

## Resúmenes Epistemonikos

Medwave 2018 Ene-Feb;18(1):e7151 doi: 10.5867/medwave.2018.01.7151

# ¿Constituyen los cannabinoides una alternativa terapéutica para insomnio?

**Autores:** Tania Contreras[1,2], Gonzalo Bravo-Soto[2,4], Gabriel Rada[2,3,4,5,6]

### Filiación:

[1] Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

[2] Proyecto Epistemonikos, Santiago, Chile

[3] Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

[4] Centro Evidencia UC, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

[5] The Cochrane Collaboration

[6] GRADE working group

**E-mail:** [radagabriel@epistemonikos.org](mailto:radagabriel@epistemonikos.org)

**Citación:** Contreras T, Bravo-Soto GA, Rada G. Do cannabinoids constitute a therapeutic alternative for insomnia?. *Medwave* 2018 Ene-Feb;18(1):e7151 doi: 10.5867/medwave.2018.01.7151

**Fecha de envío:** 29/12/2017

**Fecha de aceptación:** 31/12/2017

**Fecha de publicación:** 13/2/2018

**Origen:** Este artículo es producto del Epistemonikos Evidence Synthesis Project de la Fundación Epistemonikos, en colaboración con Medwave para su publicación.

**Tipo de revisión:** Con revisión por pares sin ciego por parte del equipo metodológico del Epistemonikos Evidence Synthesis Project.

## Resumen

### INTRODUCCIÓN

Se ha planteado que la estimulación del sueño con cannabinoides podría constituir una alternativa terapéutica en pacientes con insomnio.

### MÉTODOS

Para responder esta pregunta utilizamos Epistemonikos, la mayor base de datos de revisiones sistemáticas en salud, la cual es mantenida mediante búsquedas en múltiples fuentes de información, incluyendo MEDLINE, EMBASE, Cochrane, entre otras. Extrajimos los datos desde las revisiones identificadas, reanalizamos los datos de los estudios primarios y preparamos una tabla de resumen de los resultados utilizando el método GRADE.

### RESULTADOS Y CONCLUSIONES

Identificamos ocho revisiones sistemáticas que en conjunto incluyen tres estudios primarios, de los cuales dos corresponden a ensayos aleatorizados. Concluimos que no está claro si los cannabinoides tienen un efecto en la severidad del insomnio o en la calidad del sueño; que podrían no tener efecto en la conciliación del sueño, despertar del sueño ni comportamiento durante vigilia, y probablemente se asocian a efectos adversos frecuentes.

### Problema

El insomnio es el trastorno del sueño más frecuente en la población general y representa un motivo de consulta habitual. Este trastorno repercute en gran manera en el estado de vigilia, la capacidad laboral y la calidad de vida de las personas que lo padecen.

Se ha propuesto que los cannabinoides tienen efecto en la estimulación del sueño y de esta forma podrían ser efectivos como tratamiento en pacientes con insomnio y otros trastornos del sueño. Sin embargo, su utilidad clínica y seguridad genera controversia entre pacientes y tratantes.

## Métodos

Para responder esta pregunta utilizamos Epistemonikos, la mayor base de datos de revisiones sistemáticas en salud, la cual es mantenida mediante búsquedas en múltiples fuentes de información, incluyendo MEDLINE, EMBASE, Cochrane, entre otras. Extrajimos los datos desde las revisiones identificadas y reanalizamos los datos de los estudios primarios. Con esta información, generamos un resumen estructurado denominado FRISBEE (*Friendly*

*Summaries of Body of Evidence using Epistemonikos*), siguiendo un formato preestablecido, que incluye mensajes clave, un resumen del conjunto de evidencia (presentado como matriz de evidencia en Epistemonikos), metanálisis del total de los estudios cuando sea posible, una tabla de resumen de resultados con el método GRADE y una sección de otras consideraciones para la toma de decisión.

### Mensajes clave

- No está claro si los cannabinoides tienen un efecto en la severidad del insomnio ni en la calidad del sueño porque la certeza de la evidencia es muy baja.
- Los cannabinoides podrían no tener efecto en conciliación del sueño, despertar del sueño ni comportamiento durante vigilia y probablemente se asocian a efectos adversos frecuentes.

## Acerca del conjunto de evidencia para esta pregunta

<p>Cuál es la evidencia Véase matriz de evidencia en Epistemónicos más abajo.</p>	<p>Encontramos ocho revisiones sistemáticas [1],[2],[3],[4],[5],[6],[7],[8] que incluyen tres estudios primarios reportados en seis referencias [9],[10],[11],[12],[13],[14], de los cuales, dos corresponden a ensayos aleatorizados, reportados en cinco referencias [9],[11],[12],[13],[14]. Esta tabla y el resumen en general se basan en estos últimos, dado que el estudio observacional no aumentaba la certeza de la evidencia existente, ni entregaba información adicional relevante.</p>
<p>Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios*</p>	<p>El primer ensayo [9] incluyó 15 pacientes con insomnio (no se especifica el criterio diagnóstico utilizado). El segundo ensayo [11] incluyó 32 pacientes con diagnóstico de insomnio crónico, definido como una alteración del sueño según auto-reporte en al menos una noche por medio de forma alternada durante un tiempo mínimo de 6 meses. Se seleccionó aquellos que cumplieran estos criterios dentro de una población de pacientes con fibromialgia. En este último estudio además se exigió un test de orina negativo para cannabinoides. El promedio de edad fue de 49,5 años y el 16% fueron hombres.</p>
<p>Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios*</p>	<p>El primer ensayo [9] comparó cannabidiol en dosis de 40, 80 y 160 mg versus nitrazepam 5 mg y versus placebo. El segundo ensayo [11] comparó el efecto de nabilona entre 0,5 a 1 mg versus amitriptilina entre 10 a 20 mg. Todos estos fármacos se administraron vía oral una vez al día, antes de dormir.</p>
<p>Qué tipo de desenlaces midieron</p>	<p>El primer ensayo [9] midió la duración del sueño y la inducción del sueño. El segundo ensayo [11] midió los resultados según las escalas ISI (<i>Insomnia Severity Index</i>) y LSEQ (<i>Leeds Sleep Evaluation Questionnaire</i>). Esta última evalúa la conciliación del sueño, calidad del sueño, despertar del sueño y comportamiento durante la vigilia. Además, fue evaluada la aparición de efectos adversos asociados al uso de cannabinoides. El seguimiento del primer ensayo [11] fue de 6 semanas (2 semanas cada periodo separados por 2 semanas de descanso), el segundo ensayo [9] no especifica la duración del seguimiento, tan solo se menciona que fue "agudo".</p>

\* La información sobre los estudios primarios es extraída desde las revisiones sistemáticas identificadas, no directamente desde los estudios, a menos que se especifique lo contrario.

## Resumen de los resultados

La información sobre los efectos de los cannabinoides en insomnio está basada en 2 ensayos aleatorizados [9],[11] que incluyen 47 pacientes.

El primer ensayo [9] midió la duración del sueño y la inducción del sueño, el segundo ensayo [11] midió los resultados según las escalas ISI (*Insomnia Severity Index*) y LSEQ (*Leeds Sleep Evaluation Questionnaire*). Esta última evalúa la conciliación del sueño, calidad del sueño, despertar del sueño y comportamiento durante la vigilia.

El resumen de los resultados es el siguiente:

- No está claro si los cannabinoides tienen efecto sobre la severidad del insomnio porque la certeza de la evidencia es muy baja.
- Los cannabinoides podrían no tener efecto en la conciliación del sueño, pero la certeza de la evidencia es baja.
- No está claro si los cannabinoides tienen efecto sobre calidad del sueño porque la certeza de la evidencia es muy baja.
- Los cannabinoides podrían no tener efecto en el despertar del sueño y comportamiento durante vigilia, pero la certeza de la evidencia es baja.
- Los cannabinoides probablemente se asocian a efectos adversos frecuentes en pacientes con insomnio. La certeza de la evidencia es moderada.

<b>Cannabinoides para trastornos del sueño</b>			
<b>Pacientes</b>	Trastornos del sueño		
<b>Intervención</b>	Cannabinoides: nabilona y cannabidiol		
<b>Comparación</b>	Otros tratamientos activos (nitrazepam o amitriptilina) y placebo		
Desenlaces	Efecto absoluto		Certeza de la evidencia (GRADE)
	SIN cannabinoides	CON cannabinoides	
Escala ISI ( <i>Insomnia Severity Index</i> )	18,3	15,1	⊕○○○ <sup>1,2</sup> Muy baja
	DM: 3,25 mejor (Margen de error: 1,24 a 5,26 mejor) El uso de cannabinoides se asoció a mejoría del insomnio al compararlo con amitriptilina [11].		
Conciliación del sueño	No se encontró diferencia significativa entre cannabinoides y amitriptilina para este desenlace [11].		⊕⊕○○ <sup>1,3</sup> Baja
	No se encontró efecto en el uso de cannabinoides al compararlo con nitrazepam o placebo [9].		
Calidad del sueño	Sueño reparador		⊕○○○ <sup>1,2,4</sup> Muy baja
	DM: 0,48 peor (Margen de error: 0,01 a 0,95 peor) El uso de cannabinoides se asoció más a sueño reparador que el uso de amitriptilina [11].		
	Duración del sueño Se encontró un aumento significativo en la duración del sueño con el uso de cannabinoides en comparación con nitrazepam [9].		
Despertar del sueño y comportamiento durante la vigilia	No se encontró diferencia significativa entre cannabinoides y amitriptilina para estos desenlaces [11].		⊕⊕○○ <sup>1,3</sup> Baja
Efectos adversos	Los efectos adversos más frecuentes fueron mareo, náusea, boca seca y somnolencia [11]. Además, los efectos adversos son frecuentes en otras poblaciones [7].		⊕⊕⊕○ <sup>5</sup> Moderada
<p><b>Margen de error:</b> Intervalo de confianza del 95%.  <b>DM:</b> Diferencia de medias  <b>GRADE:</b> Grados de evidencia del GRADE Working Group (ver más adelante).</p> <p><sup>1</sup> Se disminuyó dos niveles de certeza de evidencia por imprecisión debido a que la muestra de la población estudiada era muy pequeña.  <sup>2</sup> Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por riesgo de sesgo de los estudios primarios.  <sup>3</sup> Se decidió no disminuir la certeza de evidencia por riesgo de sesgo, ya que la presencia de sesgo reforzaría la conclusión de no efecto  <sup>4</sup> Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por inconsistencia por discrepancia en las conclusiones de los diferentes ensayos aleatorizados.  <sup>5</sup> Se disminuyó en un nivel el grado de certeza de la evidencia por ser indirecta, ya que proviene de pacientes con otras patologías.</p>			

**Acerca de la certeza de la evidencia (GRADE)\***

⊕⊕⊕⊕

**Alta:** La investigación entrega una muy buena indicación del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es baja.

⊕⊕⊕○

**Moderada:** La investigación entrega una buena indicación del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es moderada.

⊕⊕○○

**Baja:** La investigación entrega alguna indicación del efecto probable. Sin embargo, la probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es alta.

⊕○○○

**Muy baja:** La investigación no entrega una estimación confiable del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es muy alta.

\*Esto es también denominado 'calidad de la evidencia' o 'confianza en los estimadores del efecto'.

†Sustancialmente distinto = una diferencia suficientemente grande como para afectar la decisión

---

## Otras consideraciones para la toma de decisión

---

### A quién se aplica y a quién no se aplica esta evidencia

---

- La evidencia presentada en este resumen se aplica a personas con insomnio crónico.
  - No se especifica en las revisiones sistemáticas si la población de los estudios primarios fue evaluada en contexto ambulatorio u hospitalizado, pero parece razonable extrapolar los resultados de este resumen a ambos escenarios.
  - La población estudiada en uno de los ensayos [11] corresponde a pacientes con diagnóstico de fibromialgia en concomitancia con insomnio, pero los resultados de este resumen podrían ser aplicables a pacientes sin fibromialgia.
- 

### Sobre los desenlaces incluidos en este resumen

---

- Los desenlaces presentados en la tabla de resumen de resultados son aquellos considerados críticos para la toma de decisión por los autores de este artículo.
- 

### Balance riesgo/beneficio y certeza de la evidencia

---

- Se trata de una intervención que podría no tener beneficios y que conlleva efectos adversos, por lo que el balance riesgo/beneficio es desfavorable.
- 

### Consideraciones de recursos

---

- Las formulaciones comerciales de cannabinoides son en general de alto costo.
  - El balance costo beneficio es desfavorable, por tratarse de una intervención costosa que no tiene beneficio claro y conlleva efectos adversos.
  - Además, en muchos países no se encuentra autorizado el uso y comercialización de estos fármacos, por lo que el costo asociado al proceso de legalización, producción, comercialización y fiscalización probablemente es sustantivo.
- 

### Qué piensan los pacientes y sus tratantes

---

- Frente a la evidencia presentada en este resumen, la mayoría de los pacientes y tratantes debiera inclinarse en contra de la utilización de cannabinoides en insomnio.
  - Actualmente existe una percepción positiva sobre los efectos terapéuticos de los cannabinoides, tanto en la ciudadanía como en muchos profesionales de salud, lo cual pone dificultades adicionales en la toma de decisiones informadas por evidencia en este contexto.
- 

### Diferencias entre este resumen y otras fuentes

---

- Existe discrepancia entre las conclusiones de nuestro resumen y algunas de las revisiones sistemáticas identificadas. La principal diferencia proviene de una apreciación diferente de la certeza de la evidencia, y el impacto de esto en las conclusiones que presentan. Además, dos de las revisiones [6],[7] interpretaron de forma distinta los resultados de uno de los estudios primarios [11]. Este error fue detectado en la guía *The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids: The Current State of Evidence and Recommendations for Research* [15], en el cual se muestra el resultado correcto al mencionar las dos revisiones sistemáticas en cuestión.
  - Las conclusiones de este resumen discrepan con una de las principales guías [15], la cual señala que existe evidencia moderada para la efectividad de cannabinoides para desenlaces a corto plazo en pacientes con insomnio asociado a otras patologías, no obstante no consideró la imprecisión de los resultados, el riesgo de sesgo de los ensayos ni la inconsistencia en algunos desenlaces.
- 

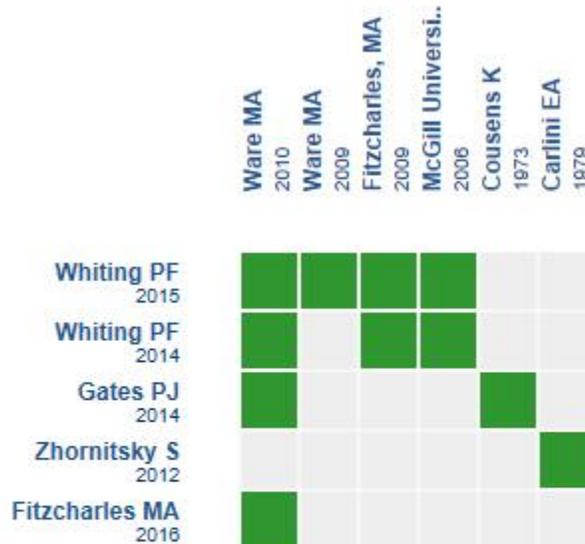
### ¿Puede que cambie esta información en el futuro?

---

- La probabilidad de que futura evidencia cambie las conclusiones de este resumen sobre los beneficios de los cannabinoides en insomnio es alta, debido a la incertidumbre asociada.
  - Según la *International Clinical Trials Registry Platform* de la Organización Mundial de la Salud, existe un ensayo en curso [16], el cual podría cambiar las conclusiones entregadas en este resumen.
  - Nuevas revisiones sistemáticas podrían aportar conclusiones más claras, dado que las identificadas podrían no contener el total de la evidencia y tienen limitaciones importantes. No identificamos revisiones sistemáticas en curso en la base de datos PROSPERO (*International prospective register of systematic reviews*).
-

## Cómo realizamos este resumen

Mediante métodos automatizados y colaborativos recopilamos toda la evidencia relevante para la pregunta de interés y la presentamos en una matriz de evidencia.



Una matriz de evidencia es una tabla que compara revisiones sistemáticas que responden una misma pregunta.

Las filas representan las revisiones sistemáticas, y las columnas muestran los estudios primarios.

Los recuadros en verde corresponden a estudios incluidos en las respectivas revisiones.

El sistema detecta automáticamente nuevas revisiones sistemáticas incluyendo cualquiera de los estudios primarios en la matriz, las cuales serán agregadas si efectivamente responden la misma pregunta.

Siga el enlace para acceder a la **versión interactiva**: [Cannabinoides para el insomnio](#)

## Notas

Si con posterioridad a la publicación de este resumen se publican nuevas revisiones sistemáticas sobre este tema, en la parte superior de la matriz se mostrará un aviso de "nueva evidencia". Si bien el proyecto contempla la actualización periódica de estos resúmenes, los usuarios están invitados a comentar en la página web de Medwave o contactar a los autores mediante correo electrónico si creen que hay evidencia que motive una actualización más precoz.

Luego de crear una cuenta en Epistemonikos, al guardar las matrices recibirá notificaciones automáticas cada vez que exista nueva evidencia que potencialmente responda a esta pregunta.

Este artículo es parte del proyecto síntesis de evidencia de Epistemonikos. Se elabora con una metodología preestablecida, siguiendo rigurosos estándares metodológicos y proceso de revisión por pares interno.

Cada uno de estos artículos corresponde a un resumen, denominado FRISBEE (*Friendly Summary of Body of Evidence using Epistemonikos*), cuyo principal objetivo es sintetizar el conjunto de evidencia de una pregunta específica, en un formato amigable a los profesionales clínicos. Sus principales recursos se basan en la matriz de evidencia de Epistemonikos y análisis de resultados usando metodología GRADE. Mayores detalles de los métodos para elaborar este FRISBEE están descritos aquí (<http://dx.doi.org/10.5867/medwave.2014.06.5997>)

La Fundación Epistemonikos es una organización que busca acercar la información a quienes toman decisiones en salud, mediante el uso de tecnologías. Su principal desarrollo es la base de datos Epistemonikos ([www.epistemonikos.org](http://www.epistemonikos.org)).

### Declaración de conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses con la materia de este artículo.

## Referencias

1. de Souza Nascimento S, Desantana JM, Nampo FK, Ribeiro EA, da Silva DL, Araújo-Júnior JX, da Silva Almeida JR, Bonjardim LR, de Souza Araújo AA, Quintans-Júnior LJ. Efficacy and safety of medicinal plants or related natural products for fibromyalgia: a systematic review. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013;2013:149468. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) | [PMC](#) |
2. Fitzcharles MA, Ste-Marie PA, Häuser W, Clauw DJ, Jamal S, Karsh J, Landry T, Leclercq S, Mcdougall JJ, Shir Y, Shojania K, Walsh Z. Efficacy, Tolerability, and Safety of Cannabinoid Treatments in the Rheumatic Diseases: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016 May;68(5):681-8. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
3. Gates PJ, Albertella L, Copeland J. The effects of cannabinoid administration on sleep: a systematic review of human studies. *Sleep Med Rev*. 2014 Dec;18(6):477-87. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
4. Parmar JR, Forrest BD, Freeman RA. Medical marijuana patient counseling points for health care professionals based on trends in the medical uses, efficacy, and adverse effects of cannabis-based pharmaceutical drugs. *Res Social Adm Pharm*. 2016 Jul-Aug;12(4):638-54. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
5. Walitt B, Klose P, Fitzcharles MA, Phillips T, Häuser W. Cannabinoids for fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Jul 18;7:CD011694. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
6. Whiting PF, Wolff R, Westwood M, Duffy S, Misso K, Keurentjes C, Lang S, Harker J, Deshpande S, Ryder S, Di Nisio M, Hernández AV, Schmidtkofer S, Kleijnen J. Systematic review of cannabis for medical use. *Kleijnen Systematic Reviews Ltd*. 2014.
7. Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, Di Nisio M, Duffy S, Hernandez AV, Keurentjes JC, Lang S, Misso K, Ryder S, Schmidtkofer S, Westwood M, Kleijnen J. Cannabinoids for Medical Use: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2015 Jun 23-30;313(24):2456-73. Review. Erratum in: *JAMA*. 2016 Apr 12;315(14):1522. *JAMA*. 2015 Dec 1;314(21):2308. *JAMA*. 2015 Aug 4;314(5):520. *JAMA*. 2015 Aug 25;314(8):837. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
8. Zornitsky S, Potvin S. Cannabidiol in humans—the quest for therapeutic targets. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2012 May 21;5(5):529-52. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) | [PMC](#) |
9. Carlini EA, Masur J, Magalhaes CCPB. Possible hypnotic effect of cannabidiol on human. preliminary study. *Ciência e Cultura*. 1979;31:315-322.
10. Cousins K, DiMascio A. (-) Delta 9 THC as an hypnotic. An experimental study of three dose levels. *Psychopharmacologia*. 1973 Dec 20;33(4):355-64. | [PubMed](#) |
11. 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 Feb 1;110(2):604-10. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
12. Ware MA, Fitzcharles MA, Joseph L, Shir Y. The effects of nabilone on sleep in fibromyalgia: results of a randomized controlled trial. *Canadian Rheumatology Association Meeting*. 2009.
13. Fitzcharles, MA, Shir, Y, Joseph, L, Ware, MA. The effects of nabilone on insomnia in fibromyalgia: results of a randomized controlled trial. *American College of Rheumatology/Association of Rheumatology Health Professionals Annual Scientific Meeting*. 2009.
14. McGill University Health Center. Nabilone Versus Amitriptyline in Improving Quality of Sleep in Patients With Fibromyalgia. *clinicaltrials.gov*. 2006.
15. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. *The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids: The Current State of Evidence and Recommendations for Research*. Washington, DC: The National Academies Press. 2017. | [CrossRef](#) |
16. University Health Network Toronto, Valeant Pharmaceuticals International Inc. Use of the cannabinoid nabilone for the promotion of sleep in chronic, non-malignant pain patients. In: *ClinicalTrials.gov [Internet]*. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2006- [cited 2014 Apr 7]. | [Link](#)

**Correspondencia a:**

[1] Centro Evidencia UC  
Pontificia Universidad Católica de Chile  
Centro de Innovación UC Anacleto Angelini  
Avda. Vicuña Mackenna 4860  
Macul  
Santiago  
Chile



Esta obra de Medwave está bajo una licencia Creative Commons Atribución-No Comercial 3.0 Unported. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso, Medwave.