

ARTÍCULO DE REVISIÓN

DOI: <http://dx.doi.org/10.14482/sun.36.3.615.78>

Alteraciones en el sueño por el consumo de *cannabis*

Sleep disturbances from the use of cannabis

AYLEEN LUBO GELVEZ¹

¹ Médica y cirujana, Universidad del Norte, Barranquilla (Colombia). Especialista en Neurología, Universidad de los Andes, Venezuela. Alta especialidad en Enfermedades Neuromusculares, Universidad Nacional Autónoma de México, México. Máster en Medicina y Fisiología del Sueño, Universidad de Murcia, España. <https://orcid.org/0000-0003-2717-2067>. CvLAC: 00017665292020392159

Correspondencia: Ayleen Indira Lubo Gelvez: Código postal: 80016. Teléfono: +573016009601. alubo@uninorte.edu.co.

■ RESUMEN

Esta es una revisión de algunos ensayos clínicos realizados acerca de las repercusiones en la estructura, arquitectura y percepción del sueño en los consumidores de cannabis. Para la búsqueda bibliográfica se consultó bases de datos, con especial énfasis en revisiones sistemáticas, metaanálisis, estudios de cohortes, ensayos controlados aleatorios y estudios de casos y controles. Las palabras claves incluyeron términos que describen el uso del *cannabis* combinado con otros que se refieren al sueño o anomalías del sueño (por ejemplo: sueño, insomnio, polisomnografía, tiempo total de sueño, latencia del sueño, sueño de onda lenta, sueño de movimiento ocular rápido y su latencia). Se extrajeron datos relevantes de cada uno de los artículos consultados. Se resumió la literatura disponible sobre mediciones subjetivas y objetivas, correlaciones clínicas y paraclínicas, diferencias entre el consumo agudo, crónico y la abstinencia, y otros puntos de discusión. Se realizaron varias correlaciones moleculares y anatómicas que explican los cambios en el sueño desde el punto de vista del sistema nervioso central. Finalmente, los resultados demuestran una disminución de la latencia del sueño con el uso agudo a dosis bajas, además menor tiempo de vigilia luego del inicio del sueño, aumento del sueño de ondas lentas y disminución del sueño de movimientos oculares rápidos; estos efectos no permanecen con el uso crónico, ya que posteriormente se presenta una peor calidad del sueño; el escenario también varía con la abstinencia, puede presentarse insomnio, disminución del tiempo total del sueño de onda lenta y del sueño total.

Palabras clave: *Cannabis*, sueño, insomnio, polisomnografía, tiempo total de sueño, latencia del sueño, sueño de onda lenta, sueño de movimiento ocular rápido y su latencia.

■ ABSTRACT

This is a review of some clinical trials conducted on the impact on sleep structure, architecture and perception in cannabis users. For the literature search, consult database queries with special emphasis on systematic reviews, meta-analyzes, cohort studies, randomized controlled trials, and case-control studies. Keywords include terms that describe cannabis use combined with others that specify sleep or sleep abnormalities (for example: sleep, insomnia, polysomnography, total sleep time, sleep latency, slow wave sleep, motion sleep fast eyepiece and its latency). Relevant data was extracted in each of the articles consulted. The available literature is summarized on: subjective and objective measurements, clinical and paraclinical correlations, differences between acute and chronic consumption and abstinence, and other points of discussion. These are various molecular and anatomical corre-

lations that explain changes in sleep from the point of view of the central nervous system. Finally, results frequently decrease sleep latency with acute use at low doses, plus shorter waking time after sleep onset, increased slow wave sleep and decreased rapid eye movement sleep, these effects do not persist with chronic use since later there is a worse quality of sleep; The setting also changes with abstinence where insomnia may occur, decreased total time for slow wave sleep and total sleep.

Keywords: *Cannabis*, sleep, insomnia, polysomnography, sleep stages, sleep latency, slow wave sleep, rapid eye movement sleep and its latency.

INTRODUCCIÓN

El *cannabis* es la sustancia psicoactiva más utilizada en el mundo; según las estimaciones de las Naciones Unidas, de 125 a 227 millones de personas lo consumen, lo cual va de la mano de su uso recreativo, legalizado recientemente en varias latitudes (1,2,3), y además el incremento del potencial terapéutico (4,5) para ciertas patologías, como: epilepsia específicamente en síndrome de Dravet y síndrome de Lennox-Gastaut (6,7), efectos secundarios en quimioterapia, pérdida de peso y apetito en paciente con síndrome de inmunodeficiencia adquirida, trastornos del espectro autista (8,9), trastornos del movimientos como enfermedad de Parkinson (10), síndrome de Tourette y corea de Huntington, espasticidad en paraplejía y en esclerosis múltiple, dolor crónico (11) y fibromialgia (12, 13), algunos de estos con niveles de evidencia controversiales (14).

De cualquier forma, hay un aumento del consumo de *cannabis*, así como una disminución del riesgo percibido (15); por ello es necesario conocer los efectos que puede tener en el estado del bienestar de las personas, y específicamente en el área de interés de esta revisión: el sueño.

Cannabis

Los términos “marihuana” y “*cannabis*” a menudo se usan de forma indistinta (8). Hablando estrictamente, el *cannabis* es el término taxonómico que denota el género herbáceo, mientras que la marihuana es una subespecie del *cannabis* de la cual se deriva una concentración importante de sustancia psicoactiva (14). Aunque la investigación sobre los efectos centrales del *cannabis* es relativamente reciente; su uso medicinal se remonta a la dinastía china del emperador Shen Nong en el año 2900 antes de Cristo (16), cuando se usaba para tratar la fatiga (17), el dolor reumático, el estreñimiento, la malaria y los trastornos reproductivos femeninos (18).

La planta de *cannabis* contiene más 480 compuestos químicos (4), como terpenoides, flavonoides, alcaloides (16) y alrededor de 80 a 100 cannabinoides (7, 14, 17), que corresponden a su compuesto más activo y acumulado, principalmente en la cavidad tricómica de las flores femeninas (16) que se definen para unirse a los receptores cannabinoides 1 y 2. El receptor CB1 existe en abundancia en las terminales presinápticas en las diversas regiones del cerebro, incluidas la sustancia negra, el cuerpo estriado, el hipocampo y la corteza cerebral, y regula negativamente la liberación de los neurotransmisores (19). CB1 es, por lo tanto, el principal receptor que media las psicoactividad del *cannabis* (20). El receptor CB1 también está presente en la periferia, como la glándula suprarrenal, los tejidos reproductivos y las células inmunes a niveles más bajos. Por otro lado, el receptor CB2 se expresa principalmente en el sistema inmune, incluido el bazo, el timo y los ganglios linfáticos, y está involucrado en los efectos inmunomoduladores de los cannabinoides (19). El consumo regular de *cannabis* está asociado con anormalidades neuroanatómicas dentro de las regiones del cerebro con una alta densidad de receptores cannabinoides 1, particularmente el hipocampo y la corteza prefrontal (21).

Los dos componentes principales del *cannabis* son delta9-tetrahidrocannabinol y cannabidiol (22); el primero es el más potente (16) y es el responsable del potencial adictivo del *cannabis*, debido a sus propiedades psicoactivas y los efectos asociados sobre la función mesolímbica dopaminérgica cerebral, aumentando su liberación de manera similar a otras drogas de abuso (8, 15,18). Los efectos del cannabidiol son distintos y contrarios a los del delta 9-tetrahidrocannabinol, ya que no induce euforia y tiene propiedades antipsicóticas, ansiolíticas, antiepilépticas, antiinflamatorias (8,11), analgésicas, inmunomoduladoras, antieméticas, neuroprotector y antitumoral en algunos modelos experimentales (6).

Repercusión en el sueño por el consumo del cannabis

El uso de *cannabis* puede estar asociados con la dependencia de sustancias (DSM-5; CIE-10) (23, 24, 25, 26, 27), síntomas específicos de abstinencia (28), deterioro cognitivo (29), trastornos afectivos (30), psicosis, trastornos de ansiedad (31) y enfermedades físicas fuera del cerebro (principalmente afecciones respiratorias y cardiovasculares) (5). Las anormalidades del sueño asociadas con el uso agudo y crónico de sustancias adictivas también se presentan en los usuarios de cannabis. Para poder establecer las diferencias se definirán según su método de evaluación.

Mediciones subjetivas. El *cannabis* puede mejorar las quejas subjetivas del sueño (32, 33), especialmente cuando se usa durante períodos cortos de tiempo (34). Sin embargo, el consumo crónico se asocia con efectos subjetivos negativos sobre el sueño que se manifiestan de manera más prominente durante la abstinencia. Este escenario deja al usuario crónico en una trampa potencial: puede ser necesario un consumo más intenso de *cannabis* para recibir sus efectos subjetivos de promoción del sueño, pero al mismo tiempo, este mayor uso contribuye a empeorar el sueño general y, por lo tanto, conduce a uso continuo y mayor (34, 35).

Lo anterior es respaldado con investigaciones que sugieren que desde el punto de vista molecular, el sistema endocannabinoide interviene con la regulación del ritmo circadiano del ciclo sueño-vigilia y el mantenimiento y promoción del sueño (36, 37), ya que sirve como enlace entre los sistemas de regulación circadianos (es decir, el núcleo supraquiasmático) y los procesos conductuales y fisiológicos que se ven afectados, incluido el sueño (38).

El papel del sistema endocannabinoide en los ritmos circadianos ha sido respaldado por un trabajo que demostró que la falta de sueño normal causa desregulación en el sistema endocannabinoide, mientras que la elevación del sistema endocannabinoide a nivel del receptor está involucrada en la recuperación homeostática del sueño después de no tener sueño normal. En este contexto, el sistema endocannabinoide es un sistema crítico involucrado en la regulación del ritmo circadiano del ciclo sueño-vigilia y el mencionado trabajo destaca la importancia de examinar el impacto de los cannabinoides en el sueño (38).

Los estudios que examinan específicamente el cannabidiol han demostrado que cuando se usa en pequeñas dosis puede tener poco efecto estimulante (39). En dosis medias a altas parece tener un efecto más sedante (36, 37) y, por lo tanto, puede mejorar la calidad del sueño (11).

Mediciones objetivas. Estudios que han examinado el efecto del *cannabis* en las mediciones objetivas del sueño obtenidas por un observador experimentado que califica el sueño por polisomnografía han confirmado en gran medida los informes subjetivos (40). Por ejemplo, un estudio observacional mostró que la administración de 10, 20 o 30 mg de delta 9-tetrahidrocannabinol disminuyó el tiempo total para conciliar el sueño (16, 37), y un estudio de polisomnografía mostró una latencia del sueño más corta y un menor tiempo de vigilia después del inicio del sueño (32, 35). En cuanto a adición, autores como García et al. mencionan que al consumir altas dosis de

9-tetrahidrocannabinol se presenta aumento de la latencia del sueño con disminución del tiempo en fase de movimientos oculares rápidos (20).

La investigación sobre el impacto del *cannabis* en el sueño comenzó en la década de 1970 e incluyó una serie de estudios que examinaron el sueño basado en la polisomnografía (38). Algunos de esos trabajos demostraron un aumento del sueño de ondas lentas, una disminución del tiempo total en sueño de movimientos oculares rápidos (efecto del delta 9-tetrahidrocannabinol) (34) y una disminución de la densidad movimientos oculares rápidos (por ejemplo, número de movimientos oculares durante el sueño de movimientos oculares rápidos) (36).

En los consumidores crónicos de *cannabis*, los efectos de este en el sueño medido objetivamente son notablemente diferentes (32). Con el uso crónico, los individuos desarrollan tolerancia a la mayoría de los efectos observados en usuarios novatos (40), incluidos sus efectos inductores del sueño y la mejora del sueño de onda lenta. La eficiencia del sueño tampoco mejora ni empeora. La tolerancia a los cambios del sueño de movimientos oculares rápidos, sin embargo, parece estar relativamente apagada. No obstante, no existe consenso con respecto al tiempo de sueño de movimientos oculares rápidos, y los estudios han reportado disminución, ningún cambio o aumento del tiempo en esta fase (35).

En resumen, tanto el cannabidiol como el delta 9-tetrahidrocannabinol tienen efectos profundos, consistentes en la arquitectura del sueño de los usuarios de *cannabis* (41). Se ha encontrado que Cannabidiol reduce la fase 3 (sueño de ondas lentas) cuando se usa combinado con delta 9-tetrahidrocannabinol. Se ha demostrado que el estadio 3 del sueño es importante en la consolidación de la memoria declarativa dependiente del hipocampo (42), cuando previamente se pensaba que el sueño de movimientos oculares rápidos jugaba un rol mayor en la consolidación de la memoria (43). Este hallazgo explica los efectos adversos del *cannabis* sobre la memoria de trabajo y la habilidad para mantener la información (36, 44).

Repercusión en el sueño por la abstinencia del *cannabis*

Por lo general, los síntomas de abstinencia de *cannabis* ocurren de 1 a 2 días después del cese del uso intensivo, y pueden durar entre 7 y 14 días. Las alteraciones del sueño parecen caracterizarse por problemas para conciliar el sueño, despertar temprano (28), mala calidad del sueño, ensoñaciones extrañas y disminución del tiempo total de sueño (15, 35). Tales síntomas ocurren en el

32 al 76 % de las personas que experimentan abstinencia (33). Se observa comúnmente el regreso al consumo de *cannabis* (28) (o el uso de alcohol u otros sedantes) para promover el sueño (35). Por ello se conoce que la dificultad para dormir es el síntoma de abstinencia que se supone está más asociado con la recaída al consumo de *cannabis* (21).

Los estudios de polisomnografía sobre la abstinencia de cannabis han demostrado efectos negativos (33), como aumentos en la latencia del inicio del sueño y la vigilia después del inicio del sueño. El tiempo total de sueño, la eficiencia del sueño y el tiempo de sueño de onda lenta se reducen, y el sueño de movimientos oculares rápidos aumenta (rebote). También se ha informado una latencia de sueño de movimientos oculares rápidos más corta (28).

Los cambios durante la abstinencia son más notorios entre los usuarios de marihuana que consumen mucho (uso de marihuana ≥ 5 veces por semana durante los últimos 3 meses) (45).

Hay informes contradictorios respecto al sueño de movimientos oculares rápidos en la abstinencia sostenida. Inicialmente parece que el tiempo de sueño de movimientos oculares rápidos aumenta/rebota temprano en la abstinencia, pero disminuye a medida que avanza la abstinencia. La razón de este continuo empeoramiento del sueño con disminución del sueño de movimientos oculares rápidos durante la abstinencia no está clara, pero podría reflejar un problema de sueño subyacente preexistente y / o los efectos a largo plazo del uso crónico (33, 35).

Otros puntos de discusión

El sueño es un proceso biológico crucial, y ha sido reconocido por mucho tiempo como determinante esencial de la salud. Si bien no todas las funciones del sueño se entienden completamente, se conoce que incide en restaurar la energía, promover la curación, interactuar con el sistema inmune e impactar tanto en la función como en el comportamiento cerebral (46). La legalización del uso recreativo del *cannabis* puede implicar un aumento en los trastornos del sueño, y así convertirse en un potencial problema de salud pública.

En sintonía con el enunciado anterior, las dificultades para dormir son un factor predisponente para el consumo de *cannabis* (47, 48, 49, 50), y los problemas de sueño basales son un predictor significativo del consumo posterior de *cannabis*, lo cual duplica el riesgo de consumo futuro (35).

Se encuentra bajo investigaciones la utilización de *cannabis* para tratar la apnea del sueño, sin embargo, la posición actual de la Sociedad Americana del Sueño es que este no debe ser utilizado, ya que la evidencia es insuficiente y poco confiable en términos de efectividad, tolerabilidad y seguridad (32, 51).

CONCLUSIONES

El sistema endocannabinoide interviene en la regulación del ritmo circadiano del ciclo sueño-vigilia y el mantenimiento y promoción del sueño.

Los efectos deseables del *cannabis* en el sueño se informan con menos frecuencia en los consumidores crónicos de *cannabis* en comparación con los usuarios novatos. Los usuarios crónicos informan insomnio de conciliación y ensoñaciones extrañas, entre otros síntomas asociados con la abstinencia. Estos hallazgos subjetivos se han correlacionado con una latencia de inicio de sueño más prolongada, un sueño de onda lenta reducido y un rebote de sueño de movimientos oculares rápidos observado en estudios de polisomnografía.

El consumo de *cannabis* y las alteraciones del sueño van de la mano y comparten una relación bidireccional en la que cada una incide fuertemente sobre la otra.

Dado los efectos negativos del *cannabis* sobre el sueño, este no se debería plantear como opción terapéutica para los trastornos del sueño como el insomnio y/o los problemas respiratorios del sueño como la apnea.

En la actualidad, hay una legislación cada vez más tolerante que permite la descriminalización, despenalización, legalización y medicalización del *cannabis* en muchos países; por tanto, cada vez será más frecuente el uso en los consumidores actuales y más cantidad de nuevos usuarios, que se refleja en una mayor frecuencia de daños relacionados con su uso, por tanto se hace necesario continuar las investigaciones sobre sus efectos, especialmente sobre el sueño.

Conflicto de intereses: Ninguno.

REFERENCIAS

1. Cunningham JA. Beliefs about cannabis at the time of legalization in Canada: results from a general population survey. *Harm Reduction Journal*. Jan 2020 ;17(1):1–4. Available from: <http://ezproxy.uni-norte.edu.co:2141/login.aspx?direct=true&db=a9h&AN=141077818&lang=es&site=ehost-live>
2. Chihuri S, Li G. State marijuana laws and opioid overdose mortality. *Inj Epidemiol*. Sep 2019 ;6:38. Doi: 10.1186/s40621-019-0213-z. PMID: 31497489; PMCID: PMC6717967.
3. Chung C, Salottolo K, Tanner A II, Carrick MM, Madayag R, Berg G et al. The impact of recreational marijuana commercialization on traumatic injury. *Inj Epidemiol*. Feb 2019 ;6(1):3. doi: 10.1186/s40621-019-0180-4. PMID: 30714081; PMCID: PMC6360194.
4. Aryal N, Orellana DF, Bouie J. Distribution of cannabinoid synthase genes in non-Cannabis organisms. *J Cannabis Res*. 1, 8 (2019). <https://doi.org/10.1186/s42238-019-0008-7>
5. Hoch E, Bonnet U, Thomasius R, Ganzer F, Havemann-Reinecke U, Preuss UW. Risks associated with the non-medicinal use of cannabis. *Dtsch Arztebl Int*. Apr 2015 ;112(16):271-8. Doi: 10.3238/arztebl.2015.0271. PMID: 25939318; PMCID: PMC4442549.
6. Franco V, Perucca E. Pharmacological and Therapeutic Properties of Cannabidiol for Epilepsy. *Drugs*. 2019; 79: 1435–1454. <https://doi.org/10.1007/s40265-019-01171-4>
7. Aguirre-Velázquez CG. Report from a Survey of Parents Regarding the Use of Cannabidiol (*Medicinal cannabis*) in Mexican Children with Refractory Epilepsy. *Neurol Res Int*. 2017;2017:2985729. Doi: 10.1155/2017/2985729. Epub 2017 Mar 14. PMID: 28392943; PMCID: PMC5368357.
8. Agarwal R, Burke SL, Maddux M. Current state of evidence of cannabis utilization for treatment of autism spectrum disorders. *BMC Psychiatry*. 2019;19: 328.
9. Petker T, DeJesus J, Lee A, Gillard J, Owens MM, Balodis I et al . Cannabis Use, Cognitive Performance, and Symptoms of Attention Deficit/Hyperactivity Disorder in Community Adults. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*. Feb2020, . Advance online publication. <http://dx.doi.org/10.1037/pha0000354>.
10. Montero-Oleas N, Arévalo-Rodríguez I, Núñez-González S, Viteri-García A, Simancas-Racines D. Therapeutic use of cannabis and cannabinoids: an evidence mapping and appraisal of systematic reviews. *BMC Complement Med Ther*. Jan 2020 ;20(1):12. Doi: 10.1186/s12906-019-2803-2. PMID: 32020875; PMCID: PMC7076827.

11. Lafaye G, Karila L, Blecha L, Benyamina A. Cannabis, cannabinoids, and health. *Dialogues Clin Neurosci.* Sep 2017; (3):309-316. PMID: 29302228; PMCID: PMC5741114.
12. Sagy I, Bar-Lev Schleider L, Abu-Shakra M, Novack V. Safety and Efficacy of Medical Cannabis in Fibromyalgia. *J. Clin. Med.* 2019; 8: 807.
13. Gonen Tal, Amital Howard. Cannabis and Cannabinoids in the Treatment of Rheumatic Diseases. *Rambam Maimonides medical journal.* 2020; 11: 10.5041/RMMJ.10389.
14. Pratt M, Stevens A, Thuku Mi, Butler C, Skidmore B, Wieland L et al. Benefits and harms of medical cannabis: a scoping review of systematic reviews. *Systematic Reviews.* 2019. 8. 10.1186/s13643-019-1243-x.
15. Zehra A, Burns J, Liu CK et al. Cannabis Addiction and the Brain: a Review. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2018;13: 438–452. <https://doi.org/10.1007/s11481-018-9782-9>
16. Bonini S, Premoli M, Tambaro S, Kumar A, Maccarinelli G, Memo M, Mastinu A. Cannabis sativa: A comprehensive ethnopharmacological review of a medicinal plant with a long history. *Journal of Ethnopharmacology.* 2018; 227. 10.1016/j.jep.2018.09.004.
17. Tapley P, Kellett S. Cannabis-based medicines and the perioperative physician. *Perioperative Medicine.* 2019;8: 10.1186/s13741-019-0127-x.
18. Macdonald K, Pappas K. Why not pot?: A Review of the Brain-based Risks of Cannabis. *Innovations in clinical neuroscience.* 2016;13: 13-22.
19. Tsuboi K, Uyama T, Okamoto Y, Ueda N. Endocannabinoids and related N-acylethanolamines: biological activities and metabolism. *Inflammation and Regeneration.* 2018; 38: 10.1186/s41232-018-0086-5.
20. Garcia, Alexandra N, Ihsan M S. Polysomnographic sleep disturbances in nicotine, caffeine, alcohol, cocaine, opioid, and cannabis use: a focused review. *The American Journal on Addictions.* 2015;24(7): 590-598.
21. Bonnet U, Preuss UW. The cannabis withdrawal syndrome: current insights. *Subst Abuse Rehabil.* Apr 2017 ;8:9-37. Doi: 10.2147/SAR.S109576. PMID: 28490916; PMCID: PMC5414724.
22. MacCallum CA, Russo EB. Practical Considerations in Medical Cannabis Administration and Dosing. *Eur J Intern Med.* 2018;49:12-19. PubMed PMID: 29307505.
23. Budney AJ, Sofis MJ, Borodovsky JT. An update on cannabis use disorder with comment on the impact of policy related to therapeutic and recreational cannabis use. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.*

- Feb 2019;269(1):73-86. Doi: 10.1007/s00406-018-0976-1. Epub 2019 Jan 2. PMID: 30604051; PMCID: PMC6397057.
24. Tiet QQ, Leyva YE, Moos RH, Frayne SM, Osterberg L, Smith B. Screen of Drug Use: Diagnostic Accuracy of a New Brief Tool for Primary Care. *JAMA Intern Med.* 2015;175(8):1371–1377. Doi:10.1001/jamainternmed.2015.2438
 25. Mason M. Depressive Symptoms Moderate Cannabis Use for Young Adults in a Text-Delivered Randomized Clinical Trial for Cannabis Use Disorder. *Addictive Behaviors.* 2019; 104: 106259. 10.1016/j.addbeh.2019.106259.
 26. Kopak AM,, Proctor S L, Hoffmann N G. An Assessment of the Compatibility of DSM-IV and Proposed DSM-5 Criteria in the Diagnosis of Cannabis Use Disorders. *Substance Use & Misuse.* 2012;47(12): 1328-1338. Doi: 10.3109/10826084.2012.714039
 27. Feingold D, Livne O, Rehm J. and Lev-Ran, S. Probability and correlates of transition from cannabis use to DSM-5 cannabis use disorder: Results from a large-scale nationally representative study. *Drug Alcohol Rev.* 2020;39: 142-151. Doi:10.1111/dar.13031
 28. Gates P, Albertella L, Copeland J. The effects of cannabinoid administration on sleep: A systematic review of human studies. *Sleep Medicine Reviews.* 2014;18: 10.1016/j.smrv.2014.02.005.
 29. Ruglass LM, Shevorykin A, Dambreville N, Melara RD. Neural and behavioral correlates of attentional bias to cannabis cues among adults with cannabis use disorders. *Psychology of Addictive Behaviors.* 2019; 33(1): 69–80. <https://doi.org/10.1037/adb0000423>
 30. Metrik J, Jackson K, Bassett S, Zvolensky M, Seal K, Borsari B. The mediating roles of coping, sleep, and anxiety motives in cannabis use and problems among returning veterans with PTSD and MDD. *Psychology of addictive behaviors: journal of the Society of Psychologists in Addictive Behaviors.* 2016;30(7): 743-754. <http://dx.doi.org/10.1037/adb0000210>. Retrieved from <https://escholarship.org/uc/item/3j1936sw>
 31. Leadbeater B, Ames M, Linden-Carmichael A. Age-varying effects of cannabis use frequency and disorder on symptoms of psychosis, depression, and anxiety in adolescents and adults. *Addiction.* 2018;114. 10.1111/add.14459.
 32. Kuhathasan N, Dufort A, MacKillop J, Gottschalk R, Minuzzi L, Frey B. The Use of Cannabinoids for Sleep: A Critical Review on Clinical Trials. *Experimental and Clinical Psychopharmacology.* 2019; 27. 10.1037/pha0000285.

33. Cranford JA, Arnedt JT, Conroy DA, Bohnert KM, Bourque C, Blow FC, Ilgen M. Prevalence and correlates of sleep-related problems in adults receiving medical cannabis for chronic pain. *Drug Alcohol Depend.* Nov 2017 ;180:227-233. Doi: 10.1016/j.drugalcdep.2017.08.017. Epub 2017 Sep 9. PMID: 28926791; PMCID: PMC5648597.
34. Altman B, Mian M, Slavin M, Earleywine M. Cannabis Expectancies for Sleep. *Journal of Psychoactive Drugs.* 2019; 51: 1-8. 10.1080/02791072.2019.1643053.
35. Angarita G A, Emadi N, Hodges S, Morgan P T. (December 8). Sleep abnormalities associated with alcohol, cannabis, cocaine, and opiate use: A comprehensive review. *Addiction Science and Clinical Practice.* BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s13722-016-0056-7>
36. Furer T, Nayak K, Shatkin JP. Exploring Interventions for Sleep Disorders in Adolescent Cannabis Users. *Med Sci (Basel).* Feb 2018 ;6(1):11. Doi: 10.3390/medsci6010011. PMID: 29419734; PMCID: PMC5872168.
37. Mondino A, Cavelli M, Gonzalez J, Santana N, Castro S, Mechoso B et al. Acute effect of vaporized Cannabis on sleep and electrocortical activity. *Pharmacology Biochemistry and Behavior.* 2019;179; 10.1016/j.pbb.2019.02.012.
38. Babson KA, Sottile J, Morabito D. Cannabis, Cannabinoids, and Sleep: a Review of the Literature. *Current Psychiatry Reports.* Apr 2017; (4):23. Doi: 10.1007/s11920-017-0775-9.
39. Winiger E, Huggett S, Hatoum A, Stallings M, Hewitt J. Onset of regular cannabis use and adult sleep duration: Genetic variation and the implications of a predictive relationship. *Drug and Alcohol Dependence.* 2019;204. 10.1016/j.drugalcdep.2019.06.019.
40. Conroy DA, Kurth ME, Strong DR, Brower KJ, Stein MD. Marijuana use patterns and sleep among community-based young adults. *J Addict Dis.* 2016;35(2):135-43. Doi: 10.1080/10550887.2015.1132986. Epub 2016 Jan 4. PMID: 26727193; PMCID: PMC4911998.
41. Belendiuk KA, Babson KA, Vandrey R, Bonn-Miller MO. Cannabis species and cannabinoid concentration preference among sleep-disturbed medicinal cannabis users. *Addictive Behaviors.* Nov 2015 ;50:178-181. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2015.06.032>
42. Sawangjit A, Oyanedel CN, Niethard N et al. The hippocampus is crucial for forming non-hippocampal long-term memory during sleep. *Nature.* 2018;564: 109–113. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0716-8>

43. Friedrich M, Mölle M, Friederici AD, Born J. Sleep-dependent memory consolidation in infants protects new episodic memories from existing semantic memories. *Nat Commun*. Mar 2020 ;11(1):1298. Doi: 10.1038/s41467-020-14850-8. PMID: 32157080; PMCID: PMC7064567.
44. Castaño G, Velásquez E, Olaya Á. Aportes al debate de legalización del uso medicinal de la marihuana en Colombia. *Revista Facultad Nacional de Salud Pública*. 2017;35: 16-26. 10.17533/udea.rfnsp.v35n1a03.
45. Pacek LR, Herrmann ES, Smith MT, Vandrey R. Sleep continuity, architecture and quality among treatment-seeking cannabis users: An in-home, unattended polysomnographic study. *Exp Clin Psychopharmacol*. Aug 2017;25(4):295-302. Doi: 10.1037/pha0000126. PMID: 28782982; PMCID: PMC6309181.
46. Perez-Pozuelo I, Zhai B, Palotti J, Mall R, Aupetit M, Garcia-Gomez JM et al. The future of sleep health: a data-driven revolution in sleep science and medicine. *NPJ Digit Med*. Mar 2020 ;3:42. Doi: 10.1038/s41746-020-0244-4. PMID: 32219183; PMCID: PMC7089984.
47. Goodhines P A, Gellis L A, Park A, 0194 Alcohol and Marijuana Use for Sleep Aid in College Students: A Daily Diary Investigation, *Sleep*. April 2018; Issue (suppl_1): , A76. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsy061.193>
48. M, Arnsten J H. Wurm G. Use of Cannabis to Relieve Pain and Promote Sleep by Customers at an Adult Use Dispensary. *Journal of Psychoactive Drugs*. 2019;51(5): 400-404. Doi: 10.1080/02791072.2019.1626953
49. Mike TB, Shaw DS, Forbes EE, Sitnick SL, Hasler BP. The hazards of bad sleep-Sleep duration and quality as predictors of adolescent alcohol and cannabis use. *Drug Alcohol Depend*. Nov 2016 ;168:335-339. Doi: 10.1016/j.drugalcdep.2016.08.009. Epub 2016 Sep 19. PMID: 27659736; PMCID: PMC5086262.
50. Hasler BP, Franzen PL, de Zambotti M, Prouty D, Brown SA, Tapert SF et al. Eveningness and Later Sleep Timing Are Associated with Greater Risk for Alcohol and Marijuana Use in Adolescence: Initial Findings from the National Consortium on Alcohol and Neurodevelopment in Adolescence Study. *Alcohol Clin Exp Res*. June 2017;41(6):1154-1165. Doi: 10.1111/acer.13401. Epub 2017 May 29. PMID: 28421617; PMCID: PMC5488322.
51. Ramar K, Rosen IM, Kirsch DB, Chervin RD, Carden KA, Aurora RN et al. Medical Cannabis and the Treatment of Obstructive Sleep Apnea: An American Academy of Sleep Medicine Position Statement. *J Clin Sleep Med*. Apr 2018 ;14(4):679-681. Doi: 10.5664/jcsm.7070. PMID: 29609727; PMCID: PMC5886446.