



## FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

# EL POTENCIAL USO TERAPÉUTICO DEL CANNABIDIOL EN LOS TRASTORNOS DEL SUEÑO

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Diciembre 2024

**Autor:** Omar Errami

**Modalidad:** Revisión bibliográfica

**Tutor/es:** Francisco Navarrete Rueda

## ÍNDICE:

<b>1. RESUMEN</b> .....	3
<b>2. INTRODUCCIÓN</b> .....	4
<b>2.1 Los trastornos del sueño</b> .....	4
2.1.1 Fisiopatología y clínica .....	5
2.1.2 Epidemiología.....	7
2.1.3 Abordaje terapéutico y sus limitaciones .....	8
<b>2.2 Implicación del sistema endocannabinoide en la regulación del sueño</b> .....	9
<b>2.3 Potencial terapéutico del cannabidiol (CBD) en trastornos del sueño</b> .....	10
<b>3.OBJETIVOS</b> .....	12
<b>3.1 Objetivo general:</b> .....	12
<b>3.2 Objetivos específicos:</b> .....	12
<b>4. MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	12
<b>5. RESULTADOS</b> .....	14
<b>5.1 Insomnio:</b> .....	14
<b>5.2 Narcolepsia:</b> .....	26
<b>5.3 Trastornos de la conducta del sueño en fase REM (RBD):</b> .....	29
<b>6. DISCUSIÓN</b> .....	33
<b>7. CONCLUSIONES</b> .....	36
<b>8. BIBLIOGRAFÍA</b> .....	37

## 1. RESUMEN

En los últimos años, la prevalencia de los trastornos del sueño ha aumentado, sobre todo en relación con factores como el estrés y la ansiedad, provocando que la investigación sobre posibles fármacos que puedan tratar dichos trastornos también haya aumentado. Tradicionalmente se han usado benzodiazepinas, así como antidepresivos o antipsicóticos, caracterizados en mayor o menor medida por efectos adversos peligrosos y un alto grado de dependencia. Por todo ello, recientemente se ha planteado el uso del cannabidiol (CBD), solo o combinado con otras sustancias como el  $\Delta$ -9-Tetrahidrocannabinol (THC), melatonina y terpenos para tratar diferentes tipos de trastornos del sueño.

El objetivo de esta revisión bibliográfica es recoger información de diversos estudios, tanto ensayos clínicos como serie de casos, para poder analizar los resultados de estos y posteriormente llegar a una conclusión acerca del potencial del CBD para su uso en los trastornos del sueño con la información y evidencia disponible hasta ahora. Principalmente el trabajo se ha centrado en 3 trastornos, el insomnio, la narcolepsia y los trastornos de la conducta del sueño en fase REM. Para poder obtener la información de los estudios se han usado los motores de búsqueda PubMed y Embase empleando como palabras clave "Trastorno del sueño-vigilia", "Cannabinoides", "Cannabidiol" y "Uso terapéutico", filtrando los resultados en base a los artículos que se centrasen en los trastornos mencionados anteriormente.

Los resultados fueron positivos observando una mejora en la calidad del sueño y un aumento de la duración de este. En la narcolepsia se observó una mejora en la somnolencia excesiva diurna, pero en los trastornos de la conducta del sueño en fase REM los resultados no fueron muy optimistas, considerando además que hay pocos estudios disponibles. Los ensayos requieren una población de estudio mayor y evaluar el consumo crónico del CBD. Por otro lado, los resultados más favorables se observaron con la combinación de CBD con THC y melatonina.

En conclusión, los resultados iniciales muestran un gran potencial respecto al uso del CBD en este tipo de trastornos, pero se requiere un mayor número de ensayos clínicos ya que los que hay actualmente son muy limitados.

## 2. INTRODUCCIÓN

### 2.1 Los trastornos del sueño

El sueño es un proceso fisiológico importante para el desarrollo cognitivo, la consolidación de la memoria y la eliminación de desechos metabólicos manteniendo así una buena calidad de vida.

El ciclo sueño-vigilia está compuesto por 3 etapas: la vigilia (aquí el paciente es consciente de su entorno), la fase de movimiento rápido de los ojos o REM (del inglés *Rapid Eye Movement*) y la fase No REM, subdividiéndose esta última en 3 etapas (N1, N2, N3) que van determinando la progresión en la profundidad del sueño, produciéndose una disminución progresiva del tono muscular, la presión arterial, la respiración y variaciones en los patrones de ondas cerebrales y movimientos oculares. La fase no REM es la que ocupa más tiempo durante el ciclo del sueño, un 75%, finalmente acabamos con una fase REM caracterizada por músculos atónicos, movimientos de los ojos y aumento de la actividad cerebral relacionada con los sueños. El ciclo dura entorno a 90 minutos y se producen de 4 a 6 ciclos durante el sueño.

Los trastornos del sueño hacen referencia a una serie de enfermedades que afectan a la arquitectura normal del ciclo del sueño, causando un grave daño a la calidad de vida de las personas por una alteración en la cantidad y/o calidad del sueño, y afectando al correcto funcionamiento físico, mental, social y emocional. Estos se caracterizan por dificultad para iniciar o continuar con el sueño (trastornos del insomnio), somnolencia excesiva (trastornos de hipersomnolencia), dándose el caso de la narcolepsia, trastornos respiratorios relacionados con el sueño, trastornos del ritmo circadiano del sueño-vigilia, trastornos del movimiento relacionados con el sueño o eventos fisiológicos o de conducta que generan problemas que ocurren mientras se duerme, durante el sueño o al despertar del sueño, los llamados trastornos de parasomnia<sup>(1)</sup>. En la **figura 1** se muestra la clasificación de los trastornos del sueño, incluyendo el insomnio, la narcolepsia y los trastornos de conducta del sueño en fase REM en los que se centra la atención en el presente trabajo.

INSOMNIO	TRASTORNO RESPIRATORIO	HIPERSOMNIAS CENTRALES
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Insomnio crónico</li> <li>• Insomnio de corta evolución</li> <li>• Otros insomnios</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Apneas obstructivas del sueño</li> <li>• Apneas centrales del sueño</li> <li>• Trastornos de hipoventilación</li> <li>• Hipoxemia del sueño</li> <li>• Síntomas aislados o variantes (Ronquido, Catatrenia)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Narcolepsia tipo 1</li> <li>• Narcolepsia tipo 2</li> <li>• Hipersomnia idiopática</li> <li>• Síndrome de Kleine-Levin</li> <li>• Síndrome de sueño insuficiente</li> <li>• Hipersomnias secundarias</li> <li>• Variantes: dormidor largo</li> </ul>
TRASTORNOS DEL RITMO SUEÑO-VIGILIA	PARASOMNIAS	MOVIMIENTOS ANORMALES
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fase de sueño retrasada</li> <li>• Fase de sueño avanzada</li> <li>• Fase de sueño irregular</li> <li>• Ritmo no de 24 horas</li> <li>• Trabajo en turnos</li> <li>• <i>Jet-lag</i></li> <li>• Otros trastornos del ritmo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No relacionados con REM</li> <li>• Relacionadas con REM</li> <li>• Otras parasomnias</li> <li>• Síntomas aislados o variantes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Piernas inquietas</li> <li>• Movimiento periódicos de los miembros</li> <li>• Calambres del sueño</li> <li>• Bruxismo</li> <li>• Movimientos rítmicos relacionados con el sueño</li> <li>• Mioclonías benignas del lactante</li> <li>• Mioclonías propioespinales</li> <li>• Otros</li> </ul>

**Figura 1: Clasificación de los trastornos del sueño según *International Classification of Sleep Disorders (ICSD 3)*. Imagen de elaboración propia con información obtenida de la *American Academy of Sleep Medicine (AASM)* <sup>(1)</sup>.  
Elaboración propia**

### 2.1.1 Fisiopatología y clínica

**Los trastornos del insomnio** son los trastornos del sueño más predominantes en los pacientes y se caracterizan por una alteración de mecanismos circadianos y homeostáticos generando un desequilibrio entre vigilia y sueño. Estos pueden ser agudos, intermitentes o crónicos y su origen puede ser primario o secundario, este último está relacionado con otra patología tanto física como mental o por el consumo de ciertos medicamentos.

Los factores que predisponen al insomnio son de carácter genético, se observa que los genes relacionados con el ciclo sueño-vigilia, regulación de la excitación

y el funcionamiento del cerebro están ampliamente relacionados con el sueño y también por la personalidad propia del individuo (estrés constante) generando un estado de hipervigilancia que conducirá al insomnio. Por otro lado, los factores precipitantes son los acontecimientos altamente estresantes y los factores perpetuantes son la conducta, los pensamientos y la forma de enfrentarse al problema del insomnio <sup>(2)</sup>. Respecto a los mecanismos moleculares, se conoce el desequilibrio que se produce en diversas sustancias relacionadas con la inducción o supresión del sueño o la vigilia (orexinas, catecolaminas, GABA, melatonina, prostaglandinas D2), pero los estudios actuales son pocos y limitados <sup>(3)</sup>.

Se entiende al insomnio como un estado de hiperactivación, aumentando la dificultad de conciliar el sueño. Los síntomas más comunes son los diurnos generando fatiga y somnolencia, incrementando notablemente el riesgo de que se produzcan accidentes laborales o de tráfico, disminución del rendimiento o cambios del estado anímico, entre otros, siendo estos los más comunes.

**Los trastornos de conducta del sueño en fase REM:** Se trata de una parasomnia que se caracteriza por una disfunción del tronco del encéfalo, provocando que no se inhiba la actividad motora durante el sueño y generando una representación de los sueños estando dormidos que da lugar a episodios violentos que pueden generar lesiones tanto a uno mismo como a otras personas. Está relacionado con enfermedades neurodegenerativas como el Parkinson o la demencia con cuerpos de Lewy, esta parasomnia puede ser desarrollada por consecuencia del consumo de antidepresivos y/o por padecer narcolepsia.

Se produce una inhibición de las neuronas de la médula haciendo que la excitación generada por los núcleos del puente de Varolio no se transmita a la médula, anulando así las proyecciones inhibitorias descendentes a las neuronas alfa motoras espinales, impidiendo la hiperpolarización y, por ende, la atonía muscular. En caso de que estuviese asociada a otra enfermedad neurodegenerativa se hablaría de sinucleinopatías. Clínicamente se observan movimientos bruscos de extremidades y tronco, y los pacientes que los padecen también presentan vocalizaciones <sup>(4)</sup>.

**Narcolepsia:** Es una enfermedad crónica que dificulta el mantener la vigilia y el sueño de manera continua debido a una alteración de los mecanismos que regulan el sueño, concretamente el sistema hipocretina/orexina y el sistema de activación reticular (SAR). Este fenómeno interfiere en la liberación de neurotransmisores que permiten el estado de vigilia, tal y como se daría en un estado normal, dando como resultado las transiciones rápidas entre sueño y vigilia características de la narcolepsia.

Existe la narcolepsia tipo 1, siendo esta la más relevante y caracterizándose por tener bajos niveles de hipocretina, cataplexia y sueño durante el día, mientras que el tipo 2 no desarrolla la cataplexia ni los bajos niveles de hipocretina, y su fisiopatología aún es bastante desconocida. Su origen es autoinmune ya que se degradan las células productoras de hipocretina y en su aparición también influye el factor genético. Los síntomas más comunes son somnolencia diurna, parálisis del sueño, sueño nocturno fragmentado, alucinaciones hipnagógicas y parálisis del sueño <sup>(5)</sup>.

### 2.1.2 Epidemiología

**Insomnio:** se estima que entre un 10% y un 15% de la población adulta padece insomnio crónico (más de 3 semanas), entre un 25-35% han sufrido insomnio transitorio (menos de 7 días) y que el 50% de los adultos han sufrido algún episodio de insomnio. Las mujeres, las personas mayores y personas con problemas socioeconómicos son más vulnerables a este trastorno <sup>(6)</sup>.

**Trastorno de conducta del sueño en fase REM:** la prevalencia se estima de un 8,7 cada 100.000 personas, es más prevalente en hombres que en mujeres y suele estar asociado a una enfermedad neurodegenerativa <sup>(4)</sup>.

**Narcolepsia:** tiene una aparición parecida en ambos sexos, se estima que entre 25-50 casos cada 100.000 personas, aunque debido a su variabilidad suele ser infradiagnosticada. Suele aparecer principalmente sobre los 15 y 36 años <sup>(5)</sup>.

### 2.1.3 Abordaje terapéutico y sus limitaciones

Aunque hay una amplia diversidad de trastorno del sueño suele haber una cierta similitud en la terapia, en el caso de las terapias no farmacológicas se usa la terapia cognitivo conductual para poder desarrollar mejores hábitos de sueño mejorando así la higiene del sueño mientras que entre los tratamientos farmacológicos se emplean las siguientes estrategias:

- 1) Benzodiacepinas y fármacos Z: las limitaciones que encontramos en este caso es la gran dependencia y tolerancia, estos fármacos no estarían recomendados en personas con un historial de abusos y dependencias, producen una disminución de tiempo en el sueño profundo, en concreto los fármacos Z pueden generar sonambulismo y alucinaciones.
- 2) Antihistamínicos H1: tienen un gran potencial en personas jóvenes, pero se genera rápidamente una tolerancia a estos, además, no existe suficiente información a nivel pediátrico y presentan efectos anticolinérgicos negativos.
- 3) Melatonina de liberación prolongada: este preparado imita la forma en la que se genera la melatonina fisiológicamente manteniendo los niveles adecuados de este durante toda la noche, es el más adecuado para personas mayores de 55 años donde se produce una disminución de melatonina debida a la edad.
- 4) Antidepresivos: algunos como la trazodona o mirtazapina tienen un balance beneficio riesgo positivo en pacientes con depresión que a su vez desarrollan insomnio secundario, ante este tipo de fármacos se desarrolla una tolerancia de forma rápida además de no ser los hipnóticos más adecuados ya que pueden llegar a reducir el periodo de sueño.
- 5) Antipsicóticos: en el caso de antipsicóticos como la quetiapina tiene diversos efectos adversos sobre todo en personas con sobrepeso ya que produce un aumento en el peso y de los triglicéridos. Junto con otros

antipsicóticos como la olanzapina o la trazodona no son adecuados en personas mayores <sup>(7)</sup>.

## **2.2 Implicación del sistema endocannabinoide en la regulación del sueño**

El sistema endocannabinoide (SEC) está ampliamente relacionado con la regulación de varios procesos fisiológicos como el apetito, el ánimo, la respuesta inmunitaria y el sueño. Este sistema está formado principalmente por dos receptores cannabinoides (rCB1 y rCB2), ligandos endógenos o endocannabinoides (anandamida y el 2-araquidonoilglicerol) y diversas enzimas de síntesis o metabolización de los endocannabinoides (la hidrolasa de amidas de ácidos grasos (FAAH) y la monoacilglicerol lipasa (MAGL)). En el caso de los endocannabinoides más destacados, la anandamida (AEA) y el 2-araquidonoilglicerol (2-AG), ambos modulan la señal sináptica de manera retrógrada, permitiendo al SEC modular la liberación de neurotransmisores y la plasticidad sináptica. Las concentraciones de AEA se encuentran elevadas durante la fase NO REM mientras que las de 2-AG se encuentran elevadas en la fase REM confirmando la implicación de estos en la inducción de cambios en los patrones de sueño.

La inhibición de enzimas que degradan la AEA y la 2-AG, es decir, la hidrolasa de amidas de ácidos grasos (FAAH) y la monoacilglicerol lipasa (MAGL), respectivamente, producen una acumulación de endocannabinoides, promoviendo el sueño y la continuidad de este, pudiendo ser alternativas a las dianas terapéuticas tradicionales para el tratamiento de los trastornos del sueño <sup>(8)</sup>. Los rCB1 se encuentran principalmente a nivel central en regiones relacionadas con la modulación del sueño como el hipotálamo. Cuando son activados pueden potenciar la señalización tanto GABAérgica, relacionada con la inducción del sueño, como glutamatérgica, relacionada con la vigilia, implicando así al SEC dentro del equilibrio sueño/vigilia. Por otra parte, los rCB2 se encuentran a nivel periférico, células inmunes y en el tejido cerebral, pero en menor medida que los rCB1 GABAérgica, teniendo una menor importancia en relación con la inducción y el mantenimiento del sueño.

El SEC también se relaciona con los procesos relacionados con la regulación de la arquitectura del sueño, observando que la activación del rCB1 se asocia a un aumento de las ondas lentas, un aumento de la fase NO REM y una disminución de la información sensorial de los estímulos externos. Por otro lado, se observa que el estrés produce una disminución de los niveles de endocannabinoides generando alteraciones en la arquitectura del sueño.

Por otro lado, la adenosina es una molécula que tiene una gran importancia en el ciclo sueño/vigilia, se produce por el consumo de ATP a nivel neuronal y actúa en los receptores de adenosina A<sub>1</sub>, A<sub>2A</sub>, A<sub>2B</sub>, A<sub>3</sub>. Al haber una prolongación de la vigilia por privación del sueño o cuando se genera un consumo excesivo de ATP se acumula la adenosina a nivel extracelular y al unirse a sus receptores purinérgicos A<sub>1</sub> y A<sub>2</sub> que se encuentran en diferentes regiones del encéfalo da lugar a una inducción del sueño, también se da el caso de un aumento de la densidad de receptores A<sub>1</sub> cuando hay una elevada privación del sueño. Cabe destacar que la activación del rCB1 modula la liberación de adenosina y la sensibilización de su receptor a esta <sup>(9)</sup>.

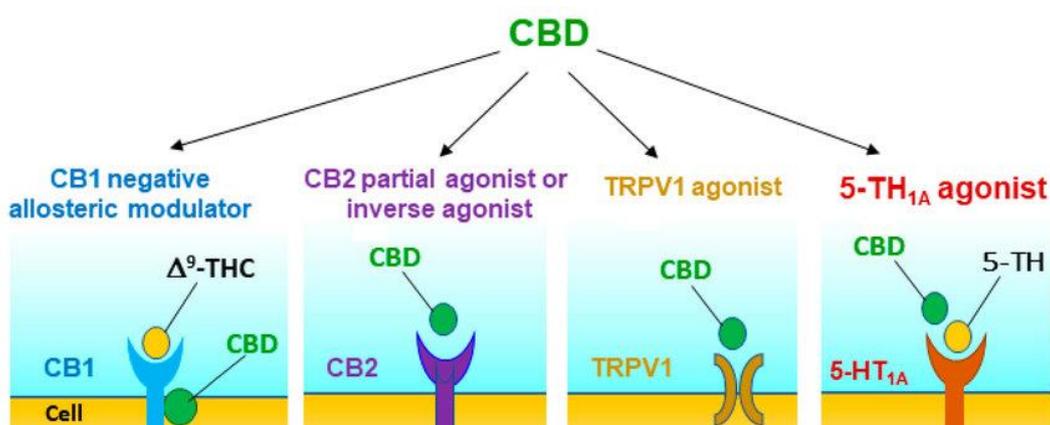
### **2.3 Potencial terapéutico del cannabidiol (CBD) en trastornos del sueño**

El CBD es un compuesto que se extrae de la planta del cannabis y posee diversos efectos a nivel fisiológico, mostrando potencial terapéutico para el tratamiento de diversas patologías debido a que actúa en más de 65 dianas moleculares. Entre estas se encuentran los receptores de potencial transitorio vaniloide (TRPV), receptores serotoninérgicos (5-HT<sub>1A</sub>) y receptores cannabinoides (Figura 2). La interacción del CBD con sus múltiples dianas de acción da lugar a diversos efectos beneficiosos: antiinflamatorios, anticonvulsivos, disminución de la frecuencia cardíaca, neuroprotección, antipsicóticos, inmunomoduladores, antidepresivos y reducción del estrés <sup>(10)</sup>. Asimismo, el CBD aumenta la concentración de la anandamida al inhibir su metabolismo inhibiendo la FAAH. El aumento de anandamida genera una regulación de la etapa N3 del ciclo del sueño y fomenta el aumento del sueño de ondas lentas. Por otro lado, el CBD actúa como modulador a nivel de los

receptores GABA<sub>A</sub> aumentando su actividad dando lugar a una mayor inducción del sueño <sup>(11)</sup>.

Respecto al tema principal de esta revisión, los trastornos del sueño, en numerosos estudios el CBD ha dado resultados positivos para mejorar el sueño mediante la reducción del estrés, ansiedad, dolor y la inflamación ya que estos síntomas están ampliamente relacionados con las causas de los trastornos del sueño y, por tanto, al eliminarlos o atenuarlos permiten una inducción más rápida del sueño y una mejor calidad del sueño. Además, este tipo de trastornos del sueño pueden tener un origen a nivel emocional y el CBD también sería útil en ese sentido ya que posee un reconocido efecto ansiolítico, así como también cierto efecto antidepresivo.

El CBD a largo plazo se podría utilizar para tratar los trastornos del sueño ya sea como medicamento principal o como coadyuvante ya que actúa en diversas áreas que dan origen a estos trastornos y en algunos receptores pudiendo modular a nivel fisiológico la arquitectura del sueño. Aunque actualmente no hay tanta evidencia científica y estudios controlados, en diversos artículos de carácter observacional se han obtenido resultados prometedores en comparación con los fármacos empleados habitualmente. Actualmente el único fármaco aprobado en España con una composición del 99% de CBD es el Epidyolex® para el síndrome de Lennox-Gastaut, el síndrome de Dravet y la esclerosis tuberosa en niños mayores de 2 años.



**Figura 1: Receptores con los que actúa el CBD para generar un efecto ansiolítico y antidepresivo adecuado para mejorar la calidad y duración del sueño <sup>(12)</sup>; THC:  $\Delta$ -9-Tetrahydrocannabinol; CBD: Cannabidiol; TRPV1: Receptores de potencial transitorio vaniloide; CB1 y 2: receptores cannabinoides tipo 1 y 2; 5HT: 5-Hidroxitriptamina. Imagen extraída de Galaj, Ewa et al 2020 <sup>(12)</sup>**

## 3.OBJETIVOS

### 3.1 Objetivo general:

- Revisión de la literatura sobre la eficacia y seguridad del CBD en el tratamiento de pacientes con trastornos del sueño, principalmente en el insomnio, los trastornos de conducta del sueño en fase REM y la narcolepsia.

### 3.2 Objetivos específicos:

- Explicar el efecto principal del CBD en la arquitectura del sueño.
- Exponer los resultados de diversos estudios acerca del potencial terapéutico del CBD en los trastornos del sueño.
- Determinar si es mejor el uso aislado de CBD o combinado con otros compuestos cannabinoides.
- Determinar las ventajas y desventajas respecto al resto de tratamientos actuales contra los trastornos del sueño.

## 4. MATERIAL Y MÉTODOS

Inicialmente hay que indicar que el estudio ha sido aprobado por la Oficina de Investigación Responsable de la Universidad Miguel Hernández de Elche con el COIR para TFGs con el código: **TFG.GFA.FNR.OE.240913**

Para el correcto desarrollo se ha usado la guía Prisma 2020 siguiendo las instrucciones de los diferentes ítems. Posteriormente se han formulado las preguntas “PIO”, teniendo población (P), intervención (I) y resultados (O). La (P) serían los pacientes que sufren trastornos del sueño, en este caso concreto destacaremos a los pacientes con insomnio, trastornos de conducta del sueño en fase REM y narcolepsia ya que son los trastornos del sueño con mayor

potencial o más información en la literatura para ser tratados con el CBD. Por otro lado, la (I) sería el uso del CBD y los (R) los efectos sobre la calidad del sueño.

Para poder obtener la información acerca del “potencial uso del CBD en trastornos del sueño” se usaron 2 bases de datos científicas: Medline, vía Pubmed, y Embase. Para poder realizar la búsqueda adecuadamente a partir de las palabras clave obtenemos los descriptores MeSH (*Medical subject Heading*) junto con los descriptores DeCS (Tabla 2).

Palabra clave	DeCS	MeSH
Trastorno del sueño	Trastorno del sueño-vigilia	Sleep Wake Disorders
Cannabinoides	Cannabinoides	Cannabinoides
Cannabidiol	Cannabidiol	Cannabidiol
Uso terapéutico	Uso terapéutico	Therapeutic Uses

Tabla 2: Palabras clave usadas para la búsqueda en Pubmed y Embase.

A continuación, se indican los criterios de selección que se han aplicado:

**Criterios de inclusión:**

- Artículos que se centran en el uso terapéutico del CBD solo o combinado con otros cannabinoides en el tratamiento de trastornos del sueño.
- Artículos en inglés o en español.

**Criterios de exclusión:**

- Artículos a los que no se pueda acceder al texto completo.
- Artículos que no se centren en los diferentes trastornos del sueño.

La **ecuación de búsqueda** que se ha usado para obtener los artículos más interesantes en esta revisión bibliográfica ha sido la siguiente:

- **Pubmed:** ("Cannabidiol/therapeutic use"[Majr]) OR "Cannabis"[Mesh] AND "Sleep Wake Disorders"[Mesh]

Se han usado los términos cannabis y cannabinoides aparte del cannabidiol (CBD) para obtener también artículos que no se enfoquen principalmente en el

CBD, sino también en otros cannabinoides y que dentro del estudio haya una comparación con el CBD.

- **Embase:**(cannabinoid:ti,ab,kw OR cannabis:ti,ab,kw OR cannabidiol:ab,ti,kw) AND 'sleep disorder':ti,ab,kw

### **DIAGRAMA DE FLUJO:**



Figura 3: diagrama de flujo tras aplicar los criterios de selección en la búsqueda de artículos. Imagen de elaboración propia.

## **5. RESULTADOS**

En este apartado se explicará la eficacia del uso del CBD, solo o combinado con otros cannabinoides como el THC, en el tratamiento de los trastornos del sueño con mayor evidencia científica, que en este caso son el insomnio, los trastornos del sueño en fase REM y la narcolepsia. En este sentido, este apartado se dividirá en 3 bloques temáticos conforme a los trastornos del sueño previamente mencionados

### **5.1 Insomnio:**

Este trastorno es el que tiene mayor evidencia y mayor número de estudios respecto a la potencial utilidad terapéutica asociada a CBD, ya que es el trastorno de sueño más común. Su origen puede ser secundario debido a diversos factores, como pueden ser trastornos de ansiedad o depresión, donde el CBD actúa como ansiolítico o antidepresivo, respectivamente. El uso de los medicamentos actuales para el insomnio tiene una serie de limitaciones como pueden ser alteraciones en la arquitectura del sueño, somnolencia persistente al

día siguiente por el consumo de ciertas benzodiazepinas de acción larga, y también pueden sentir que no han tenido un sueño no reparador disminuyendo su rendimiento en sus tareas diarias.

En el siguiente ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado (**Ried K et al. 2023**)<sup>(13)</sup> se determinó la eficacia del cannabis medicinal usando un aceite compuesto por THC y CBD en proporción (1:1,5), denominando a este preparado “Entoura-10:15”. Se combinó el THC y el CBD ya que numerosos estudios avalan que mejoran la eficacia por el efecto sedante del THC y el efecto ansiolítico del CBD. Además, este último disminuye los efectos adversos del THC.

Se realizó el ensayo durante 6 semanas con una muestra de 29 personas, se evaluaron diversas variables del sueño con métodos como los niveles de melatonina o un cuestionario de gravedad de sueño. El diseño era cruzado donde cada paciente era su propio control pasando por periodos lavados con una dosis inicial de 0,1 ml (1mg de THC y 1,5 mg de CBD) y una dosis máxima de 1,5 ml de aceite (15 mg de THC y 22,5 mg de CBD).

Los resultados de la intervención fueron positivos ya que al final del ensayo el 96% de los participantes en una encuesta afirmó que sería un tratamiento adecuado para el insomnio. Los efectos secundarios fueron mínimos y ninguno grave, solo un 33% sufrieron estos efectos que eran sequedad en la boca, náuseas, diarrea y dolor de cabeza. Los resultados primarios se evaluaron mediante los siguientes métodos:

- **Medidas de melatonina:** los niveles de melatonina normales se encuentran entre los 10 y 40 pm/ml, inicialmente no hay una diferencia significativa en los niveles de melatonina entre los 2 grupos. Tras la administración del aceite durante 2 semanas en el grupo activo aumentó un 30% los niveles de melatonina mientras que en el grupo placebo disminuyó un 20% como se observa en la figura 4.

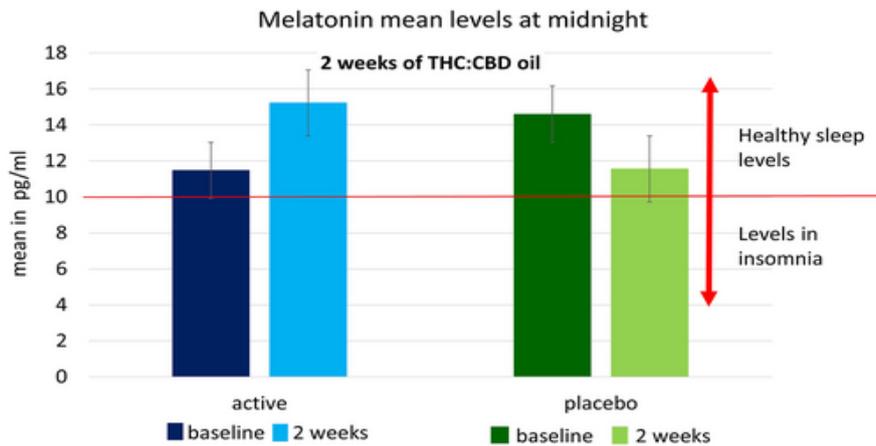
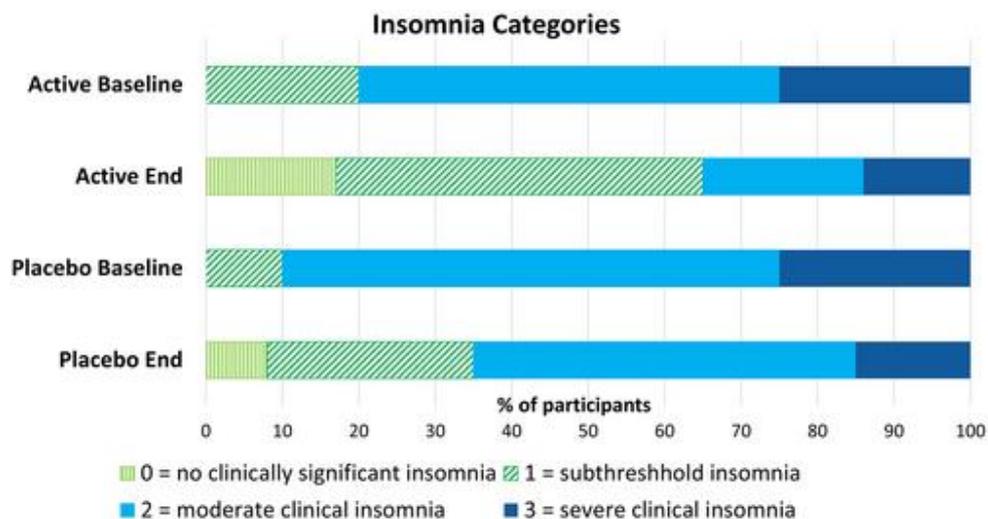


Figura 4: Variación de los niveles de melatonina en el grupo activo y placebo antes de la intervención y 2 semanas después con el tratamiento. Imagen extraída de Ried K et al.2023 <sup>(13)</sup>.

- **Cuestionario ISI:** el índice de gravedad del sueño permite que a partir de un cuestionario se determine la gravedad del insomnio, a mayor puntuación mayor gravedad. Los participantes del ensayo tenían inicialmente una puntuación  $\geq 14$  que equivale a un insomnio de moderado a severo, tras la intervención se observa una disminución de la gravedad del insomnio en el grupo activo, inicialmente entre el 79% y 89% de los participantes tenían un diagnóstico de insomnio moderado a grave y al final del ensayo un 65% de los participantes clínicamente ya no sufrían de insomnio.



- Figura 5: Se muestran los cambios en la gravedad en el insomnio en el grupo con el placebo como con el activo, tanto al principio del tratamiento como al final de este, hay una disminución en la gravedad significativa de insomnio en el grupo activo. Imagen extraída de Ried K et al.2023 <sup>(13)</sup>

- **Pulsera FitBit 2020:** con esta pulsera se midió la actividad del sueño y el patrón de este, se evaluó durante la semana 0 (durante el periodo de preinclusión de los participantes) y la semana 2 para poder comparar los resultados, el grupo activo aumentó 21 minutos más de sueño ligero ( $p=0,04$ ) que el grupo placebo que solo aumentó 0,2 minutos.

Los resultados finales respecto al efecto que tiene la intervención son los siguientes:

- La **calidad del sueño:** se evaluó con la escala de somnolencia de Stanford, el índice de calidad de sueño de Pittsburgh y el inventario breve de fatiga, hubo una mejora en el grupo activo pero los resultados fueron no significativos.
- El **estado de ánimo:** se evaluó con la escala del estado de ánimo de Bond-Lader, se observó una mejora en la lucidez ( $p=0,039$ ) y una mejor tranquilidad ( $p=0,006$ ) en el grupo activo respecto al grupo placebo.

Otro ensayo clínico realizado por **Kisiolek JN et al. 2023** <sup>(14)</sup> con un diseño doble ciego, controlado y aleatorizado se les administró durante 8 semanas a jóvenes universitarios el activo, una cápsula gel de 50 mg con CBD purificado que ha sido derivado del cáñamo y como placebo se usó 225 mg de una cápsula de triglicéridos con aceite de coco, estas se debían consumir una vez al día después de su última comida.

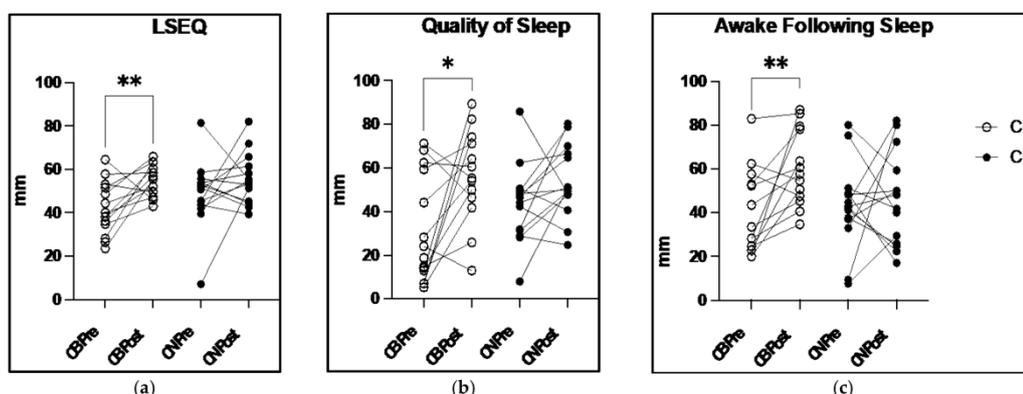
En este caso se usó solo el CBD para determinar si podría tener un mejor resultado respecto a la calidad y cantidad de sueño que la combinación CBD y THC. Los resultados se evaluaron mediante:

- **Una pulsera FitBit:** mide el patrón del sueño, se usó antes de la intervención y después de la intervención con CBD, no se observaron cambios significativos entre el grupo control y el grupo activo respecto al total de minutos dormidos, minutos despiertos, el número de despertares nocturnos ni la eficiencia del sueño.

Variable	CB (Post, n = 14)	CN (Post, n = 14)	% Change Pre to Post	Mean% Change (CB)	Mean% Change (CN)
Objective Actigraphy Measures					
Minutes Asleep (min)	374.1 ± 55.4	395.3 ± 53.1	0.2 ± 17.8	-6.2	4.8
Minutes Awake (min)	53.8 ± 11.3	50.1 ± 8.1	1.5 ± 22.4	-2.7	1.6
Wake Episodes	24.4 ± 7.4	26.3 ± 6.9	-0.9 ± 30.4	-13.9	10.0
Time in Bed (min)	428.0 ± 64.4	445.3 ± 56.0	0.2 ± 17.5	-5.8	4.5
Sleep Efficiency (%)	87.6 ± 2.1	88.8 ± 1.7	-0.2 ± 2.2	-0.5	-0.1

**Tabla 2: resultados de las mediciones de las variables objetivas estudiadas con la pulsera FitBit.** CB: Cannabidiol; CN: Control; Pre: Pre-intervención; Post: Post-intervención. Extraída de **Kisiolek JN et al. 2023** <sup>(14)</sup>

- **Cuestionario de evaluación del sueño de Leeds:** se les realiza una serie de preguntas a los participantes para evaluar subjetivamente diferentes variables, observando **la figura 6** el resultado general del cuestionario de sueño de Leeds (a) mejoró en un 27,8% la puntuación entre el grupo activo antes y después de la intervención, la calidad del sueño mejoró un 79,2% entre el grupo activo antes y después de la intervención (b), y la sensación general de los pacientes al despertarse mejoró con un aumento del 53,9%(c), todo esto se realizó mediante un análisis post hoc.



**Figura 6: Se muestra una serie de subescalas con las puntuaciones obtenidas de los participantes tanto del grupo activo como del grupo placebo antes y después de la intervención.** LSEQ: Cuestionario de evaluación del sueño de Leeds; CB: grupo activo cannabinoide; CN: grupo control. Imagen extraída de **Kisiolek JN et al. 2023**<sup>(14)</sup>

En un ensayo clínico doble ciego, aleatorizado y controlado realizado por **Wang M et al. 2024**<sup>(15)</sup> se usó una cápsula de celulosa que contenía en su interior 300 mg de CBD con una pureza del 99,9% y 1 mg de cada uno de los siguientes terpenos que son 8 en total (linalool, mirceno, fitol, limoneno,  $\alpha$ -terpineno,  $\alpha$ -terpineol,  $\alpha$ -pineno y  $\beta$ -cariofileno disueltos en aceite de coco orgánico) con una pureza de más del 98%, este tratamiento se les administraba a los participantes más de 4 veces por semana y con un promedio de 22 administraciones en cada periodo.

Inicialmente había un total de 13.835 potenciales participantes y tras aplicar los criterios de selección y un cribado mediante llamadas de teléfono se redujo a 125 participantes, aunque finalmente por diferentes razones (pérdidas, incumplimiento del tratamiento, etc.) quedaron 56 participantes para el análisis de datos final, grupo 1 (33 participantes) y grupo 2 (23 participantes), donde el grupo 1 tomaría inicialmente el tratamiento A (Placebo) y tras un periodo de lavado de 1 semana se tomarían el tratamiento B (CBD+Terpenos), y el grupo 2 lo haría de manera inversa, primero el tratamiento B y luego el A.

La duración del tratamiento de ambos grupos sería de 4 semanas con uno de los tratamientos, 1 semana de periodo lavado y después, 4 semanas con el otro tratamiento.

Los resultados obtenidos se evaluaron mediante pruebas objetivas (pulsera de muñeca Whoop) y pruebas subjetivas (cuestionario Impresión Global del Paciente o *patient's global impression (PGI)* modificada para evaluar la percepción del sueño en los pacientes).

- **Pulsera Whoop:** Se utilizó este tipo de dispositivo para poder medir los diferentes parámetros como el tiempo total de sueño o *total sleep time (TST)*, y el sueño de ondas lentas o *slow-wave sleep (SWS)*, a partir de los resultados obtenidos con este dispositivo podemos evaluar los resultados antes y después del tratamiento cuyos resultados tienen una

precisión parecida al de una polisomnografía que es el dispositivo más adecuado para realizar estudios respecto al sueño. El tratamiento con CBD + terpenos dio lugar a un aumento del sueño SWS+REM (minutos) absoluto en un 61% de los participantes, siendo esta una respuesta moderada, pero se observó una mejoría más notoria en la subpoblación del estudio que tenía un nivel basal del sueño SWS mucho más bajo que el promedio de los participantes y en la subpoblación que parecía de somnolencia diurna.

- **Cuestionario PGI:** En este cuestionario se evalúan los siguientes 5 ítems:
  - 1. Mejora en la calidad del sueño por el uso del tratamiento
  - 2. Mejora en la inducción del sueño
  - 3. Mejora en la duración del sueño
  - 4. Profundidad del sueño
  - 5. Efecto del tratamiento en los sueños vívidos.

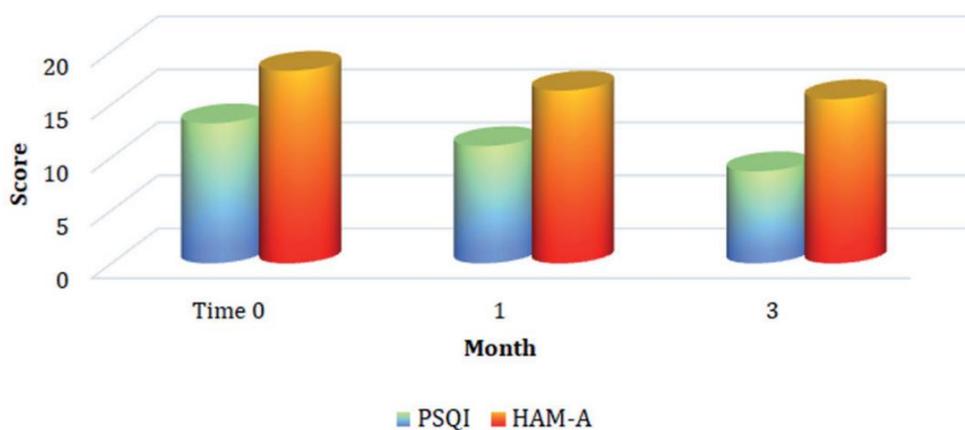
Los resultados del cuestionario mostraron una mejora ligera de los 5 diferentes puntos nombrados anteriormente pero no fueron estadísticamente significativos.

Al igual que los anteriores ensayos clínicos no se observaron efectos secundarios graves y el tratamiento fue bien tolerado durante las 12 semanas del ensayo.

**Palmieri et al. 2022<sup>(16)</sup>** realizaron un estudio observacional retrospectivo y abierto en el que participaron 20 pacientes con insomnio, generalmente debido a factores secundarios como el dolor y la ansiedad que interferían con una correcta calidad del sueño. En este caso se les pidió a los pacientes pausar la medicación hipnótica que consumían, que eran principalmente benzodiazepinas (diazepam, lorazepam), fármacos Z, pregabalina y oxicodona, fármacos con un elevado potencial adictivo. Se cambió esta medicación por un aceite compuesto por 1,5 mg de melatonina y 2,5 mg de CBD, que se les administró a los participantes (20 gotas) por vía sublingual por las noches durante 3 meses.

Los resultados se evaluaron mensualmente mediante los siguientes cuestionarios: Índice de calidad de sueño de Pittsburgh (PSQI) y Escala de Ansiedad de Hamilton (HAM-A). Tras el tratamiento se observó una reducción en la puntuación, considerando que a mayor puntuación mayor es el nivel del insomnio en el caso del PSQI y mayor es la ansiedad en la HAM-A.

### Trend of PSQI and HAM-A during the study



**Figura 7:** Gráfica que muestra la evolución de la puntuación promedio de los pacientes en los cuestionarios PSQI y HAM-A a lo largo de los 3 meses del tratamiento. PSQI: Índice de Calidad de sueño de Pittsburgh; HAM-A: Escala de Ansiedad de Hamilton. Gráfica extraída de [Palmieri et al. 2022](#) <sup>(16)</sup>

Como se observa en la **figura 7**, hay una mejora a lo largo de los 3 meses en la puntuación de los cuestionarios, ya que gracias al compuesto formado por melatonina y CBD se reduce la sintomatología que afectaba a la inducción y al mantenimiento del sueño dando lugar a una mejor calidad del sueño, las principales sintomatologías que se redujeron fueron las siguientes:

- Dolor crónico a nivel articular y óseo
- Excitabilidad nocturna
- Estrés crónico
- Despertares nocturnos frecuentes

Con **Linares IMP et al 2018** <sup>(17)</sup> se realiza un estudio doble ciego, aleatorizado y controlado en sujetos sanos para evaluar el efecto del CBD en la arquitectura del sueño en sujetos sanos. Se evaluó a 26 participantes tras aplicar los criterios de selección, el compuesto activo era 300 mg de CBD con una pureza del 99,9% cuyos efectos se compararon con un placebo ya que el estudio tenía un diseño

cruzado. La evaluación e intervención se llevaron a cabo dos veces a lo largo del estudio que duró 2 semanas. Inicialmente se les realizaba una evaluación cognitiva y subjetiva y, después, tras la administración del CBD o el placebo y tras 30 minutos empezaban los registros de polisomnografía.

Los resultados de las evaluaciones subjetivas se obtuvieron mediante el cuestionario del índice de calidad de sueño de Pittsburgh (PSQI) los cuales dieron un resultado promedio inferior a 5, a partir del cual se considera que un paciente tiene un trastorno del sueño leve. En este caso, la puntuación promedio fue de 4 ya que este estudio evalúa los efectos en pacientes sanos.

Parameter	Placebo	CBD	F value	Z value	p value
TST (min)	389.3 (66.2)	388.1 (51.4)	–	0.14	NS
Sleep onset latency (min)	13.4 (12.8)	9.8 (8.4)	–	1.32	NS
REM onset latency (min)	138.1 (72.7)	121.3 (62.2)	–	0.97	NS
Wake after sleep onset (min)	46.2 (41.8)	47.10 (41.2)	–	0.13	NS
Wake after sleep onset index (h)	18.62 (8.47)	24.7 (33.4)	0.004	–	NS
Apnea index (h)	0.31 (1.3)	0.03 (0.1)	0.95	–	NS
Hypopnea index (h)	2.2 (3.7)	1.8 (1.7)	0.32	–	NS
RDI (h)	2.8 (4.5)	2.2 (2.0)	–	0.30	NS
Sleep efficiency (%)	85.3 (13.2)	87.1 (10.2)	–	0.96	NS
Stage 1 sleep (%)	4.9 (2.1)	5.1 (3.4)	–	0.20	NS
Stage 2 sleep (%)	45.3 (8.4)	45.3 (8.4)	–	0.08	NS
Stage 3 sleep (%)	31.7 (11.1)	31.7 (11.6)	–	0.39	NS
REM (%)	17.6 (4.1)	16.6 (4.4)	0.008	–	NS
Lowest saturation (%)	84.53 (14.4)	90.03 (4.7)	–	1.09	NS
Baseline saturation (%)	96. (1.05)	96.65 (1.05)	1.805	–	NS

**Tabla 2: Resultados obtenidos mediante la polisomnografía comparando el placebo con el compuesto activo que en este caso es el cannabidiol.** TST: tiempo total del sueño o *total sleep time*; REM: movimiento ocular rápido o *rapid eye movement*; RDI: índice de acontecimientos respiratorios o *respiratory disturbance index*. **Tabla extraída de Linares IMP et al. (17)**

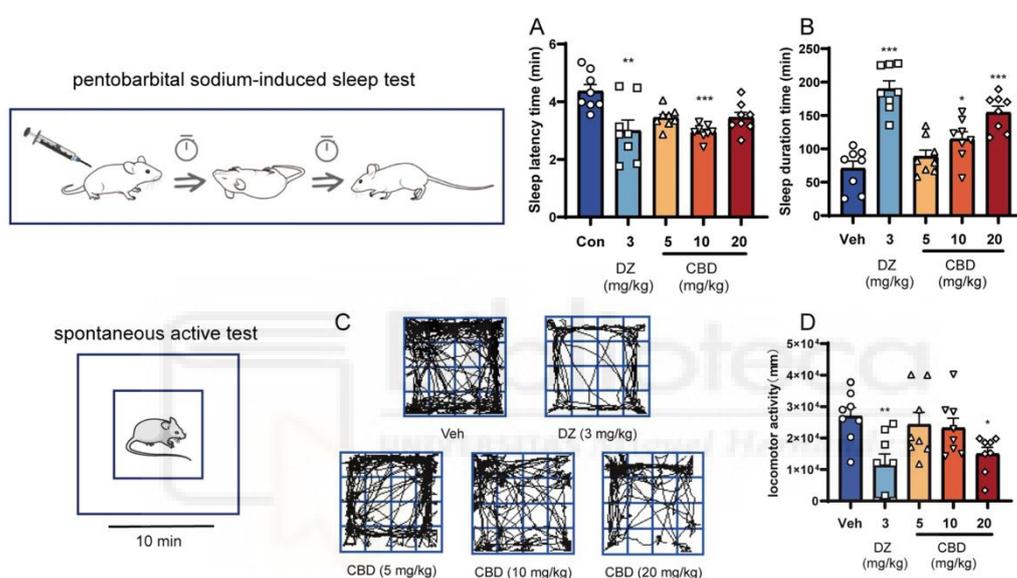
En la tabla 3 observamos que no hay un cambio estadísticamente significativo entre el placebo y el CBD de los datos obtenidos de la polisomnografía. Otras herramientas usadas para evaluar el estado cognitivo y anímico de los participantes sanos tras la administración del CBD como la Escala Wechsler de Inteligencia para Adultos (WAIS), la Escala analógica visual del estado de ánimo (VAMS), o la Prueba de vigilancia psicomotora (PVT) dieron lugar como resultado a que no hay diferencia estadísticamente significativa entre los grupos.

En un ensayo preclínico (Liu YM et al. 2024 (18)) con ratones en el que se implementó un modelo animal de insomnio mediante el compuesto 4-cloro-difenilalanina (PCPA), para evaluar si un fármaco tiene un efecto sedante e

hipnótico se usó la prueba del sueño inducido por pentobarbital sódico y la prueba activa espontánea. A los ratones (8 por grupo) se les expuso a los siguientes fármacos:

- CBD a dosis bajas (5 mg/kg)
- CBD a dosis medias (10 mg/kg)
- CBD a dosis altas (20 mg/kg)
- Diazepam (3 mg/kg)

Los resultados fueron los siguientes:



**Figura 8:** En la gráfica A se muestra el efecto de diferentes dosis del CBD en la latencia del sueño y en la gráfica B la duración del sueño, en las imágenes C se observa el movimiento del ratón en campo abierto la cual se hace menos frenética con el consumo de diazepam y CBD a diferentes dosis como también se observa en la gráfica D. Veh: vehículo; DZ: diazepam; CBD: Cannabidiol; \*P<0,05; \*\*P<0,01; \*\*\*P<0,001. Figura extraída de Liu YM et al. 2024 <sup>(18)</sup>

- **La prueba del sueño inducido por pentobarbital sódico:** esta prueba permite conocer el efecto hipnótico de los fármacos usados en este ensayo. Para ello se les administran a los ratones los diferentes fármacos y tras 40 minutos se les administra el pentobarbital sódico. Para evaluar **la latencia del sueño** se determina el tiempo entre que se le administra el pentobarbital sódico hasta que desaparece el reflejo de enderezamiento y para evaluar **la duración del sueño** se determina el tiempo entre que desaparece el reflejo de enderezamiento hasta el despertar del ratón. En la **figura 8** (gráfica A y B) se observa una relación

directa entre el aumento de la dosis de CBD, principalmente en la gráfica B, y una mayor duración del sueño y un menor tiempo de latencia del sueño.

- **Test de actividad espontánea:** se usó un campo abierto para poder evaluar actividad locomotora de los ratones tras la administración de los diferentes fármacos, como se observa en la **figura 8** (imágenes C y D) el CBD llega a inhibir actividad espontánea de los ratones respecto a los ratones expuestos al vehículo.

En la tabla 4 se recogen los estudios que se han analizado en este apartado en relación con la utilidad del CBD en el trastorno de insomnio:

Población	Intervención	Metodología	Resultados	Referencia
29 pacientes.	Entoura- 10:15 (THC- CBD 1:1,5). De (1mg de THC y 1,5 mg de CBD) a (15 mg de THC y 22,5 mg de CBD) Placebo.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Medidas melatonina, cuestionario ISI.</li> <li>• Pulsera FitBit.</li> <li>• Cuestionarios sobre la calidad del sueño.</li> </ul>	↑Melatonina. ↓ Gravedad del insomnio. ↑ Sueño ligero y calidad del sueño.	<b><u>(Ried K et al. 2023)</u></b> <sup>(13)</sup>
28 pacientes.	50 mg de CBD/ cada día. Placebo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pulsera FitBit,</li> <li>• Cuestionario de evaluación de sueño de Leeds.</li> </ul>	-No cambios significativos. ↑Puntuación de calidad de sueño.	<b><u>Kisiolek JN et al. 2023</u></b> <sup>(14)</sup>

56 pacientes.	300 mg CBD+ 1 mg de 8 terpenos/ 4 veces por semana. Placebo.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pulsera Whoop.</li> <li>• Cuestionario PGI.</li> </ul>	<p>↑Sueño SWS+REM (min)</p> <p>-Mejora en calidad del sueño.</p>	<b><u>Wang M et al. 2024</u></b> <sup>(15)</sup>
20 pacientes.	1,5 mg melatonina+ 2,5 mg de CBD/ 20 gotas por día Placebo.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cuestionario PSQI y HAM-A.</li> </ul>	<p>↓puntuación de los cuestionarios, mejora calidad de sueño.</p>	<b><u>Palmieri et al. 2022</u></b> <sup>(16)</sup>
26 pacientes.	300 mg CBD. Placebo.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cuestionario PSQI.</li> <li>• Polisomnografía</li> </ul>	-No hay cambios estadísticamente significativos.	<b><u>Linares IMP et al 2018</u></b> <sup>(17)</sup>
8 ratones tratados con PCPA.	CBD (a 5,10,20 mg/kg). Diazepam 3 mg. Vehículo.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prueba del sueño inducido por pentobarbital sódico.</li> <li>• Test de actividad espontánea.</li> </ul>	<p>↑ Duración del sueño y ↓ latencia del sueño.</p> <p>↓ de la actividad motora.</p>	<b><u>Liu YM et al. 2024</u></b> <sup>(18)</sup>

**Tabla 4: Resumen de los resultados obtenidos respecto a diversos estudios experimentales y observacionales respecto al tratamiento del insomnio con CBD;** CBD: cannabidiol; PGI: cuestionario Impresión Global del Paciente; PSQI: Índice de Calidad de sueño de Pittsburgh; HAM-A: Escala de Ansiedad de Hamilton; SWS: sueño de ondas lentas. **Tabla de elaboración propia.**

## 5.2 Narcolepsia:

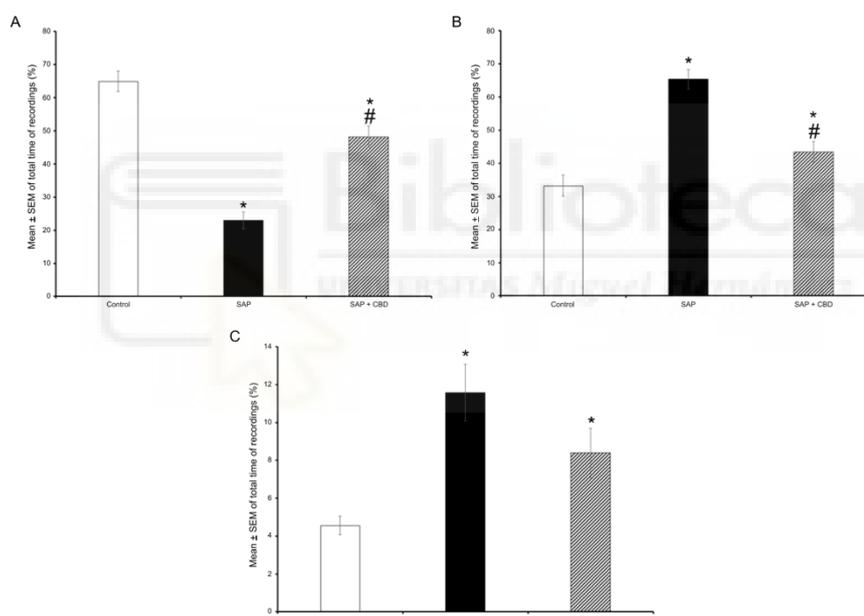
Hay una menor cantidad de ensayos clínicos en los que se relacionen el uso del CBD u otros cannabinoides para el tratamiento de la narcolepsia mitigando los síntomas de este trastorno del sueño, que son principalmente la somnolencia diurna, cataplejía, alucinaciones y parálisis del sueño. A nivel clínico los síntomas de la narcolepsia se tratan con modafinilo y oxibato sódico que no siempre resultan adecuados para los pacientes, por lo que resulta útil buscar otros fármacos efectivos. El CBD podría dar lugar a unos efectos beneficiosos, ya que actúa a nivel del sueño y la vigilia, evitando los efectos adversos de los fármacos tradicionales usados para la narcolepsia.

Se realizó un ensayo clínico usando ratas con deficiencia de orexina inducida para poder determinar si el CBD (5 mg/kg) puede controlar la somnolencia diurna excesiva (**Murillo-Rodríguez E et al. 2019**)<sup>(19)</sup>. Se seleccionaron 15 ratas Wistar y se aplicó un modelo narcoléptico que consistía en la reducción de orexina atacando a las neuronas oxigénicas mediante la administración del neurotóxico hipocretina-2-saporin (HCRT2/SAP) a nivel del hipotálamo lateral.

Para poder registrar y evaluar los datos del sueño de las ratas se les introdujeron electrodos de electroencefalograma y electromiograma. Inicialmente se separó la población de 15 ratas en 3 grupos de 5 a los que se les administró los siguientes compuestos:

- Control con solución salina (n=5).
- HCRT2/SAP (n=5).
- CBD+HCRT2/SAP (n=5).

Las ratas a las que se les administró la solución salina no tuvieron daños en las neuronas orexigénicas a diferencia de las que se les administró HCRT2/SAP, que tenían un número reducido de estas neuronas. Tras un periodo de luces apagadas se analizó el tiempo en vigilia, el tiempo de ondas de sueño lentas y el tiempo en fase REM de los 3 grupos de ratones. Los resultados obtenidos en % del tiempo total del sueño se observan en la **figura 9**, la gráfica A muestra que el tiempo de vigilia de los ratones lesionados con la neurotoxina HCRT2/SAP a los que se les administra CBD es mayor que el de los ratones a los que no se les administra CBD pero si la neurotoxina HCRT2/SAP. En las gráficas B y C se ve una reducción del tiempo de sueño de ondas lentas y la fase REM, esto se debe a que el CBD incrementa la disponibilidad de monoaminas y/o acetilcolina a ciertas dosis



**Figura 9: Muestra el % del tiempo total del sueño respecto al tiempo en vigilia (gráfica A), tiempo de ondas de sueño lentas (gráfico B) y tiempo en fase REM (gráfico C). Los ratones (SAP+CBD) tienen un tiempo de vigilia mayor, una fase REM y sueño de ondas lentas menores que los ratones (SAP). SAP: hipocretina-2-saporin; CBD: cannabidiol. Figura extraída de Murillo-Rodríguez E et al. 2019)**

Se realizó una encuesta transversal a 36 jóvenes diagnosticados con narcolepsia, a 116 padres y 30 médicos para que evalúen la utilidad y posibilidad de usar el CBD como parte del tratamiento de la narcolepsia. Se trataba de un cuestionario con preguntas abiertas que analizaba los síntomas, los desafíos a nivel psicológico y social, características de los participantes, mientras que otra parte del cuestionario hacía referencia a los fármacos y su utilidad mediante las

siguientes opciones, en el caso de los pacientes y los padres: “Nunca lo usé, no me interesa”, “Nunca lo usé, lo consideraría”, “Lo usé y fue útil” y “Lo usé, pero no fue efectivo”. El médico tenía las siguientes opciones: “No lo discuto, generalmente no es útil”, “No lo discuto, pero estaría dispuesto a considerarlo”, “Lo discuto y generalmente es útil”, “Lo discuto, pero generalmente no es útil” Se evaluaron diferentes tratamientos farmacológicos, dando los siguientes resultados para el aceite de cannabidiol y para el tratamiento de primera línea siendo el modafinilo <sup>(20)</sup>:

<b>Aceite de cannabidiol</b>	<b>Jóvenes</b>	<b>Padre</b>	<b>Médico</b>
Nunca lo usé, no me interesa/No lo discuto, generalmente no es útil	31%	34%	67%
Nunca lo usé, lo consideraría/ No lo discuto, pero estaría dispuesto a considerarlo	46%	51%	33%
Lo usé y fue útil/ Lo discuto y generalmente es útil	20%	4%	0%
Lo usé, pero no fue efectivo/ Lo discuto y generalmente es útil	3%	11%	0%

Tabla 5: Resultado del cuestionario acerca del uso del CBD en pacientes con narcolepsia.

Tabla de elaboración propia

<b>Modafinilo</b>	<b>Jóvenes</b>	<b>Padre</b>	<b>Médico</b>
Nunca lo usé, no me interesa/No lo discuto, generalmente no es útil.	9%	14%	0%

Nunca lo usé, lo consideraría/ No lo discuto, pero estaría dispuesto a considerarlo.	9%	26%	3%
Lo usé y fue útil/ Lo discuto y generalmente es útil.	37%	30%	90%
Lo usé, pero no fue efectivo/ Lo discuto y generalmente es útil.	45%	30%	7%

Tabla 6: Resultado del cuestionario acerca del uso del modafinilo en pacientes con narcolepsia. Tabla de elaboración propia.

Población	Intervención	Metodología	Resultados	Referencia
15 ratas Wistar.	Control con solución salina (n=5). HCRT2/SAP (n=5). CBD+HCRT2/SAP (n=5).	Análisis del sueño mediante electroencefalograma y electromiograma.	↑ tiempo vigilia ↓ tiempo de sueño de ondas lentas y la fase REM.	(Murillo-Rodríguez E et al. 2019) <sup>(19)</sup>

Tabla 7: Tabla resumen de los artículos seleccionados para el tratamiento con CBD para la narcolepsia. HCRT2/SAP: hipocretina-2-saporin; CBD: cannabidiol. Tabla de elaboración propia

### 5.3 Trastornos de la conducta del sueño en fase REM (RBD):

Recientemente se han comenzado a realizar estudios acerca del potencial uso del CBD en los trastornos de la conducta del sueño en fase REM por lo que la disponibilidad de artículos y estudios es bastante limitada. Esta parasomnia se caracteriza por una inhibición de la atonía muscular durante el sueño dando lugar a movimientos involuntarios entre otros síntomas, suele estar asociada a edades pediátricas y a trastornos neurodegenerativos como el Parkinson. Al igual que

en la narcolepsia, el principal enfoque que se le da al uso del CBD es el de controlar los síntomas ya que actualmente tampoco existe un tratamiento que erradique por completo este trastorno si más bien se busca el control de los movimientos bruscos que se generan que puede conducir a daños físicos en el paciente con este trastorno. Se suelen emplear principalmente medidas protectoras, clonazepam y melatonina que no son efectivas en todos los casos.

**De Almeida CMO et al 2021**<sup>(21)</sup> realizaron un ensayo clínico, doble ciego y controlado que contaba con una población de estudio de 33 pacientes diagnosticados con la enfermedad de Parkinson y que a la vez presentan un trastorno de conducta del sueño en fase REM (RBD). Se usó para el grupo activo cápsulas con polvo de CBD con una pureza del 99,6% disueltos en aceite de maíz mientras que las cápsulas del grupo eran completamente idénticas solo que carecían del componente activo. El grupo control incluía a 16 pacientes y el grupo activo tenía a 17 pacientes, la fase de administración del fármaco duró 12 semanas para evaluar su eficacia y seguridad del CBD en el RBD siguiendo la siguiente estructura:

- Primera semana: Una cápsula de 75 mg de CBD al día
- Segunda semana: Una cápsula de 150 mg de CBD al día
- A partir de la tercera semana hasta el final del tratamiento: Dos cápsulas de 150 mg de CBD

Los resultados se evaluaron mediante un video-polisomnógrafo y mediante escalas de impresión clínica global (CGI). Respecto al número de episodios relacionados con el RBD que se produjeron durante la noche por semana, se redujeron tanto para el grupo control como para el grupo activo aunque fue menor el número de RBD para el grupo activo con CBD sobre todo en la semana 12 como se observa en la **figura 10**.

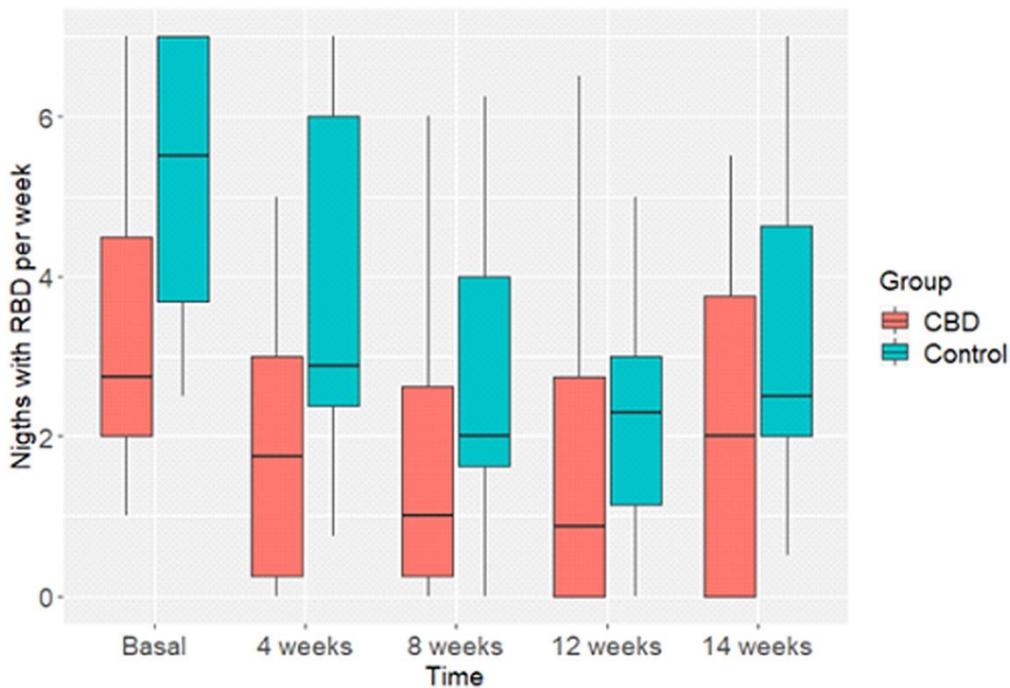


Figura 10: El número de RBD que se produjeron durante la noche cada semana durante la duración del experimento donde hay una comparación del grupo control y el grupo activo, se observa una disminución de los episodios en los dos grupos. RBD: Trastorno de la conducta del sueño en fase REM; CBD: cannabidiol. Imagen extraída de De Almeida CMO et al 2021<sup>(21)</sup>

En Chagas MH et al 2014<sup>(22)</sup> se evaluó una serie de casos de 4 pacientes diagnosticados con RBD asociado a la enfermedad de Parkinson a los cuales se les había administrado CBD, a tres de ellos a una dosis de 75 mg de CBD y a uno 300 mg de CBD cada día durante 6 semanas. Se les preguntó a los pacientes, antes y después de someterse al tratamiento, acerca de los síntomas, la frecuencia de estos y si se mantenían después del tratamiento.

Los síntomas que refirieron los pacientes y sus esposas fueron gritos, dar puñetazos, reír, gesticular violentamente, patadas y gritar, en la **tabla 8** vemos si se mantienen o no estos síntomas después del tratamiento con CBD.

Paciente	Dosis de CBD	Frecuencia de síntomas antes del tratamiento	Frecuencia de los síntomas después del tratamiento
1	75 mg/día.	2-4 veces por semana.	0 veces

2	75 mg/día.	2-4 veces por semana.	0 veces
3	75 mg/día.	7 veces por semana.	0 veces
4	300 mg/día.	2-4 veces por semana.	1 vez

**Tabla 8: Frecuencias antes y después del tratamiento con CBD en la serie de casos de 4 pacientes.**

Población	Intervención	Metodología	Resultados	Referencia
33 pacientes	75,150 y 300 mg de CBD.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Video-polisomnógrafo.</li> <li>• CGI.</li> </ul>	↓ del número de RBD (tanto control como activo).	<b><u>De Almeida CMO et al 2021</u></b> <sup>(21)</sup>
4 pacientes	75 y 300 mg de CBD.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cuestionario.</li> </ul>	↓ del número de RBD (tanto control como activo).	<b><u>Chagas MH et al 2014</u></b> <sup>(22)</sup>

**Tabla 9: Tabla resumen de los artículos seleccionados para el tratamiento con CBD para los trastornos de la conducta del sueño en fase REM.** CBD:cannabidiol; RBD: trastorno de conducta del sueño en fase REM.

## 6. DISCUSIÓN

En esta revisión sistemática hemos valorado el posible uso terapéutico del CBD para tratar los trastornos del sueño, principalmente centrándonos en los que más interés tienen respecto al uso del CBD que son el insomnio, la narcolepsia y los trastornos de la conducta del sueño en fase REM. También se ha valorado a parte de la eficacia del CBD su seguridad a diferentes dosis y en combinación con otros fármacos. El uso del CBD ha demostrado que produce una regulación del sueño y una reducción de la ansiedad pudiendo ser adecuado para personas con trastornos del sueño, además cuenta con un perfil de seguridad óptimo.

En el caso del **insomnio** los resultados son bastante prometedores, el uso individual del CBD tiene unos efectos que mejoran la calidad del sueño y reducen la ansiedad evitando que esta afecte al sueño. Los ensayos clínicos que se han incluido en el apartado de los resultados han evaluado la calidad del sueño y otros aspectos mediante cuestionarios de evaluación del sueño o mediante sistemas objetivos (polisomnógrafos, pulseras para la monitorización del sueño). Se ha observado que la combinación CBD y THC ha dado mejores resultados ya que el CBD disminuye el efecto psicoactivo del THC y se consigue el efecto sedante del THC evidenciado en el estudio de **Walsh KB et al. 2021**<sup>(23)</sup> que valora los diferentes usos terapéuticos de los cannabinoides.

Al combinar THC y CBD se observa un aumento en los niveles de melatonina, aunque inicialmente indican que no hay diferencia significativa entre los niveles de melatonina al inicio del estudio sí que hay un nivel superior al inicio del estudio en el grupo placebo como se observa en **la figura 4**. Los resultados de los cuestionarios muestran una disminución de la gravedad del insomnio resultando una mejora en la duración y calidad del sueño<sup>(13)</sup>. El uso de 50 mg CBD en solitario dio un resultado desfavorable respecto a la combinación CBD y THC, el cuestionario de evaluación del sueño de Leeds sí que indicó una mejora en la calidad del sueño, pero el uso de la pulsera FitBit para monitorizar el sueño no mostró cambios significativos entre el grupo placebo y el activo<sup>(14)</sup>. Estos resultados son similares a otros estudios como en el de **Notcutt W et al 2004**<sup>(24)</sup> donde la calidad del sueño percibida no corresponde con los resultados de

medidas objetivas, mientras que en un ensayo clínico donde se usa una dosis superior de CBD (300 mg) junto con diferentes terpenos se muestra una mejora en diferentes aspectos del sueño (profundidad, duración, inducción y calidad) según los participantes sometidos a un cuestionario PGI, además de un aumento del sueño de ondas lentas y la fase REM. Junto con el resto de ensayos como el **de Palmieri et al. 2022** <sup>(16)</sup> donde los resultados de las encuestas PSQI y HAM-A muestran una mejora de la puntuación de estas cuando combinamos el CBD con melatonina, se sugiere que el uso del CBD tiene un gran potencial para el tratamiento de los trastornos del sueño, siendo aparentemente mejor combinar el CBD con otros compuestos como terpenos o melatonina y, en algunos casos, incluso con el THC a pesar de que es un abordaje que requiere de un mayor número de ensayos doble ciegos, aleatorizados y controlados durante periodos de tiempo más largos, usando diferentes dosis y diferentes combinaciones. Respecto a la seguridad del CBD, se ha mostrado que no genera efectos secundarios a nivel cognitivo, por lo que se pueden hacer tareas que requieran atención como conducir a diferencia de otros tratamientos para el insomnio como las benzodiazepinas, siendo los efectos secundarios leves como pueden ser xerostomía, diarrea o una reducción del apetito, nada comparables con los efectos adversos de las benzodiazepinas <sup>(17)</sup>. En el caso de ensayos preclínicos con roedores, se comparó el CBD a diferentes dosis con el diazepam, los resultados primarios fueron prometedores ya que a medida que aumentaba la dosis de CBD parámetros como la latencia del sueño o la duración de este mejoraban.

Actualmente el número de ensayos clínicos doble ciego, aleatorizados y controlados respecto a este abordaje es muy bajo, algunos con posibilidad de que estén sesgados y otros a los que no se ha podido acceder ya que no se tenían los permisos necesarios. Actualmente se deberían de hacer estudios con una población de estudio más amplia, con mayor duración, a diferentes dosis y con una población heterogénea y representativa.

El uso del CBD tiene efectos contradictorios ya que su interacción con los diferentes receptores es muy compleja, en algunos estudios su efecto es inductor del sueño como se ha visto en los ensayos del insomnio pero en otros como en

los ensayos de la narcolepsia se observa que el CBD fomenta la vigilia. La razón puede estar relacionada con la dosis como se muestra en el ensayo en ratones de **(Murillo-Rodríguez E et al. 2019)** <sup>(19)</sup> donde los roedores experimentan un mayor tiempo de vigilia tras la administración de CBD.

Los estudios relacionados con el tratamiento de la narcolepsia, que se basarían en la atenuación de los síntomas de la narcolepsia, se limitan a un ensayo preclínico en roedores y a un cuestionario a jóvenes con narcolepsia y a médicos. El cuestionario mostró que los médicos nunca recomiendan el uso del CBD por la falta de evidencia mientras que había un pequeño porcentaje de jóvenes con narcolepsia que sí sienten que les ayuda el CBD tras probarlo con la somnolencia diurna excesiva. El ensayo preclínico con roedores dio resultados positivos por lo que se recomendaría pasar a ensayos clínicos para poder evaluar de forma más precisa su efectividad, seguridad y las dosis adecuadas ya que hay ciertos estudios que indican que a dosis bajas el CBD genera somnolencia mientras que a dosis elevadas sugieren que tiene un efecto positivo sobre la vigilia.

Respecto al tratamiento de los trastornos de conducta del sueño en fase REM, los resultados respecto al ensayo clínico de **De Almeida CMO et al 2021** <sup>(21)</sup> no mostraron cambios entre el grupo placebo y grupo control, pero si hubo una mejora en la satisfacción del sueño por lo que sería adecuado hacer otros ensayos que sean multicéntricos y que abarquen una mayor población de estudio, ya que en el estudio siguiendo una serie de casos los resultados fueron más optimistas respecto a la reducción de episodios durante la noche pero tienen una baja evidencia científica.

Actualmente no hay evidencia científica suficiente como para recomendar a la población el consumo de CBD aislado o combinado para tratar los diferentes trastornos del sueño, aunque los resultados hasta ahora son prometedores por lo que hay una necesidad de seguir investigando el potencial uso del cannabidiol en los trastornos del sueño.

## 7. CONCLUSIONES

- El perfil de seguridad del CBD es superior respecto a los medicamentos que se usan actualmente para los trastornos del sueño como son las benzodiacepinas.
- Actualmente no se recomienda el uso del CBD para tratar los trastornos del sueño ya que no hay evidencia suficiente pero los pocos estudios que hay disponibles muestran un gran potencial.
- La combinación que mejores resultados ha dado ha sido la de CBD con THC, en este caso en una proporción TCH: CBD (1:1,5).
- Las evaluaciones con métodos subjetivos (como cuestionarios) han dado mejores resultados que las evaluaciones con métodos objetivos (polisomnógrafos).
- En el caso del insomnio, el CBD ha conseguido mejorar la calidad, la inducción y la duración del sueño en estudios preclínicos y clínicos.
- En la narcolepsia el CBD ha mejorado los síntomas de somnolencia diurna pero solo se han realizado ensayos preclínicos por lo que se requiere un salto a estudios clínicos.
- En los trastornos de la conducta del sueño los resultados han sido favorables en la serie de casos, pero desfavorables en los ensayos clínicos.

## 8. BIBLIOGRAFÍA

1. Sateia MJ. International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. *Chest*. 2014 Nov;146(5):1387-1394. doi: 10.1378/chest.14-0970. PMID: 25367475.
2. Dopheide JA. Insomnia overview: epidemiology, pathophysiology, diagnosis and monitoring, and nonpharmacologic therapy. *Am J Manag Care*. 2020 Mar;26(4 Suppl):S76-S84. doi: 10.37765/ajmc.2020.42769. PMID: 32282177.
3. Levenson JC, Kay DB, Buysse DJ. The pathophysiology of insomnia. *Chest*. 2015 Apr;147(4):1179-1192. doi: 10.1378/chest.14-1617. PMID: 25846534; PMCID: PMC4388122.
4. Khawaja I, Spurling BC, Singh S. REM Sleep Behavior Disorder. 2023 Apr 24. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 30480972.
5. Pabón R.M., García de Gurtubay I., Morales G., Urriza J., Imirizaldu L., Ramos-Argüelles F.. Narcolepsia: actualización en etiología, manifestaciones clínicas y tratamiento. *Anales Sis San Navarra [Internet]*. 2010 Ago dd[citado 2024 Mayo 06] ; 33( 2 ): 191-201. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1137-66272010000300007&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272010000300007&lng=es)
6. Sarrais F., de Castro Manglano P.. El insomnio. *Anales Sis San Navarra [Internet]*. 2007 [citado 2024 Mayo 06] ; 30( Supl 1 ): 121-134. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1137-66272007000200011&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272007000200011&lng=es).
7. Álamo C, García- García P, López-Muñoz F, Estudios clínicos de melatonina en los trastornos del sueño. Papel diferencial de melatonina de liberación prolongada. *Kranion*. 2014; 11:93-112.

8. Camberos-Barraza J, Camacho-Zamora A, Bátiz-Beltrán JC, Osuna-Ramos JF, Rábago-Monzón ÁR, Valdez-Flores MA, Angulo-Rojo CE, Guadrón-Llanos AM, Picos-Cárdenas VJ, Calderón-Zamora L, Norzagaray-Valenzuela CD, Cárdenas-Torres FI, De la Herrán-Arita AK. Sleep, Glial Function, and the Endocannabinoid System: Implications for Neuroinflammation and Sleep Disorders. *Int J Mol Sci.* 2024 Mar 9;25(6):3160. doi: 10.3390/ijms25063160. PMID: 38542134; PMCID: PMC10970053.
9. . Elmenhorst D, Basheer R, McCarley RW, Bauer A. Sleep deprivation increases A1 adenosine receptor density in the rat brain. *Brain Res* 2009; 1258: 53-8.
10. Britch SC, Babalonis S, Walsh SL. Cannabidiol: pharmacology and therapeutic targets. *Psychopharmacology (Berl).* 2021 Jan;238(1):9-28. doi: 10.1007/s00213-020-05712-8. Epub 2020 Nov 21. PMID: 33221931; PMCID: PMC7796924.
11. Mechoulam R, Fride E, Hanus L, Sheskin T, Bisogno T, Di Marzo V, Bayewitch M, Vogel Z. Anandamide may mediate sleep induction. *Nature.* 1997 Sep 4;389(6646):25-6. doi: 10.1038/37891. PMID: 9288961.
12. Galaj, Ewa & Xi, Zheng-Xiong. (2020). Possible Receptor Mechanisms Underlying Cannabidiol Effects on Addictive-like Behaviors in Experimental Animals. *International Journal of Molecular Sciences.* 22. 134. 10.3390/ijms22010134.
13. Ried K, Tamanna T, Matthews S, Sali A. Medicinal cannabis improves sleep in adults with insomnia: a randomised double-blind placebo-controlled crossover study. *J Sleep Res.* 2023 Jun;32(3):e13793. doi: 10.1111/jsr.13793. Epub 2022 Dec 20. PMID: 36539991.
14. Kisiolek JN, Flores VA, Ramani A, Butler B, Haughian JM, Stewart LK. Eight Weeks of Daily Cannabidiol Supplementation Improves Sleep

- Quality and Immune Cell Cytotoxicity. *Nutrients*. 2023 Sep 27;15(19):4173. doi: 10.3390/nu15194173. PMID: 37836465; PMCID: PMC10574483.
15. Wang M, Faust M, Abbott S, Patel V, Chang E, Clark JI, Stella N, Muchowski PJ. Effects of a cannabidiol/terpene formulation on sleep in individuals with insomnia: a double-blind, placebo-controlled, randomized, crossover study. *J Clin Sleep Med*. 2024 Aug 21. doi: 10.5664/jcsm.11324. Epub ahead of print. PMID: 39167421.
16. Palmieri G, Vadalà M, Corazzari V, Palmieri B. Insomnia treatment: a new multitasking natural compound based on melatonin and cannabis extracts. *Clin Ter*. 2022 Feb 7;173(1):91-96. doi: 10.7417/CT.2022.2399. PMID: 35147654.
17. Linares IMP, Guimaraes FS, Eckeli A, Crippa ACS, Zuardi AW, Souza JDS, Hallak JE, Crippa JAS. No Acute Effects of Cannabidiol on the Sleep-Wake Cycle of Healthy Subjects: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study. *Front Pharmacol*. 2018 Apr 5;9:315. doi: 10.3389/fphar.2018.00315. PMID: 29674967; PMCID: PMC5895650.
18. Liu YM, Li JC, Gu YF, Qiu RH, Huang JY, Xue R, Li S, Zhang Y, Zhang K, Zhang YZ. Cannabidiol Exerts Sedative and Hypnotic Effects in Normal and Insomnia Model Mice Through Activation of 5-HT<sub>1A</sub> Receptor. *Neurochem Res*. 2024 May;49(5):1150-1165. doi: 10.1007/s11064-024-04102-2. Epub 2024 Jan 31. PMID: 38296858.
19. Murillo-Rodríguez E, Millán-Aldaco D, Palomero-Rivero M, Morales-Lara D, Mechoulam R, Drucker-Colín R. Cannabidiol Partially Blocks the Excessive Sleepiness in Hypocretindeficient Rats: Preliminary Data. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2019;18(9):705-712. doi: 10.2174/1871527318666191021143300. PMID: 31642794.
20. Ingram DG, Jesteadt L, Crisp C, Simon SL. Treatment and care delivery in pediatric narcolepsy: a survey of parents, youth, and sleep physicians.

- J Clin Sleep Med. 2021 May 1;17(5):875-884. doi: 10.5664/jcsm.9054. PMID: 33283753; PMCID: PMC8320485.
21. De Almeida CMO, Brito MMC, Bosaipo NB, Pimentel AV, Tumas V, Zuardi AW, Crippa JAS, Hallak JEC, Eckeli AL. Cannabidiol for Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder. *Mov Disord*. 2021 Jul;36(7):1711-1715. doi: 10.1002/mds.28577. Epub 2021 Mar 22. PMID: 33754375.
22. Chagas MH, Eckeli AL, Zuardi AW, Pena-Pereira MA, Sobreira-Neto MA, Sobreira ET, Camilo MR, Bergamaschi MM, Schenck CH, Hallak JE, Tumas V, Crippa JA. Cannabidiol can improve complex sleep-related behaviours associated with rapid eye movement sleep behaviour disorder in Parkinson's disease patients: a case series. *J Clin Pharm Ther*. 2014 Oct;39(5):564-6. doi: 10.1111/jcpt.12179. Epub 2014 May 21. PMID: 24845114.
23. Walsh KB, McKinney AE, Holmes AE. Minor Cannabinoids: Biosynthesis, Molecular Pharmacology and Potential Therapeutic Uses. *Front Pharmacol*. 2021 Nov 29;12:777804. doi: 10.3389/fphar.2021.777804. PMID: 34916950; PMCID: PMC8669157.
24. Notcutt W, Price M, Miller R, Newport S, Phillips C, Simmons S, Sansom C. Initial experiences with medicinal extracts of cannabis for chronic pain: results from 34 'N of 1' studies. *Anaesthesia*. 2004 May;59(5):440-52. doi: 10.1111/j.1365-2044.2004.03674.x. PMID: 15096238.
25. Suraev AS, Marshall NS, Vandrey R, McCartney D, Benson MJ, McGregor IS, Grunstein RR, Hoyos CM. Cannabinoid therapies in the management of sleep disorders: A systematic review of preclinical and clinical studies. *Sleep Med Rev*. 2020 Oct;53:101339. doi: 10.1016/j.smrv.2020.101339. Epub 2020 May 16. PMID: 32603954.