Moderado
D4: Sesgo en la metodología de medición del resultado.	● Bajo
D4: Sesgo de selección en el reporte de los resultados.	

Fuente: Bollu PC, Kaur H. Sleep Medicine: Insomnia and Sleep. Mo Med. 2019;116(1):68-75<sup>18</sup>.

**Figura 6.** Gráfica resumen del riesgo de sesgo en los ensayos controlados de la revisión <sup>48</sup>.



Fuente: Sterne JAC, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ. 2019;366: 14898. Published 2019 Aug 28<sup>48</sup>.

### 5.1.3. Estudios no aleatorizados

Las cohortes permiten indagar la correlación de intervenciones que no hayan podido ser aplicadas en los ECA; sin embargo, debe tomarse en cuenta que no son las herramientas para comprobar eficacia en las intervenciones o tratamientos. Como fuentes generadoras de hipótesis que deberán comprobarse en un estudio controlado posterior, su revisión tiene utilidad y, sobre todo, al hecho de que son las fuentes de información epidemiológica por excelencia.

Kuhathasan et al<sup>54</sup> publican en 2022 el análisis de una cohorte retrospectiva durante el período de febrero de 2017 a febrero de 2020. Todos los participantes presentaban Insomnio, en el contexto de depresión, ansiedad o ambas condiciones y se buscó la evolución de su sintomatología antes y después del uso de algún compuesto Cannabinoide. Además, el tipo de compuesto permitió dividir la muestra en categorías: sativa-dominante, sativa-híbrida, indica-dominante, indica-híbrida, balanceada-híbrida, y CBD. Las preparaciones CBD-dominante e indica-dominante, fueron las más utilizadas para tratar el insomnio en los pacientes con depresión (n = 100) y las preparaciones de indica-dominante e indica-híbrida fueron las de mayor uso en los grupos con ansiedad (n = 463) y comórbidos (n = 114). La formulación de Cannabis más utilizada en todas las edades fue la de flores secas, salvo en el grupo de 35 a 44 años, que utilizaron en su mayoría preparaciones acuosas<sup>54</sup>.

Ahora bien, en cuanto a la eficacia en la percepción de la disminución del Insomnio, *la preparación que mostró significancia en la mejoría de los síntomas fue CBD-dominante – Indica-dominante (estimación = -1.808, error estándar (SE): 0.279, diferencia = 947.7, t valor: -6.478, p valor: 2.240e-09\*\*\*, D de Cohen: -0.21 [- 0.27, - 0.15])*. En la percepción de los síntomas por grupo etario, excepto en la población mayor a 45 años, hubo significancia en la mejoría de los mismo. Los resultados deben interpretarse con precaución, ya que sería esperable que la combinación CBD-dominante - Indica-dominante fuera la más eficaz, puesto que fue la más utilizada (disparidad en grupos por sesgo de selección). El tamaño del efecto fue pequeño por D de Cohen<sup>54</sup>.

En otro estudio del año 2021, Kaufmann llevó a cabo una cohorte longitudinal en pacientes con privación de sueño, definida como un sueño menor a 7 horas por día. El manual DSM clasifica el Sueño Insuficiente en 4 categorías: dificultad para iniciar el sueño (DIS), dificultad para mantener el sueño (DMS), despertar temprano en la mañana (EMA, por sus siglas en inglés) y sueño no reparador (NRS, por sus siglas en inglés). En este estudio se encuestó personas con insomnio antes de y después de tomar este producto durante al menos 7 días, para medir cambios en la tasa y la gravedad del insomnio. La gravedad se evaluó por el número de días/semana para

todos excepto NRS, que tuvo una puntuación de síntomas con el rango de -6 a +6. La significancia fue de  $p < 0.001$ <sup>55</sup>.

La población encuestada fue de 60 personas y para todas las categorías de privación del sueño, *el uso del preparado de Cannabinol mostró reducción significativa de la incidencia (general: 42% a 13%, DIS: 42% a 2%, DMS: 57% al 22%, EMA: 42% a 13%, NRS: 60% a 13%) y gravedad (general: 5,72+1,46 a 1,88+ 2,80, DIS: 4,77+2,12 a 0,38+1,27, DMS: 5,00+1,89 a 2,21+2,91, EMA: 4,96+1,82 a 1,7+2,76, NRS: -1,43+3,03 a 2,85+2,16)*. Trece individuos tuvieron un efecto secundario adverso que se resolvió en todos los individuos después del autoajuste de la dosis<sup>55</sup>.

Debe hacerse mención del estudio del equipo de Shannon et al en 2019<sup>56</sup>. Este estudio, presente en gran parte de la literatura del tema<sup>35,57,58</sup>, refuerza las hipótesis de eficacia del CBD para tratamiento del insomnio, pero debe hacerse la importante salvedad de que, al tratarse de una serie de casos, su nivel de evidencia es muy bajo. En 72 individuos se evaluó los efectos del CBD como tratamiento coadyuvante para el sueño y/o quejas de ansiedad, utilizando cuestionarios al inicio y al mes después del inicio del tratamiento. Hubo síntomas de ansiedad en 47 participantes y síntomas de insomnio en 25. La ansiedad disminuyó en un 79% y se mantuvo bajo en todas partes durante el estudio. El sueño mejoró en el 67% de la población durante el primer mes y empeoró en el 25%; a los 2 meses, 56% reportó una mejoría y un 27% reportó un empeoramiento del sueño<sup>56</sup>.

**Tabla 9. Características PICO principales de los estudios no aleatorios revisados**

Estudio	Objetivo	Población	Materiales y métodos	Resultados	limitaciones
Kuhathasan et al, 2022 <sup>54</sup>	Desarrollar un mejor entendimiento de los perfiles del cannabis para el manejo del insomnio.	100=insomnio y depresión 463= ansiedad 114= depresión y ansiedad.	Datos obtenidos mediante aplicación "tracking app" llenada por los sujetos.	Se percibió el cannabis como beneficioso en todos los grupos.	Falta de medición objetiva de insomnio Condiciones y síntomas son auto reportados (subjetivos). No se valoró otras comorbilidades de los sujetos.
Kauffman et al, 2021 <sup>55</sup>	Entrevistar a los sujetos con insomnio que estaban tomando CBN soluble en agua.	60 sujetos con dificultad para iniciar o mantener el sueño, despertar temprano o sueño no reparador.	Sujetos rellenan autoevaluación sobre severidad del insomnio antes y después de al menos 7 días de tratamiento con Cannabinol nanoprocésado (CBN) de 1 a 4 mg (dosis	Satisfacción del 98.3% de los participantes	No se explica el nanoprocésamiento que hace soluble el CBN en agua. Necesidad de estudios más grandes.

			autorregulada).		
Shannon et al, 2019 <sup>43</sup>	Determinar si el CBD mejora el sueño y ansiedad.	47= ansiedad 25= insomnio.	Dosis de CBD 25 o 50 mg, pacientes esquizofrénicos recibieron 175 mg.  Se utilizó PSQI para valorar la calidad del sueño y el test de Hamilton para ansiedad.	79.2% mejoría en grupo de ansiedad.  66.7% mejoría en grupo de insomnio, pero fluctúa en el tiempo.	Todos eran pacientes psiquiátricos que recibían diferentes medicaciones crónicas.

Fuente: elaboración propia.

## 5.2. Efectos adversos del uso del cannabis y cannabinoides

*Identificar potenciales riesgos y efectos adversos asociados al uso del cannabis medicinal y/o sus derivados sintéticos para el manejo del insomnio en pacientes adultos en el primer nivel de atención.*

La evaluación de la seguridad de una intervención tiene 2 aristas: debe ser más rigurosa que la evaluación de la eficacia, ya que se busca que el beneficio supere sustancialmente al riesgo y, por otra parte, como en la literatura una misma intervención puede utilizarse en diferentes indicaciones, es posible extrapolar los eventos adversos aún con estudios no diseñados para el desenlace deseado.

Como se hizo con la evidencia de eficacia, se inicia partiendo de lo general a lo específico. Los efectos adversos potenciales del uso de Cannabis pueden observarse tanto en la utilización aguda, como en la utilización a largo plazo. Estos efectos

incluyen un mayor riesgo de adicción, accidentes automovilísticos, complicaciones cardiovasculares en pacientes jóvenes y pacientes sanos, bronquitis crónica y disminución del tiempo de vida. El consumo de marihuana puede inducir el uso de otras drogas, el desarrollo anormal del cerebro, esquizofrenia, depresión y ansiedad. Se ha reportado un bajo riesgo de cáncer pulmonar, además de otros tipos de cáncer<sup>57</sup>.

El metaanálisis de Solmi et al en 2022<sup>59</sup>, incluyó RS con metaanálisis de estudios observacionales y ECA que han reportado datos sobre la eficacia y la seguridad del Cannabis, los Cannabinoides, o medicamentos a base de Cannabis. 101 metaanálisis fueron incluidos, de los cuales 50 fueron revisiones de estudios observacionales y 51 de ECAs. La metodología de realización del estudio como tal fue buena, sin embargo, debe destacarse que se trató de un metaanálisis de efectos aleatorios, que combinó resultados disímiles, lo que se manifiesta en los estadísticos  $I^2$  y  $Tau^2$  altos para los resultados de eficacia, en los que no se evaluó el contexto de los trastornos del sueño. Fue por este motivo que no se eligió esta fuente como parte de la variable eficacia en esta revisión. Las condiciones estudiadas fueron dolor y dolor mixto, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria intestinal, cáncer, condiciones, uso de los compuestos en la población general y condiciones neurológicas con Enfermedad de Alzheimer, demencia y enfermedad de Parkinson. Los metanálisis elegibles con ECA (se enfatizan estos por su peso en investigación) se publicaron entre 2008 y 2022. La calidad de los metanálisis incluidos según la herramienta AMSTAR 2 fue alto en 20 metanálisis, moderado en siete, bajo en 21 y críticamente bajo en cuatro. La mediana del número de estudios incluidos en los metaanálisis fue cinco (rango intercuartil 3-9, rango 2-42) y el número medio de participantes fue 540 (251-1276, 37-4243)<sup>59</sup>.

Bajo el principio de “primero no hacer daño”, a diferencia de como sucede con el desenlace de eficacia, el desenlace de seguridad no sólo permite, sino que implica, considerar a los estudios no controlados como fuentes de eventos adversos. El metaanálisis de Solmi, además arroja un volumen de información considerable, siempre tomando en cuenta la variabilidad en las preparaciones, dosificación y

frecuencia de uso, que ya fueron comentadas para los desenlaces de eficacia previamente. El cannabidiol fue evaluado específicamente en siete metanálisis, mientras que otros consideraron diferentes combinaciones de cannabis, cannabinoides, tetrahidrocannabinol y medicamentos a base de cannabis incluidos nabiximols, dronabinol, nabilona, levonantradol y CT3. En total, se identificaron 364 asociaciones metaanalíticas únicas de moderada a alta certeza, informando sobre la aceptabilidad o tolerabilidad de los efectos adversos físicos (n=213), psiquiátricos o psicológicos relacionados (n=54), resultados relacionados con el dolor (n=39), relacionado con lo cognitivo (n=20), euforia o sensación de euforia (n=5), calidad de vida (n=5) y otros resultados diversos (n=28)<sup>59</sup>. La *Tabla 10*, muestra el grado de certeza de relación entre los desenlaces de eficacia y los desenlaces adversos de los ECA utilizados en la revisión.

**Tabla 10. Balance riesgo/beneficio del uso de cannabinoides reportado en el metaanálisis de ECA en el metaanálisis de Solmi et al en 2022<sup>59</sup>**

<b>CONDICIÓN</b>	<b>EFICACIA</b>	<b>ADVERSOS</b>	<b>BALANCE RIESGO / BENEFICIO</b>
Dolor y dolor mixto	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Reducción del dolor en un 30%*</li> <li>2. No hubo alivio del dolor*</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Distrés psicológico **</li> <li>2. Abandono por intolerancia a adversos**</li> </ol>	Potencial beneficio
Esclerosis múltiple y paraplejia	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Reducción del dolor**</li> <li>2. Reducción de la espasticidad**</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Mareo**</li> <li>2. Náusea**</li> <li>3. Vómito**</li> <li>4. Somnolencia**</li> </ol>	Potencial beneficio
Enfermedad inflamatoria intestinal	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Mejora en la percepción de la calidad de vida *</li> </ol>	No se reportaron adversos con asociación moderada o alta	Potencial beneficio
Cáncer	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Beneficio en la calidad del sueño de esta población**</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Adversos gastrointestinales**</li> <li>2. Desórdenes del sistema nervioso**</li> <li>3. Eventos adversos serios**</li> <li>4. Tolerabilidad disminuida**</li> <li>5. Náuseas**</li> <li>6. Estreñimiento**</li> <li>7. Dolor**</li> <li>8. Riesgo de enfermedad psiquiátrica**</li> <li>9. Vómitos**</li> <li>10. Retiros debido a eventos adversos**</li> </ol>	Los adversos superan el beneficio en esta indicación
Epilepsia	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. No hubo beneficio sobre trastornos del sueño en la población*</li> <li>2. Disminución en las convulsiones**</li> <li>3. Impresión de</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Diarrea*</li> <li>2. Disminución del apetito**</li> <li>3. Somnolencia**</li> <li>4. Eventos adversos serios**</li> </ol>	Potencial beneficio

	<p>mejoría**</p> <p>4. Autopercepción de mejora en la calidad de vida**</p>		
Condiciones mixtas	<p>1. Reducción de náusea y vómito**</p> <p>2. Reducción de dolor**</p> <p>3. Reducción de espasticidad**</p> <p>Para Cannabidiol:</p> <p>4. Reducción de convulsiones*</p>	<p>1. Efectos sobre el sistema nervioso central*</p> <p>2. Eventos adversos psicológicos*</p> <p>3. Incremento en riesgo de sentirse fuera de sí**</p> <p>4. Efectos gastrointestinales indeseables**</p> <p>5. Brote de desorden psiquiátrico**</p> <p>6. Somnolencia y abandono**</p> <p>Para Cannabidiol:</p> <p>7. Riesgo de neumonía**</p> <p>8. Somnolencia**</p> <p>9. Hiperactividad gastrointestinal**</p> <p>10. Abandono**</p>	<p>El potencial beneficio, no parece superar los adversos. No por su fuerza en asociación (moderada) sino por la gravedad de los mismos</p>
Población general	Ninguno reportado	<p>Para Cannabis:</p> <p>1. Emergencia de padecimientos psiquiátricos*</p> <p>2. Aumento de síntomas psiquiátricos totales*</p> <p>3. Empeoramiento de síntomas negativos**</p> <p>4. Resultados cognitivos graves**</p>	<p>Sin ningún beneficio, potencial riesgo de adversos</p>
Población sana	<p>1. Mejoría en la percepción de dolor*</p> <p>2. Mejoría en el umbral de dolor*</p>	<p>No se reportaron asociaciones moderadas a fuertes</p>	<p>Resultados encontrados al azar, estudios diseñados para medir percepción de alguna situación</p>

Alzheimer, demencia y enfermedad de Parkinson	No se reportaron asociaciones moderadas a fuertes	No se reportaron asociaciones moderadas a fuertes	No es posible establecer conclusiones con respecto al balance de riesgo / beneficio

OR: Odds Ratio

DM: Diferencia media

\* Asociaciones con certeza alta

\*\* Asociaciones con certeza moderada

**Fuente: Solmi M, et al. Balancing risks and benefits of cannabis use: umbrella review of meta-analyses of randomised controlled trials and observational studies. BMJ 2023<sup>59</sup>.**

A modo de resumen, se documentó que los medicamentos a base de *Cannabis* aumentaron los eventos adversos relacionados con el sistema nervioso (OR: 2,84 IC 95%: 2,16 a 3,73), efectos psicológicos (OR: 3,07, IC 95%: 1,79 a 5,26) y visión (OR :3,00, IC 95%: 1,79 a 5,26). En la mejoría del dolor, las náuseas y vómitos, presentó como adversos el aumento de los síntomas psiquiátricos, gastrointestinales, y somnolencia, entre otros<sup>59</sup>.

El *Cannabidiol* redujo las convulsiones, pero tuvo aumento de la incidencia de infecciones pulmonares (neumonía), eventos adversos gastrointestinales y somnolencia. Para el dolor crónico, los *medicamentos a base de Cannabis o Cannabinoides* redujeron el dolor en un 30%, pero incrementaron las manifestaciones de estrés. Para la epilepsia, el *Cannabidiol* aumenta el riesgo de diarrea (OR: 2,25, IC 95%: 1,33 a 3,81) y de somnolencia. En la población general, el *Cannabis* empeora los síntomas psicóticos positivos (OR: 5,21, IC 95%: 3,36 a 8,01), el total de síntomas psiquiátricos (OR: 49, IC 95%: 5,31 a 10,42), los síntomas psicóticos negativos y la cognición. En personas sanas, los *Cannabinoides* provocaron lo que se clasificó como “sensación desagradable” (OR: 0,60, IC 95%: 0,41 a 0,88). Para la Esclerosis Múltiple, los *Cannabinoides* incrementaron el riesgo de mareo, boca seca, náuseas y somnolencia. Para el cáncer, presentaron eventos adversos gastrointestinales. Las *medicinas basadas en Cannabis y Cannabinoides* demostraron baja tolerabilidad<sup>59</sup>.

En cuanto a los estudios observacionales, de las 215 asociaciones metaanalíticas examinadas, 109 (51%) tuvieron un valor estadísticamente significativo para el efecto ( $P \leq 0.05$ ) bajo los modelos de efectos aleatorios, pero sólo 14 de ellos (7%) alcanzaron un valor P de  $10^{-6}$  o menos. Sólo 15 asociaciones metaanalíticas (7%) tuvieron más de 1000 casos y ninguno tenía más de 20 000 participantes para obtener resultados continuos. Sesenta y ocho asociaciones metaanalíticas (32%) exhibieron gran heterogeneidad ( $I^2 > 50\%$ ), y sólo 12 de ellos (6%) tenían un intervalo de confianza del 95% que excluía el valor nulo. Además, se encontraron efectos en estudios pequeños para 13 asociaciones metaanalíticas (6%) y se encontró exceso de sesgo de significación en 15 (7%)<sup>59</sup>.

Está claro que los estudios no aleatorizados, no deben utilizarse para tomar decisiones terapéuticas, sin embargo, de ellos puede desprenderse importante información sobre adversos. Las asociaciones que mostraron niveles de evidencia fuertes para adversos se nombran a continuación. En las mujeres embarazadas hubo una mayor incidencia de niños en útero pequeños para la edad gestacional (OR: 1,61, IC 95%: 1,41 a 1,83) y de niños con bajo peso al nacer (OR: 1,43, IC 95%: 1,27 a 1,62); en conductores, hubo aumento en el número de accidentes de tráfico (OR: 1,27, IC 95%: 1,21 a 1,34); y en la población general, psicosis (OR: 1,71, IC 95%: 1,47 a 2,00). Se observaron efectos nocivos adicionales para los neonatos y en los accidentes automovilísticos en la población general, incluidos los síntomas psicóticos, intento de suicidio, depresión y manía, así como deterioro cognitivo en consumidores sanos de Cannabis<sup>59</sup>.

### **5.2.1. Efectos adversos de los ECA revisados en el apartado de eficacia**

El estudio de Ware et al<sup>42</sup>, reportó 187 eventos adversos de los cuales solo 3 fueron catalogados como severos (2 en el grupo de Amitriptilina, cefalea e insomnio, y 1 en el de Nabilona, somnolencia). 91 efectos adversos fueron atribuibles a la

Nabilona, con un predominio de mareo, cefalea, náuseas, boca seca, somnolencia y estreñimiento<sup>42</sup>.

En el estudio de Walsh et al<sup>51</sup>, no se informaron eventos adversos graves. El ZTL-101 reportó 36 eventos adversos no graves en 17 pacientes. Todos fueron clasificados como moderados y resueltos por el equipo investigador. Los más frecuentes fueron: cefalea, boca seca y mareo<sup>51</sup>.

Los estudios de Miller et al<sup>52</sup>, y Gilman et al<sup>53</sup>, no reportaron efectos adversos.

### **5.2.2. Efectos adversos de los estudios no controlados revisados**

En el estudio de Kaufmann<sup>55</sup>, 13 sujetos reportaron haber tenido efectos adversos, siendo el más común la sensación de aturdimiento en la mañana (5 individuos), sin embargo, el aturdimiento matutino se resolvió cuando se redujo la dosis; tres individuos presentaron sueños vívidos (pero estos se resolvieron de igual forma), tres personas informaron que experimentaron inquietud o aceleración mental después de tomar CBD (también resuelta con la disminución de la dosis), dos personas informaron cefalea matutina, la cual, al igual que los otros efectos adversos, desapareció cuando se redujo la dosis y en este caso sin que exacerbara el insomnio. En general los efectos adversos presentados ocurrieron a dosis de 4 mg por noche y se resolvieron con la reducción de la dosis. Sólo un 1.7% de los sujetos (n = 1), suspendió el uso del formulado por efectos adversos.

Shannon et al<sup>56</sup> reportaron fatiga, sedación moderada, comportamiento anormal y ojo seco, como efectos adversos más frecuentes. El estudio de Kuhathasan et al, no hizo reporte de efectos adversos<sup>54</sup>. Los principales efectos adversos se resumen en la *Tabla 11*.

<b>Tabla 11. Principales efectos adversos documentados para el Cannabis y/o los Cannabinoides en la literatura revisada</b>
<b>Eventos severos<sup>59</sup></b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Mayor riesgo de adicción a la misma droga u otras</li> <li>● Accidentes automovilísticos</li> <li>● Enfermedad cardiovascular</li> <li>● Bronquitis crónica</li> <li>● Disminución del tiempo de vida</li> <li>● Desarrollo anormal del cerebro</li> <li>● Esquizofrenia, psicosis, depresión y ansiedad</li> <li>● Cáncer pulmonar, además de otros tipos de cáncer</li> <li>● Intento de suicidio</li> <li>● Deterioro cognitivo</li> <li>● Retardo del crecimiento intrauterino y bajo peso al nacer</li> <li>● Accidentes de tránsito</li> </ul>
<b>Otros eventos<sup>42,51,55,56,59</sup></b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Exacerbación de síntomas psiquiátricos (depresión, manía, etc.)</li> <li>● Cefalea</li> <li>● Somnolencia</li> <li>● Mareo</li> <li>● Síntomas gastrointestinales</li> <li>● Boca seca</li> </ul>

Fuente: Solmi M, et al. *Balancing risks and benefits of cannabis use: umbrella review of meta-analyses of randomised controlled trials and observational studies.* *BMJ* 2023<sup>59</sup>.

### 5.3. Recomendaciones para el uso del cannabis y sus derivados sintéticos

*Establecer las recomendaciones actuales para el uso del cannabis medicinal y/o sus derivados sintéticos para el manejo del insomnio en pacientes adultos en el primer nivel de atención.*

Cómo objetivo específico de esta revisión está establecer las recomendaciones para el uso del cannabis medicinal y/o sus derivados sintéticos para el manejo del insomnio, situación que se dificulta mucho cuando se trata de hablar sobre las vías de administración, dosis y frecuencia como se evidencia a continuación según los siguientes estudios.

### **5.3.1. Metanálisis**

En un metaanálisis con dos estudios aleatorizados controlados y tres no aleatorizados, con 219 sujetos, Bhagavan et al <sup>53</sup> encontraron que todos los estudios usaron diferentes productos a base de cannabis, por ejemplo, en un estudio experimental de Cousens et al, de 1973, no incluido en esta revisión por no cumplir los requisitos de búsqueda, se usaron dosis de 10mg, 20mg y 30 mg de THC, en otro estudio se emplearon dosis de 0.5 mg de Nabilone <sup>42</sup>. En un estudio longitudinal de cohorte se administró 2.5 mg de THC en aceite de oliva y se incrementó a 5 mg si era bien tolerado <sup>45</sup>. Por último, en otro estudio de cohorte se prescribió aceite de cáñamo a los sujetos, enriquecido con CBD 15.7 mg, THC 0.5 mg, cannabidivarin 0.3 mg y ácido cannabidiólico 0.9mg <sup>44</sup>.

### **5.3.2. Estudios clínicos aleatorizados**

En el estudio de Whare et al<sup>42</sup> se dio seguimiento al Nabilone, un análogo sintético del THC, a dosis de 0.5 mg vía oral para pacientes con fibromialgia e insomnio. Se valoró si los sujetos de estudio se beneficiaban de un incremento de dosis a 1 mg sin especificar causa de este aumento.

Zalai et al<sup>50</sup>, valoraron el efecto de 1 mg de nabilone vía oral en el sueño y alerta de 11 pacientes con dolor crónico e insomnio durante cuatro semanas.

En el estudio de Walsh et al<sup>51</sup> se dio seguimiento durante dos semanas del efecto sobre el sueño de 0.5 ml sublingual de ZTL-101, extracto cannabinoide de 20 mg THC, 2 mg CBN y 1 mg CBD, en 24 pacientes adultos administrados 1 hora antes de la hora deseada de sueño.

Se valoró como objetivo secundario el efecto de la terapia cognitivo conductual para insomnio consumidores de cannabis o bebedores importantes de alcohol, Miller et al (52) encuestaron vía electrónica el consumo de marihuana o cannabis el día previo a la terapia en 56 sujetos, documentando consumo positivo en 46 % de los pacientes sin especificar variedad, vía de administración o dosis.

Tervo clemen et al (12) valoraron como resultado secundario y a modo de auto reporte el efecto de la obtención inmediata de tarjeta para prescripción de cannabis medicinal en 181 adultos con insomnio, dolor o ansiedad, sin embargo, ya que los pacientes podían comprar sus propios productos a base de cannabis, el estudio carecía de información sobre dosificación, ruta de administración y potencia.

Gilman et al (53), dieron seguimiento a 186 sujetos, divididos en dos grupos donde podían obtener la tarjeta de cannabis medicinal inmediatamente o demorar doce semanas, similar al estudio previo, todos los sujetos podían elegir la dosis, frecuencia y el producto deseado de un dispensario.

### **5.3.3. Estudios de cohorte**

Kuhathasan et al<sup>54</sup>, dieron seguimiento a pacientes usuarios de cannabis con depresión, ansiedad e insomnio. Si bien los pacientes de todos los grupos auto reportaron mejoría en sus síntomas, podían elegir entre diferentes variedades con diferentes concentraciones de THC como sativa dominante, sativa híbrida, índica dominante, índica híbrida, balanceada híbrida o predominio de CBD y el producto podría variar según preferencias del sujeto a flor, cápsula, aceite, comestible, vaporizador o concentrado, así como ruta y hora de administración.

Con respecto al CBD, tampoco se encontraron dosis estándar del mismo, en un estudio longitudinal durante siete días los pacientes podían usar vía oral dosis de 2 o 3 mg de CBD “nanotratado” hidrosoluble una hora antes de acostarse y los sujetos podían aumentar o disminuir dosis según sus propias metas de sueño <sup>55</sup>. Por otro lado, Shanon et al <sup>55</sup> dieron seguimiento a 103 sujetos con ansiedad y trastorno del sueño tratados con dosis 25, 50 o 75 mg de CBD, en esta oportunidad fueron administradas en la mañana con el desayuno.

Cabe mencionar el metaanálisis realizado por Devisky et al <sup>46</sup>, si bien no incluye el tratamiento del insomnio como resultado primario o secundario nos sirve como guía para orientar en dosificación y efectos adversos. Se analizó la información de 4 estudios clínicos aleatorizados sobre el uso del CBD con o sin clobazam para el tratamiento de convulsiones en los síndromes de Lennox-Gastaut y Dravet, a manera

de conclusiones dosis de 10 y 20 mg por kilogramo de CBD vía oral con o sin clobazam suelen presentar efectos adversos similares de 13 % y 8 % respectivamente, sin embargo, esta diferencia puede orientar a efectos adversos en dosis dependientes.

Por todo lo anterior, se concuerda con la literatura en que *no se cuenta con los elementos suficientes para emitir recomendaciones firmes del uso de los productos a base de Cannabis o sus derivados para el manejo del insomnio*<sup>35,57,58</sup> en el primer nivel y en general, en los tres niveles de atención con respecto a dosificación, vía de administración, frecuencia o tipo de producto. Debe sumarse a lo anterior la carencia de estudios controlados, lo que debe pesar en una intervención farmacológica y de manera imperativa en un producto con potencial adictivo<sup>59</sup>.

## 6. Conclusiones

La revisión de la literatura científica sobre el papel de los compuestos basados en Cannabis y Cannabinoides para el insomnio, no solo es compleja sino incompleta y limitada para poder emitir recomendaciones firmes y basadas en evidencia (*Figuras 5 y 6*). Además de la ya mencionada limitación de productos legales y con composición uniforme<sup>40</sup>, se detectaron las siguientes limitaciones y conclusiones según la revisión realizada:

- ✓ Los estudios tienen poblaciones pequeñas (sesgo de muestreo) y/o no tienen representación estadística de las poblaciones propensas, lo que es especialmente notorio en la población adulta mayor, que ha demostrado una relación consistente con el padecimiento<sup>20</sup>. Los reclutamientos no superan los 65 años de edad<sup>12,42,50-53</sup>.
- ✓ En gran parte de los estudios los desenlaces de Insomnio forman parte de un objetivo compuesto<sup>12,42,50,52,54,56</sup> (lo que hace que la muestra pierda significancia y potencia) o es un objetivo secundario<sup>23</sup>.
- ✓ Escasamente se evalúan parámetros objetivos de mejoría, solo percepción subjetiva de mejoría y los que lo hacen tuvieron resultados de eficacia limitada<sup>12,50,51</sup>.
- ✓ La mayoría de estudios carecen de grupos control en los que se haya realizado una intervención sin Cannabinoide. Casi siempre la comparación se hizo entre grupos que recibían alguna formulación del producto. Lo anterior induce sesgo de resultados (se inclinan los mismos al hecho de haber recibido alguna forma), por lo que es difícil contemplar el beneficio.
- ✓ Son muy pocos los compuestos que han sido evaluados en los trastornos del sueño.

- ✓ Hay ECAS que no reportan resultados adversos, lo que puede contribuir con el sesgo de reporte de resultados.
- ✓ Las preparaciones hechas mediante indicación médica, o al menos dosificadas, presentaron efectos adversos no solo menos frecuentes, sino menos severos.
- ✓ El uso a discreción del sujeto, o el uso libre, es claramente perjudicial según los datos derivados de estudios epidemiológicos<sup>55,59</sup>.
- ✓ Los estudios son de corta duración, por lo que no es posible documentar los efectos a largo plazo.
- ✓ En cuanto a la seguridad debe recordarse que la evidencia disponible soporta la contraindicación del uso de estos compuestos en adolescentes y adultos jóvenes, en individuos propensos a enfermedad mental, en mujeres embarazadas y antes o durante la conducción de vehículos<sup>59</sup>.
- ✓ No hay suficiente evidencia científica para hacer recomendaciones firmes del uso del cannabis o sus derivados en el manejo del insomnio.
- ✓ No existe un consenso internacional con respecto a dosificación, vía de administración, frecuencia del uso del cannabis medicinal o tipos de productos para el manejo del insomnio.

## **7. Recomendaciones**

### **7.1. Recomendaciones nacionales**

1. Instaurar un ente regulador de productos basados en el cannabis y/o derivados cannabinoides que vele por la seguridad, calidad e idoneidad de los productos, preferentemente dependencia del Ministerio de Salud. Dicho ente debe verificar constantemente la comercialización de los mismos y cumplimiento de normativas nacionales.
2. Desarrollar estudios que incluyan a población adulta mayor, la cual no es representada en los estudios actuales, así como en población latinoamericana y/o costarricense.
3. Incentivar el desarrollo de estudios controlados de calidad y prolongados, que permitan brindar recomendaciones precisas sobre dosificación y vías de administración, así como efectos adversos prolongados a largo plazo.

### **7.2. Recomendaciones institucionales (CCSS)**

1. Incentivar al primer, segundo y tercer nivel de atención a generar investigación, para sentar las bases para la legislación que se discute en el país sobre el cannabis medicinal, sin que permeen criterios no médicos<sup>9,10,11</sup>.
2. Impulsar la creación de estudios de postgrado que permitan la formación de profesionales con una especialidad en el uso medicinal del cannabis y sus derivados sintéticos.

### **7.3. Recomendaciones para el Postgrado de Medicina Familiar y Comunitaria**

1. Capacitar a los residentes, con el fin de sensibilizar y brindar conocimientos de alto nivel de evidencia, necesarios para el abordaje integral y la orientación de pacientes en el uso del cannabis medicinal y derivados sintéticos.
2. Incentivar investigaciones clínicas a futuro sobre el uso del cannabis medicinal y/o sus derivados sintéticos.

## 8. Referencias

1. Appendino G. The Medicine Maker. **Domesticating cannabis**. 2019. Estados Unidos. Último acceso: 25 de enero de 2024. En: <https://themedicinemaker.com/discovery-development/domesticating-cannabis>
2. World Health Organization. **Cannabis**. Último acceso: 25 de enero de 2024. En: [https://www.who.int/substance\\_abuse/facts/cannabis/en/](https://www.who.int/substance_abuse/facts/cannabis/en/)
3. Freeman TP, Hindocha C, Green SF, Bloomfield MAP. **Medicinal use of cannabis based products and cannabinoids**. BMJ. 2019;365:l1141. Published 2019 Apr 4. doi:10.1136/bmj.l1141
4. Analytical Cannabis. **US Google searches for CBD hit 6.4 million and continue to rise**. 2019. Último acceso 27 de enero de 2024. En: <https://www.analyticalcannabis.com/articles/us-google-searches-forcbd-hit-64-million-and-continue-torise-312031>
5. Desjardins J. **The 6,000-year history of medical cannabis**. 2018. Último acceso 27 de enero de 2024. En: <https://www.visualcapitalist.com/history-medical-cannabis-shown-onegiant-map/>
6. Sensiseeds.com. **Cannabis in Germany - laws, use and history**. 2020. Último acceso 27 de enero de 2024. En: <https://sensiseedscom/en/blog/countries/cannabisin-germany-laws-use-history/>
7. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. **Medical use of cannabis and cannabinoids. Questions and answers for policymaking**. 2018. Último acceso 27 de enero de 2024. En: [https://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/10171/20185584\\_TD0618186ENN\\_PDF.pdf](https://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/10171/20185584_TD0618186ENN_PDF.pdf)

8. International Drug Policy Consortium (IDPC). Aguilar S et al. **Medicinal cannabis policies and practices around the world**. 2018. Último acceso 27 de enero de 2024. En: [http://fileserv.idpc.net/library/Medicinal%20cannabis%20briefing\\_ENG\\_FINAL.PDF](http://fileserv.idpc.net/library/Medicinal%20cannabis%20briefing_ENG_FINAL.PDF)
9. Sistema costarricense de información jurídica. **Ley del cannabis para uso medicinal y terapéutico y del cáñamo para uso alimentario e industrial**. 2022. Último acceso 28 de enero de 2024. En: [http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm\\_norma.aspx?nValor1=1&nValor2=96518&nValor3=129338](http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_norma.aspx?nValor1=1&nValor2=96518&nValor3=129338)
10. Sistema costarricense de información jurídica. **Reglamento a la Ley N°10113, Ley del Cannabis para uso medicinal y terapéutico y del Cáñamo para uso alimentario e industrial**. 2022. Último acceso 28 de enero de 2024. En: [http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm\\_texto\\_completo.aspx?nValor1=1&nValor2=97800&nValor3=132554](http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?nValor1=1&nValor2=97800&nValor3=132554)
11. Ovosi JO, Ibrahim MS, Bello-Ovosi BO. **Randomized controlled trials: Ethical and scientific issues in the choice of placebo or active control**. Ann Afr Med. 2017;16(3):97-100. doi:10.4103/aam.aam\_211\_16
12. Tervo-Clemmens B, Schmitt W, Wheeler G, et al. **Cannabis use and sleep quality in daily life: An electronic daily diary study of adults starting cannabis for health concerns**. Drug Alcohol Depend. 2023;243:109760. doi:10.1016/j.drugalcdep.2022.109760
13. Rainer Spanagel, Ainhoa Bilbao. **Approved cannabinoids for medical purposes – Comparative systematic review and meta-analysis for sleep and appetite**. Neuropharmacology 2021; 196, 108680, ISSN 0028-3908, <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2021.108680>

14. Chattu VK, Manzar MD, Kumary S, Burman D, Spence DW, Pandi-Perumal SR. **The Global Problem of Insufficient Sleep and Its Serious Public Health Implications.** Healthcare (Basel). 2018;7(1):1. Published 2018 Dec 20. doi:10.3390/healthcare7010001
15. Cochrane Library. Reino Unido. Cochrane. Último acceso: 16 de enero de 2024. En: <https://www.cochranelibrary.com/?contentLanguage=eng>
16. Pubmed. Estados Unidos. National Library of Medicine. Último acceso: 16 de enero de 2024. En: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>
17. BMJ. Estados Unidos. The BMJ. Último acceso: 16 de enero de 2024. En: <https://www.bmj.com/>
18. Bollu PC, Kaur H. **Sleep Medicine: Insomnia and Sleep.** Mo Med. 2019;116(1):68-75
19. Krystal AD, Prather AA, Ashbrook LH. **The assessment and management of insomnia: an update.** World Psychiatry. 2019;18(3):337-352. doi:10.1002/wps.20674
20. Leger D, Guilleminault C, Dreyfus JP, Delahaye C, Paillard M. **Prevalence of insomnia in a survey of 12,778 adults in France.** J Sleep Res. 2000;9(1):35-42. doi:10.1046/j.1365-2869.2000.00178.x
21. Taylor DJ, Mallory LJ, Lichstein KL, Durrence HH, Riedel BW, Bush AJ. **Comorbidity of chronic insomnia with medical problems.** Sleep. 2007;30:213–8
22. Bjorøy I, Jørgensen VA, Pallesen S, Bjorvatn B. **The Prevalence of Insomnia Subtypes in Relation to Demographic Characteristics, Anxiety, Depression, Alcohol Consumption and Use of Hypnotics.** Front Psychol. 2020;11:527. Published 2020 Mar 24. doi:10.3389/fpsyg.2020.00527

23. Bhagavan C, Kung S, Doppen M, et al. **Cannabinoids in the Treatment of Insomnia Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis.** *CNS Drugs.* 2020;34(12):1217-1228. doi:10.1007/s40263-020-00773-x
24. Vaughn LK, Denning G, Stuhr KL, de Wit H, Hill MN, Hillard CJ. **Endocannabinoid signalling: has it got rhythm?.** *Br J Pharmacol.* 2010;160(3):530-543. doi:10.1111/j.1476-5381.2010.00790.x
25. Nicholson AN, Turner C, Stone BM, Robson PJ. **Effect of Delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on nocturnal sleep and early-morning behavior in young adults.** *J Clin Psychopharmacol.* 2004;24(3):305-313. doi:10.1097/01.jcp.0000125688.05091.8f
26. Lafaye G, Desterke C, Marulaz L, Benyamina A. **Cannabidiol affects circadian clock core complex and its regulation in microglia cells.** *Addict Biol.* 2019;24(5):921-934. doi:10.1111/adb.12660
27. Garcia AN, Salloum IM. **Polysomnographic sleep disturbances in nicotine, caffeine, alcohol, cocaine, opioid, and cannabis use: A focused review.** *Am J Addict.* 2015;24(7):590-598. doi:10.1111/ajad.12291
28. Ferré-Masó A, Rodríguez-Ulecia I, García-Gurtubay I. **Diagnóstico diferencial del insomnio con otros trastornos primarios del sueño comórbidos [Differential diagnosis of insomnia from other comorbid primary sleep disorders].** *Aten Primaria.* 2020;52(5):345-354. doi:10.1016/j.aprim.2019.11.011
29. Gauld C, Lopez R, Philip P, et al. **A Systematic Review of Sleep-Wake Disorder Diagnostic Criteria Reliability Studies.** *Biomedicines.* 2022;10(7):1616. Published 2022 Jul 6. doi:10.3390/biomedicines10071616
30. **Impact of the DSM-IV to DSM-5 Changes on the National Survey on Drug Use and Health [Internet].** Estados Unidos. National Library of Medicine. 2016. Último

acceso: 31 de enero de 2024. En:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519704/table/ch3.t36/>

31. Pelekanos M AND Sum-Ping O. MDEdge. **The quest for a good night's sleep: An update on pharmacologic therapy for insomnia.** Estados Unidos. CHEST Physician. 2022. Último acceso: 31 de enero de 2024. En: <https://www.mdedge.com/chestphysician/article/254416/sleep-medicine/quest-good-nights-sleep-update-pharmacologic-therapy?channel=296>

32. Pagano C, Navarra G, Coppola L, Avilia G, Bifulco M, Laezza C. **Cannabinoids: Therapeutic Use in Clinical Practice.** Int J Mol Sci. 2022;23(6):3344. Published 2022 Mar 19. doi:10.3390/ijms23063344

33. Farrell M, Buchbinder R, Hall W. **Should doctors prescribe cannabinoids?.** BMJ. 2014;348:g2737. Published 2014 Apr 23. doi:10.1136/bmj.g2737

34. Slawek D, Arnsten JH. **Medical use of cannabis and cannabinoids in adults.** Estados Unidos. UpToDate. 2023. <https://www.uptodate.com/contents/medical-use-of-cannabis-and-cannabinoids-in-adults#H969634511>

35. Suraev, Anastasia & Marshall, Nathaniel & Vandrey, Ryan & McCartney, Danielle & Benson, Melissa & McGregor, Iain & Grunstein, Ronald & Hoyos, Camilla. **Cannabinoid therapies in the management of sleep disorders: A systematic review of preclinical and clinical studies.** Sleep Medicine Reviews. 2020. 53: 101339. doi:10.1016/j.smr.2020.101339

36. Navarro L, Martínez-vargas M, Murillo-rodríguez E, Landa A, Méndez-díaz M, Prospéro-garcía O. **Potential role of the cannabinoid receptor CB1 in rapid eye movement sleep rebound.** Neuroscience. 2003;120(3):855-859. doi:10.1016/s0306-4522(03)00339-7

37. Hsiao YT, Yi PL, Li CL, Chang FC. **Effect of cannabidiol on sleep disruption induced by the repeated combination tests consisting of open field and elevated plus-maze in rats.** *Neuropharmacology*. 2012;62(1):373-384. doi:10.1016/j.neuropharm.2011.08.013
38. Reyes Prieto NM, Romano López A, Pérez Morales M, et al. **Oleamide restores sleep in adult rats that were subjected to maternal separation.** *Pharmacol Biochem Behav*. 2012;103(2):308-312. doi:10.1016/j.pbb.2012.08.028
39. Pérez-Morales M, Fajardo-Valdez A, Méndez-Díaz M, Ruiz-Contreras AE, Prospéro-García O. **2-Arachidonoylglycerol into the lateral hypothalamus improves reduced sleep in adult rats subjected to maternal separation.** *Neuroreport*. 2014;25(18):1437-1441. doi:10.1097/WNR.0000000000000287
40. Kwasnik, A., Abreu, A. & Chediak, A. **Cannabinoids and Sleep: Helpful or Harmful?** *Curr Pulmonol Rep* 9, 96–101 (2020). <https://doi.org/10.1007/s13665-020-00254-y>
41. Holger Schünemann, Jan Brožek, Gordon Guyatt, and Andrew Oxman. **GRADE Handbook**. Canadá. GRADE working group. Último acceso: 5 de febrero de 2024. En: <https://gdt.grade.org/app/handbook/handbook.html>
42. Ware MA, Fitzcharles MA, Joseph L, Shir Y. **The effects of nabilone on sleep in fibromyalgia: results of a randomized controlled trial.** *Anesth Analg*. 2010;110(2):604-610. doi:10.1213/ANE.0b013e3181c76f70
43. Shannon S, Lewis N, Lee H, Hughes S. **Cannabidiol in Anxiety and Sleep: A Large Case Series.** *Perm J*. 2019;23:18-041. doi:10.7812/TPP/18-041
44. Capano A, Weaver R, Burkman E. **Evaluation of the effects of CBD hemp extract on opioid use and quality of life indicators in chronic pain patients: a**

**prospective cohort study.** Postgrad Med. 2020;132(1):56-61.  
doi:10.1080/00325481.2019.1685298

45. Roitman P, Mechoulam R, Cooper-Kazaz R, Shalev A. **Preliminary, open-label, pilot study of add-on oral  $\Delta$ 9-tetrahydrocannabinol in chronic post-traumatic stress disorder.** Clin Drug Investig. 2014;34(8):587-591. doi:10.1007/s40261-014-0212-3

46. Devinsky O, Thiele EA, Wright S, et al. **Cannabidiol efficacy independent of clobazam: Meta-analysis of four randomized controlled trials.** Acta Neurol Scand. 2020;142(6):531-540. doi:10.1111/ane.13305

47. Holger Schünemann, Jan Brožek, Gordon Guyatt, and Andrew Oxman. **GRADE Handbook.** Canada. GRADE working group. Último acceso: 8 de febrero de 2024. En: <https://gdt.grade.pro.org/app/handbook/handbook.html>

48. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, et al. **RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials.** BMJ. 2019;366:l4898. Published 2019 Aug 28. doi:10.1136/bmj.l4898

49. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, et al. **ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions.** BMJ. 2016;355:i4919. Published 2016 Oct 12. doi:10.1136/bmj.i4919

50. Zalai D, Chung S, Hussain N, Shapiro C. **Does cannabinoid really improve sleep? Testing the sleep effects of nabilone in chronic pain patients: a placebo-controlled, randomized, pilot study.** Psychother Psychosom. 2015;84

51. Walsh JH, Maddison KJ, Rankin T, et al. **Treating insomnia symptoms with medicinal cannabis: a randomized, crossover trial of the efficacy of a cannabinoid medicine compared with placebo.** Sleep. 2021;44(11):zsab149. doi:10.1093/sleep/zsab149

52. Miller MB, Carpenter RW, Freeman LK, Curtis AF, Yurasek AM, McCrae CS. **Cannabis use as a moderator of cognitive behavioral therapy for insomnia.** J Clin Sleep Med. 2022;18(4):1047-1054. doi:10.5664/jcsm.9796
53. Gilman JM, Schuster RM, Potter KW, et al. **Effect of Medical Marijuana Card Ownership on Pain, Insomnia, and Affective Disorder Symptoms in Adults: A Randomized Clinical Trial.** JAMA Netw Open. 2022;5(3):e222106. Published 2022 Mar 1. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.2106
54. Kuhathasan, N., Minuzzi, L., MacKillop, J. et al. **An investigation of cannabis use for insomnia in depression and anxiety in a naturalistic sample.** BMC Psychiatry 2022; 22: 303. <https://doi.org/10.1186/s12888-022-03948-6>
55. Kaufmann R. **Use of a water-soluble form of cannabidiol for the treatment of sleeplessness.** Int J Complement Alt Med. 2021;14(4):186–190
56. Shannon S, Lewis N, Lee H, Hughes S. **Cannabidiol in Anxiety and Sleep: A Large Case Series.** Perm J. 2019;23:18-041. doi:10.7812/TPP/18-041
57. Prakash Kolla B, Hayes L, Cox Ch, Eatwell L, Deyo-Svendsen M, Mansukhani MP. **The Effects of Cannabinoids on Sleep.** Journal of Primary Care & Community Health 2022; 13. <https://doi.org/10.1177/21501319221081277>
58. Velzeboer R, Malas A, Boerkoel P, et al. **Cannabis dosing and administration for sleep: a systematic review [published correction appears in Sleep.** 2023 Mar 9;46(3):]. Sleep. 2022;45(11):zsac218. doi:10.1093/sleep/zsac218
59. Solmi M, De Toffol M, Kim J Y, Choi M J, Stubbs B , Thompson T et al. **Balancing risks and benefits of cannabis use: umbrella review of meta-analyses of randomised controlled trials and observational studies.** BMJ 2023; 382 :e072348 doi:10.1136/bmj-2022-072348

60. Seulah Choi, Barry C. Huang, and Charlene E. Gamaldo. **Therapeutic Uses of Cannabis on Sleep Disorders and Related Conditions.** J Clin Neurophysiol 2020;37: 39–49.

61. Paula Camila Rodríguez-Villalta. Cannabis sin tabú: **Análisis de la situación del consumo de cannabis en Costa Rica.** Escuela de Ciencias Sociales y Humanidades, UNED, Costa Rica <https://revistas.uned.ac.cr/index.php/espiga>. ISSN: 1409-4002 e-ISSN: 2215-454X

## 9. Anexos

### 9.1. Matriz de artículos

Referencia	Tipo de artículo (nivel de evidencia)	Objetivo	Población y muestra	Variables o palabras clave	Procedimiento	Resultados	Conclusiones
Freeman et al, 2019.	Revisión narrativa sobre estudios en resultados de salud sobre tratamiento, prevención y etiología, nivel de evidencia 2c.	Revisar la evidencia para mantener a los profesionales con conocimientos actualizados sobre el cannabis medicinal y cannabinoides.	se obtuvieron un total de 2328 artículos y se incluyeron un total de 26 para esta revisión	Cannabis, cannabinoides, insomnio, despertar temprano, insomnio primario, insomnio secundario, insomnio crónico.	Las referencias recuperadas se evaluaron analizando abstract y posteriormente se seleccionaron artículos relevantes	Se obtuvieron un total de 2328 artículos.	Hay limitaciones en la evidencia actual que incluye múltiples sesgos, inadecuada aleatorización y cegamiento, así como tipo de derivado usado, se necesitan estudios clínicos más amplios que incluyan estudios de dosis-respuesta e interacciones con otros fármacos.
Brenden Tervo-Clemmens et al, 2023.	Estudio clínico no cegado valorando pronóstico e historia natural, nivel de evidencia : 1c.	Determinar la viabilidad y validez de programas intensivos de seguimiento para pacientes que iniciaban cannabis con motivos medicinales, con respecto al sueño,	181 adultos	Diario de uso de cannabis, estudio longitudinal, sueño, dolor, ansiedad, estudio clínico.	Como parte de un ensayo aleatorizado más amplio, los adultos (N = 181) que buscaban cannabis para el insomnio, el dolor, la ansiedad o los síntomas depresivos fueron aleatorizados para obtener	Mejoría en sueño, no en los demás parámetros.	El consumo de cannabis se asocia con mejoras el mismo día en la calidad del sueño auto informado, pero no con dolor o síntomas depresivos, aunque las mejoras en el sueño se produjeron

		ansiedad y dolor.			una tarjeta de cannabis medicinal inmediatamente o un control en lista de espera y completaron 12 semanas de encuestas diarias basadas en la web sobre el consumo de cannabis y el sueño, el dolor y los síntomas depresivos.		en el contexto de una mayor frecuencia de consumo de cannabis, lo que aumenta el riesgo de trastorno por consumo de cannabis.
Rainer Spanag et al, Ainhoa Bilbao, 2021	Revisión sistemática de estudios de cohortes con homogeneidad, nivel de evidencia : 2a.	Revisar la evidencia si los cannabinoides disminuyen apetito y sueño en pacientes con patología mental y valorar si hay diferencias entre THC (nabilona, dronabinol) vs CBD.	: 17 ECAs para sueño y 15 ECAs para apetito.	ECA, revisión sistemática, meta análisis, grado de evidencia, cannabis medicina, dolor crónico, enfermedad mental, sueño, apetito.	RS comparativa de nabilona, dronabinol y CBD. Buscamos en PubMed, Medline, Embase y PsycINFO. Para ensayos controlados aleatorios (ECA) y extrajo información sobre efectos secundarios adversos o informes de resultados con un impacto negativo sobre el sueño y el apetito. La evidencia de ECA se calculó como odds ratio (OR) mediante metaanálisis de efectos	THC no afecta sueño o apetito, hay evidencia moderada que CBD disminuye el apetito y no tiene efecto sobre el sueño.	Estudio sistemático comparativo o muestra que los cannabinoides aprobados pueden disminuir el apetito como efecto secundario negativo: un efecto que parece estar impulsado por el CBD. Los productos cannabinoides aprobados no afectan negativamente el sueño en pacientes somáticos y psiquiátricos.

					fijos.		
Bhagavan C et al, 2020.	Metaanálisis, nivel de evidencia : 1a	Revisión sistemática y metaanálisis para evaluar la eficacia de los cannabinoides en el tratamiento de trastorno de insomnio.	5 estudios, dos randomizados controlados y 3 no randomizados, con 219 sujetos.	THC, sueño, insomnio, tratamiento, cannabinoides, CBD, CBN.	Revisión sistemática de PubMed, Cochrane Library, MEDLINE y Cumulative Index to Nursing desde el inicio hasta el 5 de diciembre de 2019 para estudios de productos a base de cannabis para el tratamiento del trastorno de insomnio en adultos. El riesgo de sesgo se evaluó mediante la herramienta RoB 2 para ensayos controlados aleatorios (ECA) y la herramienta Riesgo de sesgo en estudios no aleatorios: de intervenciones (ROBINS-I).	Todos los estudios incluidos se evaluaron como de mala calidad, principalmente debido a tamaños de muestra pequeños, períodos de tratamiento cortos, significado clínico incierto y alto riesgo de sesgo.	Pocos estudios han examinado la eficacia de los cannabinoides en el tratamiento del trastorno de insomnio. A pesar de algunas posibles señales de eficacia, la heterogeneidad de los participantes, las intervenciones, los resultados y resultados de eficacia, y el alto riesgo de sesgo entre los ensayos incluidos no informa de manera confiable la práctica basada en la evidencia.
Nicholson AN et al, 2020.	Estudio de cohorte doble ciego con placebo, con intervalo de confianza	Valorar los efectos de los extractos de cannabis sobre el sueño nocturno, rendimiento matutino,	8 sujetos sanos (4 hombres y 4 mujeres)	CBD, THC, sueño, insomnio, memoria, alerta.	Los 4 tratamientos fueron placebo, 15 mg THC, 5 mg de THC combinados con 5 mg de CBD, y 15 mg de THC	No hubo efectos de 15 mg de THC en sueño nocturno. Con la administración concomitante	Parecería que los cannabinoides, THC y CBD, cuando se administran en las dosis y combinaciones

	estrecho, nivel de evidencia 1b.	memoria y somnolencia.			combinados con 15 mg de CBD, se administró mediante pulverización bucal durante un período de 30 minutos a partir de las 22:00 horas. El electroencefalograma se registró durante el período de sueño (de 11 p. m. a 7 a.m.). Rendimiento, latencia del sueño y evaluaciones subjetivas de la somnolencia y el estado de ánimo se midieron a partir de las 8:30 a.m.	e de medicamentos (5 mg de THC y 5 mg de CBD a 15 mg de THC y 15 mg de CBD) hubo una disminución en la etapa 3 del sueño, y con la combinación de dosis más alta, la vigilia aumentó. Al día siguiente, con 15 mg de THC, la memoria se vio afectada, la latencia del sueño se redujo y los sujetos informaron aumento de la somnolencia y cambios de humor.	nes utilizadas en el presente estudio, es poco probable que tengan efectos clínicos adversos sobre dormir. El THC parece ser un compuesto sedante, mientras que el CBD parece tener algunas propiedades de alerta.
Michael Farrell et al, 2014.	Revisión narrativa sobre análisis de decisión, nivel de evidencia 2c.	Necesidad de actualización de los médicos de atención primaria en conocimientos para prescripción de cannabis medicinal.	NA	Prescripción de cannabis, cannabinoides, médicos, medicina basada en la evidencia, dolor crónico no oncológico, dolor neuropático.	Buscamos en el Registro Central Cochrane de Ensayos Controlados (CENTRAL), Medline y Embase sin restricción de idioma para estudios publicados desde el 1 de enero de 2008 al 3 de octubre de 2013. Se incluyeron	Aborda la necesidad de basarse en la evidencia para la prescripción de cannabis y derivados sintéticos en primer nivel de atención en Australia.	Ayudar a los pacientes que desean utilizar cannabis para aliviar los síntomas y vivir de la manera más cómoda y más productiva posible es un objetivo importante y valioso de tratamiento paliativo y

					ensayos para para las cuales los cannabinoides han recibido regulación y aprobación en uno o más países.		rehabilitado r.
Anastasia S. Suraev et al, 2020.	Revisión sistemática de EC controlados con asignación aleatoria, nivel de evidencia 1a.	Analizar la evidencia científica actual para el tratamiento de los trastornos del sueño con cannabis o cannabinoides.	14 estudios preclínicos y 12 estudios clínicos.	Trastornos del sueño, insomnio, apnea obstructiva del sueño, cannabinoides, THC, cannabidiol.	La RS actual evaluó la base de evidencia disponible utilizando las bases de datos PubMed, Scopus, Web of Science, Embase, CINAHL y PsycInfo. Un total de 14 estudios preclínicos y 12 estudios clínicos cumplieron los criterios de inclusión.	No hay pruebas suficientes para respaldar el uso clínico habitual de terapias con cannabinoides para el tratamiento de cualquier trastorno del sueño dada la falta de investigaciones publicadas	Existe una clara necesidad de realizar más investigaciones sobre la seguridad y eficacia de las terapias con cannabinoides para el tratamiento de los trastornos del sueño utilizando cantidades más grandes, ensayos rigurosamente controlados y a más largo plazo.
L. NAVARRO et al, 2005.	Estudio pre clínico de laboratorio con ratas con intervalo de confianza estrecho, nivel de evidencia 1b.	Analizar efecto en sueño rem de "SR141716 A" (cannabinoides sintético) en dos grupos de ratas, uno con privación del sueño y otro sin esta.	24 ratas de laboratorio.	receptor cannabinoides, CB1, privación de sueño, lípidos, derivados del ácido araquidónico.	Se implantó bajo anestesia 3 electrodos en el hueso frontal y dos en el parietal, la caja donde se mantenía las ratas tenía 1 cm de agua, por lo que cuando entraban en sueño REM (atonía muscular) se	SR141716A no tuvo efecto en el grupo sin privación de sueño, sin embargo, la misma dosis inhibió la fase REM de rebote en grupo con privación del sueño.	Nuestros resultados indican que el sistema endocannabinoide está involucrado en la regulación del rebote REMS, apoyando aún más la idea de que los endocannabinoides

					activaba una corriente eléctrica vía electrodos y la rata se despertaba (mecanismo florero) para valorar privación del sueño REM.		como la anandamida pueden estar modulando la fase REM del sueño.
Yi-Tse Hsiao et al, 2012.	Estudio pre clínico de laboratorio con ratas con intervalo de confianza estrecho, nivel de evidencia 1b.	Valorar el efecto del CBD intracerebral en la fase Rem del sueño en ratas de laboratorio con ansiedad	Ratas de laboratorio.	Ansiedad, amígdala, campo abierto, laberinto, CBD, sueño.	Inducir estrés mantenido en grupos de ratas, con posterior inyección de CBD en amígdala para valorar efectos en ansiedad y sueño REM (medidos con electrodos quirúrgicamente a nivel del lóbulo frontal cerebral.	El CBD bloquea eficazmente la supresión del sueño REM inducida por la ansiedad, pero tuvo poco efecto sobre la alteración del sueño no REM.	En conclusión, el CBD puede bloquear el sueño REM inducido por la ansiedad alteración a través de su efecto ansiolítico, más que a través de la regulación del sueño per se.
Nidia M. Reyes Prieto et al, 2012.	Estudio pre clínico de laboratorio con ratas, nivel de evidencia 1b.	Investigar el efecto del estrés por separación materna en ratas y el efecto que tiene la oleamina y un bloqueador del receptor de endocanna binoides sobre el ciclo sueño vigilia.	Grupos de ratas "wistar".	Insomnio, sueño, endocannabinoides, receptor CB1, estrés, separación materna.	Las ratas eran separadas de sus madres por períodos de 3 h diarios, desde el día posnatal (PND) 2 hasta el PND 16. Una vez que ganaron 250 g de peso corporal (ratas adultas), se les implantaron electrodos para registrar el ciclo de	La separación materna induce disminución del sueño REM, la oleamina regula el ciclo sueño vigilia y el bloqueador del receptor CB1R inhibe este proceso.	Oleamina y la expresión del receptor CB1R (endocanna binoides) regulan ciclo sueño vigilia inducido por estrés de la separación materna.

					sueño-vigilia. las ratas fueron asignadas en los siguientes grupos: vehículo, oleamina(agonista CB1R) y oleamina con AM251(antagonista CB1R).		
Marcel Pérez-Morales et al, 2014.	Estudio pre clínico de laboratorio con ratas con intervalo de confianza estrecho, nivel de evidencia 1b.	Estudio complementario a bibliografía anterior, donde se valora el efecto del 2-araquidonoilglicerol en ratas con separación materna comparadas con aquellas no separadas.	Grupos de ratas "wistar".	2-araquidonoilglicerol, endocannabinoides, hipotálamo lateral, separación materna, sueño.	Se separó a crías de ratas de 15 a 18 hrs por día desde el 2do día de nacimiento, mientras que el grupo de control de crías se mantuvo con sus madres, posteriormente se procedió a la infusión de 2-araquidonoilglicerol en ambos grupos para valorar posteriormente con grabaciones del ciclo sueño vigilia.	La infusión del 2-araquidonoilglicerol en ratas con separación materna restaura el ciclo sueño vigilia (disminuye despertar, aumenta sueño REM y no REM) mientras que no lo afecta en ratas que no han sufrido separación materna.	Creemos que el 2-araquidonoilglicerol despolariza y reduce la actividad de las neuronas OX (orexinas) disminuyendo así el despertar, el estrés o ambos, lo que resulta en una mejora del sueño.
Aleksandra Kwasnik et al, 2020.	Revisión narrativa sobre pronóstico e historia natural, nivel de evidencia 2c.	Revisión narrativa sobre pronóstico e historia natural, nivel de evidencia 2c.	Resume la investigación y evaluación de la relación entre los cannabinoides y el sueño publicado hasta el año	Cannabinoides, cannabis, marihuana medicinal, Dormir, Insomnio.	Esta revisión resume la investigación de la relación entre los cannabinoides y el sueño publicado después de 2016 hasta 2020.	Se encontró una discrepancia significativa entre la investigación en ciencias básicas al examinar la farmacología de los cannabinoides y el aspecto de la	En espera de ensayos controlados, los médicos deberían familiarizarse cada vez más con las sustancias utilizadas sin perder de vista las

			2020.			experiencia del paciente.	variables incluido el tipo de cannabinoid e, la dosis y el sistema de administraci3n.
Ware MA et al, 2010.	Estudio randomizado a doble ciego, con control cruzado e intervalo de confianza estrecho, nivel de evidencia 1b.	Evaluar eficacia y seguridad de la nabilona en pacientes con fibromialgia y trastornos del suefio.	29 sujetos con diagn3stico de fibromialgia, grupo de control con amitriptilina.	Insomnio, fibromialgia, dolor, efectos adversos, amitriptilina, nabilona, cannabinoid e sint3tico.	Realizamos un estudio de equivalencia, aleatorizado, doble ciego y con control activo, ensayo cruzado para comparar nabilona (0,5 a 1,0 mg antes de acostarse) con amitriptilina.	Nabilona y amitriptilina mejoraron el suefio, sin embargo, la primera fue superior, no hubo efectos en humor o dolor.	Nabilona es efectiva en mejorar el insomnio en pacientes con fibromialgia, una dosis pequena hora suefio puede ser considerada una alternativa a la amitriptilina.
Scott Shannon et al, 2019.	Estudio de cohorte con seguimiento inferior al 80%, nivel de evidencia 2b.	Determinar si el CBD ayuda a mejorar el suefio y/o ansiedad en una poblaci3n cl3nica.	72 pacientes de cl3nica psiqui3trica, ansiedad =47, insomnio =25.	Ansiedad, insomnio, CBD, suefio.	Una gran serie de casos retrospectivos en una cl3nica psiqui3trica que implica la aplicaci3n cl3nica del CBD para la ansiedad y los trastornos del suefio como complemento al tratamiento habitual. El cuadro retrospectivo La revisi3n incluy3 documentaci3n mensual de ansiedad y	79.2% de los pacientes con ansiedad mejoraron s3ntomas y se mantuvieron estables, 66% de los pacientes con insomnio mejoraron, pero fluctuaron con el tiempo.	Cannabidiol puede tener un efecto beneficioso en pacientes con trastorno de ansiedad.

					sueño.		
Alex Capano et al, 2019.	Estudio de cohorte con seguimiento inferior al 80 %, nivel de evidencia 2b.	Investigar el impacto del cannabidiol (CBD) en el uso de opioides y indicadores de calidad de vida entre pacientes con dolor crónico.	97 pacientes de clínica del dolor, usuarios crónicos de opioides.	Dolor, opioide, dolor crónico, CBD, calidad de vida.	La inclusión primaria Los criterios incluyeron pacientes entre 30 y 65 años con dolor crónico que habían estado tomando opioides durante al menos 1 año. Los datos se recopilaron en tres momentos diferentes: al inicio, a las 4 y 8 semanas. La mejora se evaluó mediante cuatro índices: índice de discapacidad por dolor (PDI-4); Dormir en Pittsburgh.	53% de los pacientes redujeron o eliminaron el uso de opioides en las 8 semanas que duró el estudio y 94% indicaron mejoría de la calidad de vida.	El CBD podría reducir significativamente el consumo de opioides y mejorar el dolor crónico y la calidad del sueño entre los pacientes que actualmente usan opioides para el tratamiento del dolor.
Pablo Roitman et al, 2014.	Estudio de cohorte con seguimiento inferior al 80 %, nivel de evidencia 2b.	Evaluar la tolerancia y seguridad de añadir THC oral a pacientes con trastorno de estrés postraumático.	10 pacientes con diagnóstico de trastorno de estrés postraumático.	THC, extracto oral, estrés post traumático, marihuana.	Diez pacientes ambulatorios con trastorno de estrés postraumático o crónico, en situación estable medicamento, recibió 5 mg de D9-THC dos veces al día como complemento tratamiento.	Hubo efectos adversos leves en tres pacientes, ninguno de los cuales condujo a la interrupción del tratamiento. La intervención provocó una mejora estadísticamente significativa. en la	THC oral, fue seguro y bien tolerado por los pacientes con trastorno de estrés postraumático.

						gravedad global de los síntomas, la calidad del sueño, la frecuencia de pesadillas y síntomas de hiperactivación del trastorno de estrés postraumático.	
Orrin Devinsky et al, 2020.	Meta análisis de estudios clínicos controlados con homogeneidad, nivel de evidencia 1a.	Valorar La eficacia del cannabidiol (CBD) con y sin clobazam concomitante (CLB) en estudios clínicos randomizados.	4 estudios randomizados controlados, dos en síndrome de Lennox-Gastaut y dos en síndrome de Dravet.	Cannabidiol, Clobazam, Síndrome de Dravet, Interacción farmacológica, Epilepsia, síndrome de Lennox-Gastaut, convulsiones.	Cada ensayo de CBD (Epidiolex® en los EE. UU.; Epidyolex® en la UE; 10 y 20 mg/kg/día) se evaluó mediante el uso de CLB. La proporción de tratamiento se analizó utilizando regresión binomial negativa para cambios en la frecuencia de las convulsiones y regresión logística para la tasa de respuesta del 50%, donde el análisis principal combinó ambas indicaciones y dosis de CBD en un metaanálisis	El metaanálisis favoreció el CBD vs placebo sin importar el uso de clobazam.	El CBD es eficaz con y sin CLB, pero no excluye la posibilidad de un efecto sinérgico asociado con la combinación de agentes. El perfil de seguridad y tolerabilidad del CBD sin CLB muestra una tasa más baja de efectos adversos que con clobazam.

					estratificado.		
Zalai D et al, 2015.	Estudio randomizado, a doble ciego y con control cruzado con intervalo de confianza estrecho, nivel de evidencia 1b.	Obtener información objetiva sobre los efectos de la nabilona sobre el sueño, la somnolencia y el estado de alerta utilizando medidas estándar.	11 sujetos con insomnio y dolor crónico. Valorados con polisomnografía basal, a las 4 y 8 semanas.	Insomnio, dolor crónico, nabilona, polisomnografía, escala del dolor.	Once pacientes con dolor crónico e insomnio participaron en este estudio piloto, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. Los participantes recibieron placebo y nabilona (cada uno durante 4 semanas) en un patrón cruzado. La polisomnografía nocturna midió los parámetros del sueño. Las pruebas múltiples de latencia del sueño y las pruebas de mantenimiento de la vigilia proporcionaron una evaluación objetiva de la somnolencia y el estado de alerta en cada momento.	La eficiencia del sueño y el tiempo total de sueño aumentaron (3,8% y 5,5%) y el índice de excitación disminuyó (24,3%) durante el tratamiento (no significativo).	Los resultados sugieren que la nabilona puede no ser eficaz para mejorar objetivamente el sueño en pacientes con dolor crónico.
Jennifer H. Walsh 1 et al, 2021.	Estudio randomizado, a doble ciego y con control	Valorar eficacia y seguridad de cannabinoide sintético sublingual	24 pacientes adultos.	ZTL-101, estudio preclínico, insomnio crónico, actigrafía.	Los criterios de valoración coprimarios del estudio fueron la seguridad del medicamento	No se reportaron efectos adversos serios, mejoría importante	Dos semanas de administración sublingual nocturna de un extracto

	<p>cruzado con intervalo de confianza estrecho, nivel de evidencia 1b.</p>	<p>(ZTL-101) en el tratamiento de pacientes con insomnio crónico.</p>			<p>o según la notificación de eventos adversos y los síntomas globales de insomnio. Los criterios de valoración secundarios incluyeron: mediciones auto informadas, derivadas de actigrafía y polisomnografía de la latencia de inicio del sueño, despertar después inicio del sueño, tiempo total de sueño, eficiencia del sueño; y evaluaciones auto informadas de la calidad del sueño (sSQ) y sensación de descanso al despertar.</p>	<p>en escala ISI de insomnio a las dos semanas de seguimiento, disminución de la latencia de inicio del sueño, disminución de despertares al dormir (valorados con actigrafía).</p>	<p>de cannabinoid e (ZTL-101) se tolera bien y mejora los síntomas del insomnio en personas con insomnio crónico.</p>
<p>Mary Beth Miller et al, 2022.</p>	<p>Estudio randomizado, a doble ciego y con control cruzado con intervalo de confianza estrecho, nivel de evidencia 1b.</p>	<p>Valorar el tratamiento cognitivo conductual en pacientes consumidores importantes de alcohol y/o consumidores de cannabis.</p>	<p>56 sujetos con criterios de insomnio crónicos, bebedor es importantes de alcohol. divididos en dos grupos, 28 con tratamie</p>	<p>Alcohol, insomnio, tratamiento, cannabis, dormir.</p>	<p>Adultos jóvenes (de 18 a 30 años) que informaron haber bebido en exceso durante el último mes (4/5+ tragos para mujeres/hombres) y cumplieron con los criterios de diagnóstico</p>	<p>El tratamiento cognitivo conductual se asoció con reducción importante de los síntomas de insomnio en ptes con gran consumo de alcohol, sin importar si usaban o no cannabis.</p>	<p>El estudio sugiere que el uso de sustancias activas durante el tratamiento puede no afectar negativamente a la terapia cognitivo-conductual para los resultados del</p>

			nto cognitivo conductu al y 28 con higiene del sueño.		de insomnio. El trastorno se aleatorizó a grupos de TCC-I (n = 28) o de higiene del sueño (n = 28). Los efectos de la interacción se probaron utilizando modelos multinivel. Los resultados incluyeron insomnio, gravedad, eficiencia del sueño evaluada por actigrafía, calidad del sueño evaluada por diario, cantidad de bebida y consecuencias relacionadas con el alcohol.		insomnio.
Gilman JM et al, 2022.	Estudio clínico aleatorizado con intervalo de confianza estrecho, nivel de evidencia 1b.	Examinar los riesgos y beneficios de obtener una tarjeta de mariguana para adultos que buscan esta sustancia como tratamiento para dolor, insomnio, ansiedad y depresión.	186 participantes. 105 con adquisición inmediata de la tarjeta para cannabis y 81 donde se le demora 12 semanas, sin embargo, ambos grupos	Mariguana medicinal, insomnio, depresión, ansiedad.	105 participantes con adquisición inmediata de la tarjeta para cannabis y 81 donde se le demora 12 semanas, sin embargo, ambos grupos podían elegir y acceder a cannabis y sus productos derivados del dispensario	Se documentó leve mejoría del insomnio, sin cambios en dolor, ansiedad y depresión.	La adquisición de una tarjeta médica de mariguana se asoció con 2.9 más posibilidades de desarrollar trastorno por consumo de esta sustancia en tan poco tiempo como 12 semanas y se observó

			podían elegir y acceder a sus productos o derivados de cannabis elegidos.		elegido. Se valoraron como objetivos primarios los síntomas depresivos y de ansiedad, así como intensidad del dolor e insomnio.		que los usuarios seguían consumiendo o a pesar de las consecuencias físicas o psicológicas.
Nirushi Kuhathasan et al, 2022.	Estudio de cohorte retrospectivo sobre pronósticos e historia natural, nivel de evidencia 2b	Desarrollar una mejor comprensión de los distintos perfiles de consumo de cannabis para el tratamiento del insomnio.	677 sujetos con insomnio, divididos en grupo según comorbilidad, 100 insomnio + depresión, 463 con insomnio + ansiedad y 114 con insomnio y ansiedad + depresión.	Cannabis medicinal, insomnio, depresión, ansiedad, evaluación de síntomas.	Los datos se recopilaron utilizando la aplicación de seguimiento de cannabis medicinal, Strainprint®, que permite a los usuarios monitorear y realizar un seguimiento del consumo de cannabis con fines terapéuticos.	En general, se percibió que el cannabis era eficaz en todos los grupos, independientemente de la edad y el sexo. Las flores secas y la forma en aceite fueron las más usadas y percibidas como más eficaces.	Las personas con depresión, ansiedad y ambas afecciones que consumen cannabis para el insomnio reportaron mejoras significativas en la gravedad de los síntomas después del consumo de cannabis.
Robert Kaufmann, 2021.	Estudio de cohorte retrospectivo observacional sobre consumo de CBN hidrosoluble	Encuestar personas con insomnio que estaban tomando un producto de cannabinoide soluble en agua (CBN) tratado mediante nanotecnología durante al menos 7 días.	60 sujetos.	CBN, cannabinoide, sueño, insomnio, nanotecnología.	Las personas que tomaron este producto completaron una encuesta de autoevaluación antes de y después de tomar este producto durante al menos 7 días. Los datos fueron analizados	Post tratamiento se documentó lo siguiente: dormir menos de 7 hrs de 42% a 13%, dificultad para mantener el sueño de 42% a 2%, despertar temprano de 42% a 13%.	Este producto de CBN nanotratado indujo rápidamente el sueño, aumentando el tiempo y la calidad del sueño en la mayoría de las personas que padecen insomnio.

					para detectar cambios en la tasa y gravedad del insomnio.		
Kolla et al, 2022.	Revisión sistemática de estudios clínicos con asignación aleatoria, nivel de evidencia 1a.	Revisión exhaustiva que evalúa la literatura sobre el uso de cannabis y derivados para dormir, incluida una descripción general del cannabis y compuestos psicoactivos relacionados, el estado actual de la ley como se refiere a la prescripción y el uso de estas sustancias, y a los posibles efectos secundarios e interacciones medicamentosas.	20 estudios aleatorizados y no aleatorizados,	Eficacia y seguridad, cannabis, insomnio, sueño REM, tratamiento.	Para esta revisión narrativa integral de la literatura, se realizó una búsqueda en Ovid Medline, Embase y Scopus desde el 1 de enero de 1960 al 1 de julio de 2021 para todos los artículos en inglés de cualquier estudio o diseño. Los autores BK revisaron un total de 818 resúmenes y MPM.	No pueden establecerse con certeza los beneficios de la utilización de cannabis.	Se requieren investigaciones adicionales que examinen el impacto diferencial de los diversos tipos de cannabinoides que se encuentran disponibles actualmente sobre cada uno de estos trastornos del sueño.
Velzeboer et al, 2022.	Revisión sistemática de estudios clínicos con asignación aleatoria, nivel de evidencia 1a.	Examinar los efectos del cannabis en el sueño y guiar a los prescriptores de cannabis en sus recomendaciones a los pacientes, centrándose específicamente	31 estudios aleatorizados y no aleatorizados	eficacia, seguridad y dosificación.	Se realizaron búsquedas en EMBASE, Medline y Web of Science e identificamos 4550 estudios para detección. 578 estudios se seleccionaron para la revisión del texto	Se observaron mejoras en el sueño en 7 de 19 estudios aleatorios y en 7 de 12 ensayos no controlados. No hubo diferencias significativas entre los efectos del tetrahidroca	La evidencia de alta calidad que respalda el consumo de cannabis para dormir sigue siendo limitada. Hay mucha heterogeneidad en los tipos de cannabis, las dosis, el momento

		ente en la dosificación .			completo y se incluyeron 31 para el análisis. Los resultados del estudio se consideraron positivos sobre mejoras en la arquitectura del sueño o la calidad subjetiva del sueño. El sesgo en los ensayos controlados aleatorios se evaluó mediante herramienta riesgo de sesgo de Cochrane.	nnabinol y el cannabidiol. El cannabis se mostró más prometedor para mejorar el sueño en pacientes con trastornos relacionados con el dolor, en comparación con aquellos con trastornos neurológicos , psiquiátricos o del sueño. No mostró efectos significativos sobre el sueño de los participantes sanos.	de la administración y las medidas de resultados del sueño limitan la capacidad de hacer recomendaciones de dosificación específicas.
Solmi M et al, 2023.	Metaanálisis de efectos aleatorios. 2a.	Evaluar sistemáticamente la credibilidad y la certeza de Asociaciones entre cannabis, cannabinoides y medicamentos a base de cannabis y la salud humana, desde estudios observacionales y controlados aleatorios ensayos (ECA).	101 metaanálisis, 50 de ECA y 51 de estudios observacionales.	Eficacia y seguridad.	Metaanálisis de efectos aleatorios.	Los medicamentos a base de Cannabis aumentaron los eventos adversos relacionados con el sistema nervioso, efectos psicológicos y visión. En la mejoría del dolor y las náuseas y vómitos, presentó como adversos el aumento de los síntomas psiquiátricos , gastrointesti	Evitar el uso del cannabis durante la adolescencia y principios de la edad adulta, en personas propensas o con trastornos de salud mental, durante el embarazo y antes y durante la conducción. El cannabidiol es eficaz en personas con epilepsia. Los

					<p>nales, y somnolencia , entre otros. El Cannabidiol redujo las convulsiones , pero tuvo aumento de la incidencia de infecciones pulmonares, eventos adversos gastrointestinales y somnolencia . Para el dolor crónico, los medicamentos a base de Cannabis o Cannabinoides redujeron el dolor en un 30%, pero incrementaron las manifestaciones de estrés. En la población general, el Cannabis empeora los síntomas psicóticos positivos. En personas sanas, los Cannabinoides provocaron lo que se clasificó como "sensación desagradable". Las medicinas basadas en Cannabis y Cannabinoides</p>	<p>medicamentos a base de cannabis son eficaces en personas con esclerosis múltiple, dolor crónico, enfermedad inflamatoria intestinal y en medicina paliativa, pero no sin eventos adversos.</p>
--	--	--	--	--	---	---

						demonstraron baja tolerabilidad .	
--	--	--	--	--	--	--	--

## 9.2. Carta de aprobación filológica



### CARTA DE REVISIÓN FILOLÓGICA

San José, 2 de mayo de 2024

#### **Posgrado de Medicina Familiar y Comunitaria Universidad de Costa Rica**

Estimadas personas:

Por medio de la presente hago constar que, en mi calidad de filóloga, graduada de la Universidad de Costa Rica, miembro de la Asociación Costarricense de Filólogos, con el número de asociada 0101, Tannya de los Ángeles Soto Hernández, cédula 1-13160355, he revisado el trabajo final de graduación para optar por el título de Médico Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria denominado: *"Análisis basado en la evidencia científica del uso del cannabis medicinal y/o sus derivados sintéticos para el manejo del insomnio en pacientes adultos en el primer nivel de atención"*, realizado por Alfredo Pérez Morales, cédula 801200254.

Sin más por el momento,

TANYA DE LOS ANGELES SOTO HERNANDEZ (FIRMA)  
PERSONA FISICA, CPF-01-1316-0355.  
Fecha declarada: 02/05/2024 04:04:03 PM  
Razón: Secretaria General

Tannya Soto Hernández  
Filóloga  
Nº de Asociada: 0101 84567837





### 9.3. Carta de aprobación del tutor y asesores del trabajo final de graduación

Fecha: 22 abril de 2024

Dirigido a:

Universidad de Costa Rica.

Estimados:

- Miembros del Sistema de Estudios de Postgrado de la Universidad de Costa Rica.
- Miembros del Comité director de la Especialidad de Medicina Familiar y Comunitaria.
- Autoridades respectivas y colaboradores del postgrado de la Universidad de Costa Rica.

Asunto: Aprobación de Trabajo Final de Graduación.

Saludos cordiales.

La presente carta es para certificar que hemos guiado, revisado y aprobado el trabajo final de graduación titulado "*Análisis basado en la evidencia científica del uso del cannabis medicinal y / o sus derivados sintéticos para el manejo del insomnio en pacientes adultos en el primer nivel de atención*", realizado por el residente de la Especialidad de Medicina Familiar y Comunitaria: Dr. Alfredo Pérez Morales cedula: 801200254, residente de IV Año, Universidad de Costa Rica, con el objetivo de optar por el título de Médico Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.

El trabajo se adhiere y cumple con los requisitos solicitados por el postgrado respectivo y la Universidad de Costa Rica.

La calificación obtenida es:  Detallada en la siguiente rúbrica adjunta a este documento:

Rubricas para revisión de trabajos versión escrita (80%)

26 de abril de 2024

**Rúbrica para un trabajo final de graduación de revisión bibliográfica**

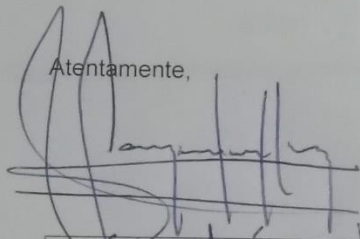
Rubro	%	Puntuación			Puntuación obtenida	% obtenido
		8-10	6-7	1-5		
Organización del trabajo	10	Se siguió el orden establecido en el documento: Formato del Trabajo final de graduación	Se siguió el orden establecido en el documento: Formato del Trabajo final de graduación, sin embargo, se omitió algún aspecto	No se siguió el orden establecido en el documento: Formato del Trabajo final de graduación	10	10
Redacción y ortografía	10	El trabajo está correctamente escrito, desde la morfosintaxis, la ortografía y los signos de puntuación	El trabajo está escrito bien, sin embargo, presenta algún error gramatical u ortográfico	El trabajo presenta deficiencias en la escritura, en aspectos morfosintácticos, ortográficos y/o de puntuación	10	10
Fuentes de información y recursos bibliográficos	10	Se emplea la bibliografía acorde para el tema que se investiga, actualizada y confiable. Además de emplear correctamente la citación en formato APA	La bibliografía es de interés para la investigación realizada, sin embargo, no es la más actual	La bibliografía empleada no es la más actualizada en el tema de investigación. Además, no se empleó correctamente la citación en formato APA	10	10
Objetivos del trabajo	10	Los objetivos se adecúan y se desarrollan concreta y correctamente en el trabajo	Si bien los objetivos son claros y realistas el interés en el área MFYC	Los objetivos no se ajustan No se elaboraron en coherencia con el trabajo expuesto y no gozan de interés con el área de la MFYC	10	10
Marco Teórico	30	El marco teórico es exhaustivo y tiene una relación directa con el tema de estudio, cuenta con un abordaje y estructura idónea del tema tratado	El marco teórico es aceptable, pero no suficiente para identificar completamente el tema tratado	El marco teórico es incompleto, no mantiene un hilo conductor con el tema y no contiene los elementos necesarios en relación con el tema de estudio	10	30
Conclusiones	20	Los resultados responden al tema y los objetivos planteados, reflejan la búsqueda de esa	Los resultados muestran coherencia con el tema de investigación y los objetivos	Los resultados no responden a los objetivos planteados, no se	10	20

		articulación entre la comprensión de la teoría y su aporte en la MFYC	propuestos, pero carecen de la articulación de la teoría y su aporte en la MFYC	relaciona con la teoría y el aporte en la MFYC		
Apéndices y anexos	10	Los anexos y apéndices son pertinentes para el trabajo, además de citarlos dentro del trabajo para comprender su razón de estar presentes en el documento	Los anexos y apéndices son los adecuados para el trabajo, pero no los suficientes	Los anexos y apéndices No son los adecuados para el trabajo, además no los suficientes	10	10
Nota final						

Según lo anterior se solicita respetuosamente brindar espacio para la defensa del trabajo la fecha del viernes 17 de mayo de 2024.

Gracias por su colaboración.

Atentamente,



Dr. Siegrid Cover Vargas  
Cedula 1-0863-0319  
Especialista en Med. Familiar  
Universidad de Costa Rica.  
Tutor del trabajo final de graduación.

Dr.  
Especialista en  
Lector del trabajo final de graduación.

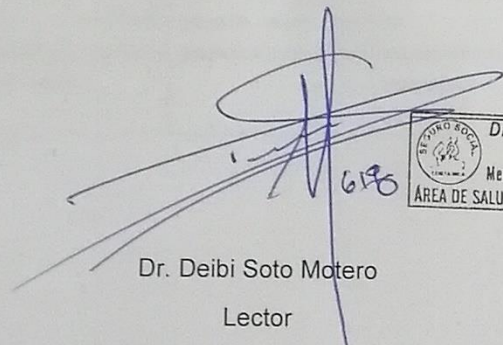
26 de abril de 2024

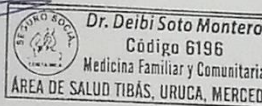
Universidad de Costa Rica,  
Sistema de Estudios de Postgrado  
Comité Director de la Especialidad de Medicina Familiar y Comunitaria.

**Asunto: Aprobación de Trabajo Final de Graduación.**

Por medio de la presente les saludo y les comunico que en mi función de lector de la tesis titulada "*Análisis basado en la evidencia científica del uso del cannabis medicinal y / o sus derivados sintéticos para el manejo del insomnio en pacientes adultos en el primer nivel de atención.*", realizado por la residente de la Especialidad de Medicina Familiar y Comunitaria Alfredo Pérez Morales, cédula: 801200254, he realizado la revisión y las recomendaciones necesarias, y el mismo se adhiere y cumple con los requisitos solicitados por SEP de la UCR para esta modalidad de trabajos de graduación de postgrado.

Sin otro particular, se despide,

  
6196

  
Dr. Deibi Soto Montero  
Código 6196  
Medicina Familiar y Comunitaria  
ÁREA DE SALUD TIBÁS, URUGA, MERCEO

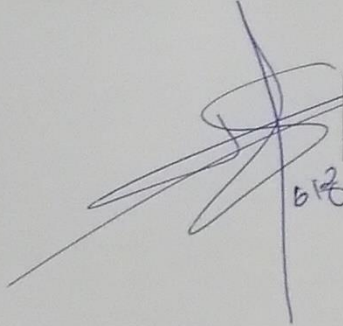
Dr. Deibi Soto Montero  
Lector  
Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria

Rúbrica para un trabajo final de graduación de revisión bibliográfica

Rubro	%	Puntuación			Puntuación obtenida	% obtenido
		8-10	6-7	1-5		
Organización del trabajo	10	Se siguió el orden establecido en el documento: Formato del Trabajo final de graduación	Se siguió el orden establecido en el documento: Formato del Trabajo final de graduación, sin embargo se omitió algún aspecto	No se siguió el orden establecido en el documento: Formato del Trabajo final de graduación	9	
Redacción y ortografía	10	El trabajo está correctamente escrito, desde la morfosintaxis, la ortografía y los signos de puntuación	El trabajo está escrito bien, sin embargo presenta algún error gramatical u ortográfico	El trabajo presenta deficiencias en la escritura, en aspectos morfosintácticos, ortográficos y/o de puntuación	9	

Fuentes de información y recursos bibliográficos	10	Se emplea la bibliografía acorde para el tema que se investiga, actualizada y confiable. Además de emplear correctamente la citación en formato APA	La bibliografía es de interés para la investigación realizada, sin embargo no es la más actual	La bibliografía empleada no es la más actualizada en el tema de investigación. Además no se empleó correctamente la citación en formato APA	10	
Objetivos del trabajo	10	Los objetivos se adecúan y se desarrollan concreta y correctamente en el trabajo	Si bien los objetivos son claros y realistas el interés en el área MFYC	Los objetivos no se ajustan No se elaboraron en coherencia con el trabajo expuesto y no gozan de interés con el área de la MFYC	10	
Marco Teórico	30	El marco teórico es exhaustivo y tiene una relación directa con el tema de estudio, cuenta con un abordaje y estructura idónea del tema tratado	El marco teórico es aceptable, pero no suficiente para identificar completamente el tema tratado	El marco teórico es incompleto, no mantiene un hilo conductor con el tema y no contiene los elementos necesarios en relación con el tema de estudio	30	

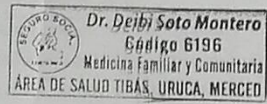
Conclusiones	20	Los resultados responden al tema y los objetivos planteados, reflejan la búsqueda de esa articulación entre la comprensión de la teoría y su aporte en la MFYC	Los resultados muestran coherencia con el tema de investigación y los objetivos propuestos, pero carecen de la articulación de la teoría y su aporte en la MFYC	Los resultados no responden a los objetivos planteados, no se relaciona con la teoría y el aporte en la MFYC	20
Apéndices y anexos	10	Los anexos y apéndices son pertinentes para el trabajo, además de citarlos dentro del trabajo para comprender su razón de estar presentes en el documento	Los anexos y apéndices son los adecuados para el trabajo, pero no los suficientes	Los anexos y apéndices No son los adecuados para el trabajo, además no los suficientes.	10
Nota final					98


  
**Dr. Deibi Soto Montero**  
 Código 6196  
 Medicina Familiar y Comunitaria  
 AREA DE SALUD TIBÁS, URUCA, MERCEO

Según lo anterior se solicita respetuosamente brindar espacio para la defensa del trabajo la fecha del viernes 26 de abril de 2024.

Gracias por su colaboración.

Atentamente,



Dr.  
Cedula  
Especialista en  
Universidad de Costa Rica.  
Tutor del trabajo final de graduación.

Dr.  
Especialista en  
Lector del trabajo final de graduación.