



UNIVERSIDAD TÉCNICA PARTICULAR DE LOJA
La Universidad Católica de Loja

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

CARRERA DE MEDICINA

**Uso de cannabinoides para el manejo del dolor y la calidad
de sueño en pacientes con fibromialgia**

Trabajo de titulación previo a la obtención del título de:

MÉDICO

Autor: Bravo Espinosa, Cristhian Javier

Director: Astudillo Romero, Rodrigo Xavier

LOJA

2023



Esta versión digital, ha sido acreditada bajo la licencia Creative Commons 4.0, CC BY-NC-SA: Reconocimiento-No comercial-Compartir igual; la cual permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra, mientras se reconozca la autoría original, no se utilice con fines comerciales y se permiten obras derivadas, siempre que mantenga la misma licencia al ser divulgada. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.es>

2023

Aprobación del director del trabajo de titulación

Loja, 05 de septiembre de 2023

Doctora

Irene Carrillo Mayanquer

Directora de la carrera de Medicina

Ciudad.-

De mi consideración:

Me permito comunicar que, en calidad de director del presente Trabajo de Titulación denominado: "Uso de cannabinoides para el manejo del dolor y la calidad de sueño en pacientes con fibromialgia" realizado por Cristhian Javier Bravo Espinosa ha sido orientado y revisado durante su ejecución, así mismo ha sido verificado a través de la herramienta de similitud académica institucional, y cuenta con un porcentaje de coincidencia aceptable. En virtud de ello, y por considerar que el mismo cumple con todos los parámetros establecidos por la Universidad, doy mi aprobación a fin de continuar con el proceso académico correspondiente

Particular que comunico para los fines pertinentes.

Atentamente,

Director: Dr. Rodrigo Xavier Astudillo Romero

CI: 0103311445

rxastudillo@utpl.edu.ec

Declaración de autoría y cesión de derechos

Yo, Cristhian Javier Bravo Espinosa, declaro y acepto en forma expresa lo siguiente:

Ser autor (a) del Trabajo de Titulación denominado: Uso de cannabinoides para el manejo del dolor y la calidad del sueño en pacientes con fibromialgia, de la carrera de Medicina, específicamente de los contenidos comprendidos en: Marco teórico, Método, Resultados y Discusión, siendo Rodrigo Xavier Astudillo Romero, director del presente trabajo; también declaro que la presente investigación no vulnera derechos de terceros ni utiliza fraudulentamente obras preexistentes. Además, ratifico que las ideas, criterios, opiniones, procedimientos y resultados vertidos en el presente trabajo investigativo, son de mi exclusiva responsabilidad. Eximo expresamente a la Universidad Técnica Particular de Loja y a sus representantes legales de posibles reclamos o acciones judiciales o administrativas, en relación a la propiedad intelectual de este trabajo.

Que la presente obra, producto de mis actividades académicas y de investigación, forma parte del patrimonio de la Universidad Técnica Particular de Loja, de conformidad con el artículo 20, literal j), de la Ley Orgánica de Educación Superior; y, artículo 91 del Estatuto Orgánico de la UTPL, que establece: “Forman parte del patrimonio de la Universidad la propiedad intelectual de investigaciones, trabajos científicos o técnicos y tesis de grado que se realicen a través, o con el apoyo financiero, académico o institucional (operativo) de la Universidad”, en tal virtud, cedo a favor de la Universidad Técnica Particular de Loja la titularidad de los derechos patrimoniales que me corresponden en calidad de autor/a, de forma incondicional, completa, exclusiva y por todo el tiempo de su vigencia.

La Universidad Técnica Particular de Loja queda facultada para ingresar el presente trabajo al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública, en cumplimiento del artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

.....
Autor: Cristhian Javier Bravo Espinosa

C.I.: 1150025581

cibravo5@utpl.edu.ec

Dedicatoria

A mi abuelita Rosita

Por ser mi motivación e iluminarme desde el cielo para seguir con todos mis proyectos.

Y

A mis padres.

Por impulsarme en mi crecimiento, dedicación, y darme su ejemplo para ser mejor persona.

Agradecimiento

Mi agradecimiento a la Universidad Técnica Particular de Loja, a la Facultad de Medicina, y a todos mis maestros que estuvieron en cada etapa de mi formación.

A mis padres, por creer en mí, y a mis amigos que llegaron en el camino y que así mismo me extendieron sus ánimos y paciencia.

Y de manera única a Dios, por fortalecerme y guiarme a ser un buen profesional.

Índice de contenido

Carátula.....	I
Aprobación del director del Trabajo de Titulación.....	II
Declaración de autoría y cesión de derechos.....	III
Dedicatoria.....	V
Agradecimiento.....	VI
Índice de contenido.....	VII
Índice de tablas.....	VIII
Resumen.....	1
Abstract.....	2
Introducción.....	3
Capítulo uno.....	5
Marco teórico.....	5
1.1 <i>Fibromialgia</i>	5
1.1.1 <i>Definición y epidemiología</i>	5
1.1.2 <i>Fisiopatología</i>	5
1.1.3 <i>Manifestaciones clínicas</i>	6
1.1.4 <i>Diagnóstico</i>	7
1.1.5 <i>Tratamiento</i>	7
1.2 <i>Cannabinoides</i>	8
1.2.1 <i>Definiciones y características</i>	8
1.2.2 <i>El sistema endocannabinoide</i>	9
1.2.3 <i>Usos y beneficios</i>	10
1.2.4 <i>Efectos adversos</i>	10

Capítulo dos.....	12
Método.....	12
2.1 Estrategia de búsqueda.....	12
2.2 Criterios de inclusión.....	13
2.3. Criterios de exclusión.....	14
2.4 Niveles de evidencia para estudios seleccionados.....	14
Capítulo tres.....	15
Resultados.....	15
3.1 Resultados obtenidos.....	15
3.2 Diagrama de flujo de resultados.....	17
3.3 Tabla de extracción de datos.....	17
3.4 Descripción de los artículos.....	23
Capítulo cuatro.....	29
Discusión.....	30
Conclusiones.....	35
Recomendaciones.....	37
Bibliografía.....	38

Índice de tablas

Tabla 1 Descriptores usados para construir la ecuación de búsqueda	12
Tabla 2 Niveles de evidencia para estudios de tratamiento. Propuesta del SIGN.	14
Tabla 3 Resultados al aplicar la ecuación de búsqueda en español en la BVS	15
Tabla 4 Resultados al aplicar la ecuación de búsqueda en inglés en la BVS	15

Tabla 5 Resultados al aplicar la ecuación de búsqueda en PubMed	16
Tabla 6 Extracción de los principales datos de los artículos seleccionados	17

Índice de figuras

Figura 1 Resumen de la búsqueda y selección de artículos	16
---	-----------

Resumen

Objetivo: Describir los beneficios y características del uso de cannabinoides para el manejo del dolor y la calidad del sueño en pacientes con fibromialgia, a través de una revisión narrativa de la literatura biomédica. Método: Se realizó una revisión de la literatura en las bases de datos de la Biblioteca Virtual de Salud y PubMed, se construyeron dos ecuaciones de búsqueda y se aplicaron criterios de inclusión y exclusión. Resultados: Se seleccionaron 7 artículos originales actualizados, 5 de tipo observacional y 2 experimentales, se realizó una tabla de extracción de los principales datos y luego una descripción más detallada de cada uno previo a la discusión. Conclusiones: Existe evidencia científica que avala el beneficio de los cannabinoides para el manejo de dolor y calidad de sueño de los pacientes con fibromialgia, sin embargo, aún queda mucho por investigar respecto a los factores que influyen en este beneficio y las pautas de tratamiento, antes de establecer a los cannabinoides como una de las terapias de primera línea para la fibromialgia.

Palabras clave: fibromialgia, manejo del dolor, cannabinoides

Abstract

Objective: To describe the benefits and characteristics of the use of cannabinoids for pain management and sleep quality in patients with fibromyalgia, through a narrative review of the biomedical literature. Method: A literature review was performed in the Virtual Health Library and PubMed databases, two search equations were constructed and inclusion and exclusion criteria were applied. Results: Seven updated original articles, five observational and two experimental, were selected, an extraction table of the main data was created and then a more detailed description of each was made prior to discussion. Conclusions: There is scientific evidence supporting the benefit of cannabinoids for pain management and sleep quality in fibromyalgia patients, however, much research remains to be done regarding the factors influencing this benefit and treatment guidelines before establishing cannabinoids as one of the first-line therapies for fibromyalgia.

Keywords: fibromyalgia, pain management, cannabinoids

Introducción

La fibromialgia es un síndrome reumatológico caracterizado principalmente por la presencia de dolor crónico y umbral de dolor disminuido (Choez-Chiquito et al., 2021); se estima que su prevalencia a nivel mundial está entre el 0.6 al 6.6% (Gamba et al., 2019), no existen datos específicos a nivel de Ecuador, una tesis realizada por Maldonado et al. en 2015 encontró un nivel de prevalencia de fibromialgia en la ciudad de Cuenca de 2.1%.

La fibromialgia se considera una enfermedad que puede llegar a ser incapacitante, afectando el funcionamiento físico y social de los pacientes, en la investigación realizada por Monroy-Hidalgo et al. (2019) se encontró que más de la mitad de los pacientes pasaron a trabajar intermitentemente o tuvieron que retirarse de su trabajo, además son personas que por lo general no responden adecuadamente al tratamiento con el que se cuenta en la actualidad.

El uso de cannabis medicinal para el tratamiento de patologías caracterizadas por la presencia de dolor crónico ha sido un tema común de debate en los últimos años; se ha visto que los fármacos con cannabis pueden conseguir un alivio de dolor del 50% en pacientes con dolor neuropático (Mücke et al., 2018).

Con estos antecedentes, la presente revisión bibliográfica de tipo narrativo pretende realizar una búsqueda detallada en las principales bases de datos de información científica, para así elaborar una síntesis de la evidencia actualizada con la que se cuenta, respecto al uso de cannabinoides para el manejo del dolor y de la calidad de sueño, en pacientes con fibromialgia.

Para la investigación se usaron descriptores y ecuaciones de búsqueda, mismas que fueron consultadas en los motores de búsqueda de la Biblioteca Virtual de Salud [BVS] y PubMed. Se aplicaron criterios de inclusión y exclusión y luego de un proceso de análisis de los principales resultados, se seleccionaron 7 artículos originales, los cuales fueron analizados y contrastados para extraer sus respectivas conclusiones y efectuar una discusión sobre estas.

Para el desarrollo de la revisión, se presentan en primer lugar los antecedentes de la literatura en un capítulo de marco teórico, que abarca dos secciones principales, la fibromialgia y características asociadas a esta enfermedad y en segundo lugar a los cannabinoides y el sistema endocannabinoide. El segundo capítulo, "Método", expone la metodología realizada para la búsqueda y tamizaje de la información. El capítulo de resultados incluye la tabla de extracción de datos y la descripción de los principales hallazgos de los artículos incluidos. Finalmente se presenta la discusión de los artículos seleccionados y las principales conclusiones y recomendaciones que se pudo determinar tras esta investigación bibliográfica.

Objetivo:

Describir los beneficios y características del uso de cannabinoides para el manejo del dolor y la calidad del sueño en pacientes con fibromialgia, a través de una revisión narrativa de la literatura biomédica

Capítulo uno

Marco teórico

1.1 Fibromialgia

1.1.1 Definición y epidemiología

La fibromialgia se considera un síndrome reumático caracterizado por la presencia de dolor crónico y manifestaciones exageradas ante estímulos nociceptivos (García y Abud, 2020). El dolor se presenta sin una causa aparente y puede situarse en cualquier parte del cuerpo, sin que exista alteración anatómica o inflamatoria evidenciable, (Guzmán-Silahua et al., 2018) además se asocia con una amplia variedad de síntomas acompañantes que alteran la calidad de vida de los pacientes (Monroy-Hidalgo et al., 2019). Aunque se la ha relacionado con factores genéticos, hormonales, inmunológicos, neurales y ambientales, en casi la totalidad de los pacientes no existe una causa específica de la enfermedad (García & Abud, 2020).

De acuerdo con Álvarez et al. (2019), la fibromialgia representa el tercer motivo de consulta en la especialidad de Reumatología, después de la osteoartritis y la artritis reumatoide. A nivel mundial se ha establecido una prevalencia de entre 1.3 a 8%, más frecuente en el género femenino, con una relación de 9:1 con respecto a los varones (Monroy-Hidalgo et al., 2019); aunque se ha determinado que puede manifestarse a cualquier edad, se ha visto un pico de incidencia entre los 25 y los 50 años (Guzmán-Silahua et al., 2018)

1.1.2 Fisiopatología

Los factores involucrados en la fisiopatología de la fibromialgia aún no se conocen con exactitud y siguen siendo tema de investigaciones actuales. Se ha propuesto la existencia de una alteración en el procesamiento del dolor a nivel cerebral, es decir, los pacientes se vuelven hipersensibles al dolor (Siracusa et al., 2021)

García y Abud (2020) plantean que existe un incremento de neurotransmisores excitatorios como glutamato o sustancia P, al mismo tiempo que neurotransmisores inhibitorios como norepinefrina o serotonina presentan niveles disminuidos en las vías antinociceptivas descendentes; y además, se han detectado alteraciones en la unión del

receptor opioide en áreas cerebrales encargadas de procesar el dolor, propiciando la hiperalgesia.

Para Guzmán-Silahua et al. (2018) existe un factor genético relacionado, pues una persona con un familiar en primer grado con fibromialgia tiene un riesgo 8 veces superior de también desarrollar la enfermedad, observándose polimorfismos en los genes “catecol-O-metiltransferasa, receptor de dopamina tipo 4, serotonina-5-hidroxitriptamina y receptor de serotonina”. Siracusa et al. (2021) también relacionan al gen CNR1, encargado de codificar el receptor cannabinoide CB-1 y que además se ha asociado con otros trastornos de dolor.

La relación entre la fibromialgia y alteraciones del estado del ánimo alude a anomalías neuroendócrinas y respuesta al estrés alterada, involucrando el eje hipotálamo-hipófisis (Choez-Chiquito et al., 2021); igualmente, se ha visto que durante la noche los pacientes presentan menor secreción de melatonina, lo que podría explicar la mala calidad de sueño y la fatiga posterior (García y Abud, 2020).

La fibromialgia parece ser mucho más común en mujeres que en hombres debido a que este primer grupo puede llegar a presentar mayores niveles de ansiedad y depresión, respuesta alterada al dolor y efectos hormonales relacionados con el ciclo menstrual (Siracusa et al., 2021).

1.1.3 Manifestaciones clínicas

El síntoma primordial es el intenso dolor muscular y articular, generalmente crónico y generalizado, pero puede variar entre cada día respecto a su intensidad y localización, y puede verse acentuado por factores de activación emocional, sobre todo el estrés (Garzón y Gavilán, 2018).

Los pacientes con fibromialgia pueden presentar un gran número de otros síntomas que acompañan al dolor. Para Guzmán-Silahua et al. (2018), los problemas más frecuentes en estos pacientes son los desórdenes del sueño, produciendo mala calidad del mismo y generando un círculo vicioso con la fatiga y el dolor. Se han descrito también, síntomas de afectación cognitiva [memoria, lenguaje, atención], y síntomas neurológicos, correspondientes con una neuropatía periférica, como entumecimiento o parestesias. Otros

síntomas comúnmente reportados son alteraciones del ritmo intestinal, cefaleas, ansiedad, depresión, náuseas, acufenos, inestabilidad, palpitaciones, disnea, dismenorrea, disporeunia, entre otros (Garzón y Gavilán, 2018).

1.1.4 Diagnóstico

Generalmente el diagnóstico es complicado debido a la gran variedad e inespecificidad de los síntomas. En una investigación de Monroy-Hidalgo et al. (2019), se encontró que los pacientes tenían una media de 5 años con síntomas y 3,7 atenciones médicas previas antes de ser diagnosticados. No hay pruebas de laboratorio o imagen específicas para el diagnóstico, estas permiten más bien valorar la función general y descartar otras patologías (Guzmán-Silahua et al., 2018).

En 1990 el Colegio Americano de Reumatología [ACR] propuso los primeros criterios diagnósticos de fibromialgia, estos consistían en la presencia de dolor en al menos 11 de 18 puntos gatillo durante más de 3 meses. En 2010 los criterios fueron modificados y se planteó como diagnóstico, presentar 5 o más puntos en la escala de severidad de los síntomas [SS] y 7 o más en el índice de dolor generalizado [WPI], o una SS ≥ 9 y WPI $\geq 3-6$, esto por al menos 3 meses y luego de haber descartado alguna otra patología que explique los síntomas (Gamba et al., 2019). La última modificación se realizó en 2016, que a más de lo propuesto en 2010 añade el criterio de dolor generalizado presente en 4 de 5 regiones planteadas (Alciati et al., 2021). Sin embargo, no existe un consenso sobre cuál es la mejor escala, y se menciona que más bien estas constituyen una herramienta de tamizaje en la atención primaria, previo a un diagnóstico definitivo (Garzón y Gavilán, 2018).

1.1.5 Tratamiento

Actualmente no existe un medicamento específico para esta patología. Se emplean fármacos que sirven para otras enfermedades con características similares y que por tanto no curan la enfermedad, únicamente tratan los síntomas, buscando mejorar la calidad de vida y funcionalidad de los pacientes (Álvarez et al., 2019).

En el estudio realizado por Fernández-Ávila et al. (2020) se encontró que los medicamentos más comúnmente empleados por los reumatólogos colombianos en el

tratamiento de la fibromialgia son analgésicos como acetaminofén o tramadol, antidepresivos como amitriptilina y fluoxetina, y antiepilépticos como la pregabalina. Cabe mencionar que solo pregabalina, duloxetina y milnacipran han sido aprobados por la FDA para el tratamiento en fibromialgia (Tzadok y Ablin, 2020).

En cuanto al tratamiento no farmacológico se emplean distintas modalidades, como por ejemplo el ejercicio aeróbico moderado, la terapia conductual, la acupuntura, la hidroterapia, el yoga, los masajes con calor, entre otras (Choez-Chiquito et al., 2021). Se ha visto que las técnicas de respiración y relajación disminuyen la activación simpática, y que las intervenciones encaminadas a reducir el estrés muestran mejoría de los síntomas medidos en el Cuestionario sobre el impacto de la fibromialgia [FIQ] (Álvarez et al., 2019).

Últimamente se ha mencionado al cannabis como un elemento muy prometedor para el tratamiento de fibromialgia ya que, en algunos estudios preliminares, mostró ser eficaz para tratar el dolor crónico y las alteraciones de sueño (Ariani et al., 2021). Sin embargo, así como con otras terapias, aún queda mucho por conocer en cuanto a los efectos y la interacción de los cannabinoides, su efecto enzimático y receptores (Tzadok y Ablin, 2020).

1.2 Cannabinoides

1.2.1 Definiciones y características

Los cannabinoides son los principios activos de *Cannabis sativa*, una especie vegetal usada por miles de años con fines espirituales, recreativos y terapéuticos, y que en los últimos años se ha expandido considerablemente para uso terapéutico y recreativo siendo la droga ilegal más popular del mundo (Sánchez et al., 2018). La planta de cannabis contiene más de 143 cannabinoides, de los cuales los más abundantes y estudiados son el Delta9-Tetrahydrocannabinol [Δ^9 -THC] y el Cannabidiol [CBD] (Rodríguez-Venegas E. & Fontaine-Ortíz J., 2018), investigados como compuestos con un potencial efecto modulador de la inflamación y del dolor crónico (Scublinsky et al., 2020).

1.2.1.1 Tetrahidrocannabinol (THC). Descubierto en 1964 y sintetizado 3 años después, es el más abundante. Se le asocian la mayoría de efectos físicos y psicotrópicos,

es más lipofílico y actúa principalmente sobre el receptor endocannabinoide CB1 y en menor medida sobre el receptor CB2 (Rodríguez-Venegas E. & Fontaine-Ortíz J., 2018). El 60% circula en plasma unido a lipoproteínas, es metabolizado en el hígado por el CYP450 y su excreción es renal (Pascual y Fernández, 2017).

1.2.1.2 Cannabidiol (CBD). Es el segundo cannabinoide más abundante, aislado en 1963, modula los efectos ansiogénicos y psicoactivos del THC, por lo que también se ha considerado su función ansiolítica (Muñoz, 2021). Tiene metabolismo hepático a través del CYP450 y se excreta por vía renal (Pascual y Fernández, 2017).

1.2.2 El sistema endocannabinoide

Es un sistema modulador de la homeostasis corporal, que regula distintos procesos a nivel del sistema nervioso central [SNC] y sistema nervioso periférico [SNP], así como de los sistemas genitourinario, gastrointestinal e inmune (Muñoz, 2021). Está conformado por receptores, ligandos, y enzimas degradantes (Millán-Guerrero y Isais-Millán, 2019).

Los receptores son el receptor endocannabinoide CB1 y el receptor endocannabinoide CB2, ambos asociados a proteína G; CB1 se encuentra en abundante cantidad en el SNC, a nivel de los ganglios basales, hipocampo, corteza cerebral y cerebelo; CB2 por su parte se encuentra en el sistema inmune, sistema linfático, hígado, corazón, páncreas, pulmón, médula ósea y también en el SNC pero en menor cuantía (Muñoz, 2021).

Los ligandos de este sistema son moléculas capaces de interactuar con los receptores, son llamados cannabinoides endógenos, presentan un efecto similar al THC pero de menor duración, los dos principales son el 2-araquidonoglicerol [2-AG] y la anandamida [AEA] (Sánchez et al., 2018), son compuestos lípidicos que difunden en sentido retrógrado hacia la neurona presináptica para unirse al receptor CB1 reduciendo la liberación de neurotransmisores al espacio sináptico. Luego de su función son eliminados por el último componente de este sistema, las enzimas degradantes de cannabinoides endógenos (Millán-Guerrero & Isais-Millán, 2019).

Por su efecto neuromodulador el sistema endocannabinoide se ha considerado como un elemento fundamental en la homeostasis, capaz de contrarrestar cambios dinámicos y efectos adversos asociados al estrés (Pascual y Fernández, 2017).

1.2.3 Usos y beneficios

Su utilidad para tratar la náusea y vómito relacionados a quimioterapia fue uno de los primeros usos reportados de los cannabinoides. Actualmente se les han asociado distintos efectos terapéuticos como antiinflamatorio, antinociceptivo, ansiolítico, antiepiléptico, estimulante del apetito, antiemético, neuroprotector, entre otros, sin embargo, su papel en el manejo del dolor neuropático es el factor más estudiado y el que más evidencia posee (Rodríguez-Venegas E. y Fontaine-Ortíz J., 2018). Se ha visto que al reducir la producción de citocinas inflamatorias, a más de la modulación de la inflamación podrían regular el efecto nociceptivo a la lesión e infección (Millán-Guerrero y Isais-Millán, 2019).

A pesar de los beneficios reportados, la falta de evidencia actual ha hecho que los cannabinoides no sean la terapia de primera línea en ningún caso; se los emplea más bien como terapia de rescate en pacientes refractarios a los fármacos disponibles actualmente (Rodríguez-Venegas E. y Fontaine-Ortíz J., 2018)

1.2.4 Efectos adversos

Los efectos inmediatos del cannabis incluyen déficit cognitivo y psicomotor, parecido al que se observa tras el uso de ansiolíticos o alcohol, el uso persistente podría desencadenar problemas neurocognitivos duraderos y afectar el cerebro a nivel estructural y funcional, además pueden presentarse tolerancia y dependencia hasta en un 10 % de las personas (Rodríguez-Venegas E. y Fontaine-Ortíz J., 2018).

Aunque hay estudios que incluso relacionan el cannabis con riesgo de padecer esquizofrenia, no se ha podido establecer si estos efectos adversos son consecuencia directa del consumo o ya se encontraban previo a este, además, la mayoría de investigaciones se han enfocado en los efectos secundarios al uso recreativo más que medicinal (Millán-Guerrero & Isais-Millán, 2019).

Capítulo dos

Método

2.1 Estrategia de búsqueda

Para elaborar la ecuación de búsqueda se determinaron en primer lugar los descriptores términos [DeCS y MeSH] necesarios, basados en el objetivo general: Describir los beneficios y características del uso de cannabinoides para el manejo del dolor y la calidad del sueño en pacientes con fibromialgia, a través de una revisión narrativa de la literatura biomédica. Por tanto, se consideraron 3 puntos importantes para incluir dentro de los descriptores, primero el uso de cannabinoides, segundo lo relacionado a manejo o terapia, en dónde se buscará incluir artículos relacionados al manejo de dolor y calidad de sueño; y tercero, la fibromialgia, para ello se buscaron y seleccionaron los descriptores adecuados primero en español con sus sinónimos, y luego en idioma inglés

Tabla 1

Descriptores usados para construir la ecuación de búsqueda

Variable	DeCS	Sinónimos en español	MeSH	Sinónimos en inglés
Fibromialgia	Fibromialgia	<ul style="list-style-type: none"> • Fibrositis • Reumatismo Muscular • Síndrome de dolor miofascial difuso 	Fibromyalgia	<ul style="list-style-type: none"> • Fibrositis • Muscular rheumatism • Diffuse myofascial pain syndrome
Cannabinoides	Cannabinoides	<ul style="list-style-type: none"> • Canabinoides • Cannabinoide 	Cannabinoids	Cannabinoid
	Marihuana medicinal	<ul style="list-style-type: none"> • Cannabis • Fitoterapia 	Medical Marijuana	<ul style="list-style-type: none"> • Medical marijuana • Medical cannabis • Cannabis medicinal • Marijuana treatment
	Dronabinol	<ul style="list-style-type: none"> • THC • Tetrahidrocannabinol • Tetrahidrocannabinol • Delta(9)-THC 	Dronabinol	<ul style="list-style-type: none"> • THC • Tetrahydrocannabinol • Delta(9)-THC
	Cannabidiol	<ul style="list-style-type: none"> • 1,3-Bencenodiol, 2-(3-metil-6-(1-metiletenil) -2- 	Cannabidiol	<ul style="list-style-type: none"> • 1,3-Benzenediol, 2-(3-methyl-6-(1-methylethenyl)-2-

		ciclohexen-1-il) -5-pentil-, (1R-trans) <ul style="list-style-type: none"> • Canabidiol 		cyclohexen-1-yl)-5-pentyl-, (1R-trans)
Manejo/terapia	Terapéutica	<ul style="list-style-type: none"> • Acción Terapéutica • Terapia • Terapias • Tratamiento • Tratamientos 	Therapeutics	<ul style="list-style-type: none"> • Therapeutic • Therapies • Therapy • Treatment • Treatments

Se construyeron dos ecuaciones de búsqueda basadas en los descriptores propuestos tanto en español como en inglés, empleando además los operadores booleanos “AND”, “OR” y “NOT” para dirigir y organizar mejor los resultados.

- (cannabinoides) OR (canabinoide) OR (dronabinol) OR (tetrahidrocannabinol) OR (THC) OR (cannabidiol) OR (marihuana medicinal) OR (fitoterapia) AND (terapéutica) OR (terapia) OR (tratamiento) AND (fibromialgia) OR (fibrositis) OR (síndrome de dolor miofascial difuso).
- (cannabinoids) OR (cannabinoid) OR (dronabinol) OR (tetrahydrocannabinol) OR (THC) OR (cannabidiol) OR (medical marijuana) OR (medical cannabis) OR (cannabis medicinal) OR (marijuana treatment) AND (therapeutics) OR (therapeutic) OR (therapies) OR (therapy) OR (treatment) OR (treatments) AND (fibromyalgia) OR (fibrositis) OR (muscular rheumatism) OR (diffuse myofascial pain syndrome).

Para realizar la búsqueda de artículos se seleccionaron dos motores de búsqueda, en primer lugar está la Biblioteca Virtual de Salud [BVS], misma que contiene diversas bases de datos de información científica como por ejemplo LILACS, IBECS, BINACIS, CUMED, entre otras. El segundo motor de búsqueda utilizado es PubMed, que contiene información y artículos científicos de la base de datos MEDLINE.

2.2 Criterios de inclusión

- Artículos originales
- Artículos publicados en los últimos 5 años [2018 – 2022]

- Artículos publicados en idioma inglés o español
- Artículos accesibles de forma completa

2.3. Criterios de exclusión

- Artículos repetidos
- Estudios no realizados en la especie humana
- Artículos que no se ajusten al objetivo general de esta revisión

2.4 Niveles de evidencia para estudios seleccionados

Tabla 2

Niveles de evidencia para estudios de tratamiento. Propuesta del SIGN.

NE	Interpretación
1++	Meta-análisis de alta calidad, RS de EC ó EC de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo
1+	Meta-análisis bien realizados, RS de EC ó EC bien realizados con poco riesgo de sesgos
1-	Meta-análisis, RS de EC ó EC con alto riesgo de sesgos
2++	RS de alta calidad de estudios de cohortes o de casos y controles. Estudios de cohortes o de casos y controles con bajo riesgo de sesgo y con alta probabilidad de establecer una relación causal
2+	Estudios de cohortes o de casos y controles bien realizados con bajo riesgo de sesgo y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal
2-	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo y riesgo significativo de que la relación no sea causal
3	Estudios no analíticos, como informes de casos y series de casos
4	Opinión de expertos

Nota: Adaptado de Manterola et al. (2014)

Capítulo tres

Resultados

3.1 Resultados obtenidos

Motor de búsqueda: Biblioteca Virtual de Salud

Tabla 3

Resultados al aplicar la ecuación de búsqueda en español en la BVS

Ecuación de búsqueda	(cannabinoides) OR (canabinoide) OR (dronabinol) OR (tetrahidrocannabinol) OR (THC) OR (cannabidiol) OR (marihuana medicinal) OR (fitoterapia) AND (terapéutica) OR (terapia) OR (tratamiento) AND (fibromialgia) OR (fibrositis) OR (síndrome de dolor miofascial difuso)
Resultados:	13202
Filtros aplicados:	Texto completo, idioma: inglés, español; fecha de publicación: últimos 5 años
Resultados:	11618
Artículos repetidos (Medline)	11504
Resultados:	112
Artículos seleccionados por título y abstract	3
Artículos incluidos en la revisión	0

Tabla 4

Resultados al aplicar la ecuación de búsqueda en inglés en la BVS

Ecuación de búsqueda	cannabinoids) OR (cannabinoid) OR (dronabinol) OR (tetrahydrocannabinol) OR (THC) OR (cannabidiol) OR (medical marijuana) OR (medical cannabis) OR (cannabis medicinal) OR (marijuana treatment) AND (therapeutics) OR (therapeutic) OR (therapies) OR (therapy) OR (treatment) OR (treatments) AND (fibromyalgia) OR (fibrositis) OR (muscular rheumatism) OR (diffuse myofascial pain syndrome)
Resultados:	943

Filtros aplicados:	Texto completo, idioma: inglés, español; fecha de publicación: últimos 5 años
Resultados:	325
Artículos repetidos (Medline)	316
Resultados:	9
Artículos seleccionados por título y abstract	5
Artículos incluidos en la revisión	0

Motor de búsqueda: PubMed

Tabla 5

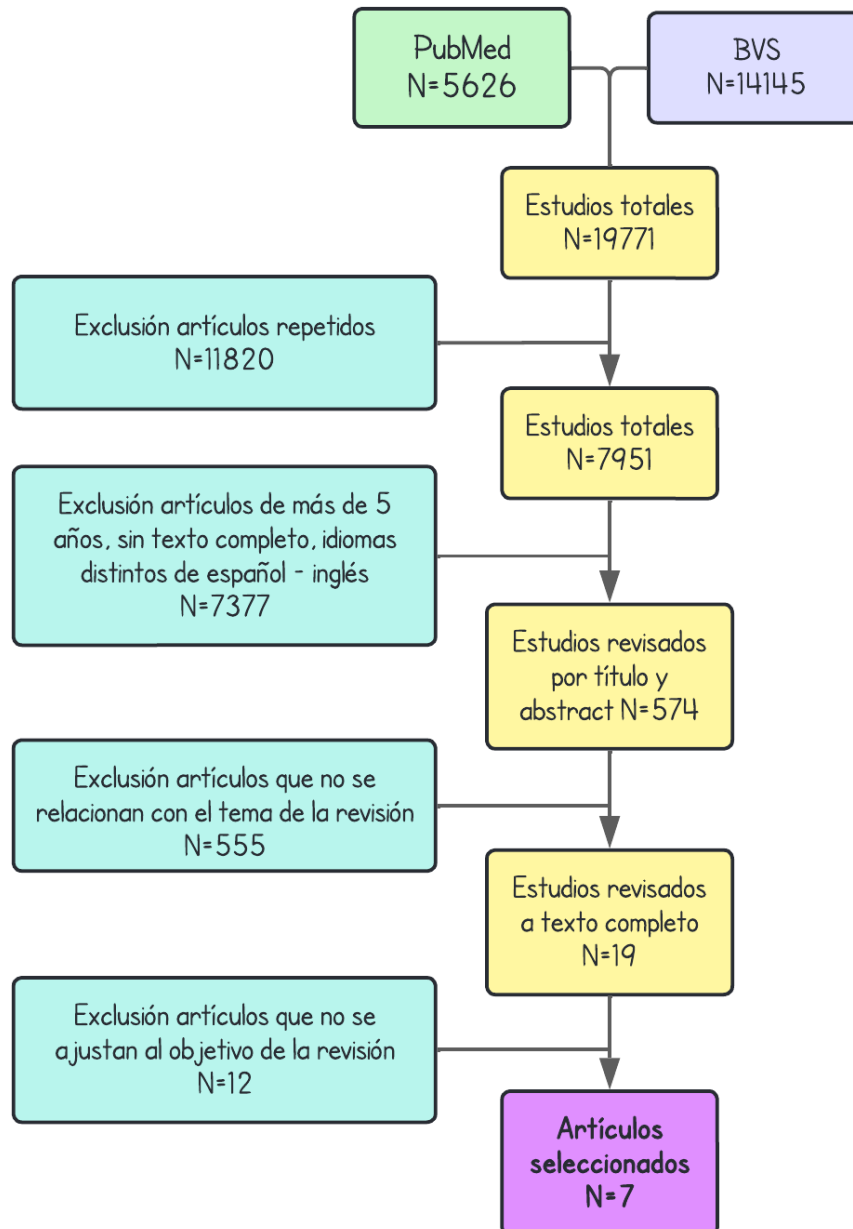
Resultados al aplicar la ecuación de búsqueda en inglés en PubMed

Ecuación de búsqueda	((((((((((((((((((((cannabinoids[Title/Abstract]) OR (cannabinoid[Title/Abstract])) OR (dronabinol[Title/Abstract])) OR (tetrahydrocannabinol[Title/Abstract])) OR (THC[Title/Abstract])) OR (cannabidiol[Title/Abstract])) OR (medical marijuana[Title/Abstract])) OR (medical cannabis[Title/Abstract])) OR (cannabis medicinal[Title/Abstract])) OR (marijuana treatment[Title/Abstract])) AND (therapeutics[Title/Abstract])) OR (therapeutic[Title/Abstract])) OR (therapies[Title/Abstract])) OR (therapy[Title/Abstract])) OR (treatment[Title/Abstract])) OR (treatments[Title/Abstract])) AND (fibromyalgia[Title/Abstract])) OR (fibrositis[Title/Abstract])) OR (muscular rheumatism[Title/Abstract])) OR (diffuse myofascial pain syndrome[Title/Abstract]))
Resultados:	5626
Filtros aplicados:	Texto completo, idioma: inglés, español; fecha de publicación: últimos 5 años
Resultados:	453
Artículos seleccionados por título y abstract	11
Artículos incluidos en la revisión	7

3.2 Diagrama de flujo de resultados

Figura 1

Resumen de la búsqueda y selección de artículos



3.3 Tabla de extracción de datos

Tabla 6

Extracción de los principales datos de los artículos seleccionados

Autor/DOI	Título	País/año	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Tamaño de la muestra	Objetivo del estudio	Conclusiones
van de Donk, et al. http://dx.doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001464	<i>An experimental randomized study on the analgesic effects of pharmaceutical-grade cannabis in chronic pain patients with fibromyalgia</i>	Países bajos/2019	Estudio experimental cruzado, doble ciego, controlado con placebo	1+	20 participantes	Determinar el efecto de cannabis inhalado de grado farmacéutico en el alivio de dolor provocado y dolor espontáneo en pacientes con fibromialgia.	Ninguno de los tratamientos tuvo un efecto mayor que el placebo con respecto a la disminución en la puntuación de dolor eléctrico o espontáneo, sin embargo, el tratamiento con mayor contenido de THC obtuvo mejoría significativa en el umbral de dolor por presión, mientras que el tratamiento con alto contenido de CBD no mostro efectividad analgésica ni en dolor provocado ni espontáneo; además se vio que el CBD aumenta las concentraciones plasmáticas de THC pero asimismo antagoniza su efecto analgésico.

<p>Chaves et al. https://doi.org/10.1093/pm/pnaa303</p>	<p><i>Ingestion of a THC-Rich Cannabis Oil in People with Fibromyalgia: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial</i></p>	<p>Brasil/2020</p>	<p>Estudio experimental aleatorio, doble ciego, controlado con placebo</p>	<p>1+</p>	<p>17 participantes</p>	<p>“Determinar el beneficio de un aceite de cannabis rico en tetrahidrocannabinol (THC) sobre los síntomas y la calidad de vida de los pacientes con fibromialgia”</p>	<p>El grupo tratado con cannabis presentó una reducción estadísticamente significativa en el puntaje del cuestionario sobre el impacto de la fibromialgia [FIQ] pasando de un promedio de 75.5 puntos pre-intervención a una media de 30.5 post-intervención; mientras que el grupo placebo mantuvo su puntaje antes y después del estudio.</p>
<p>Giorgi et al. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32116208</p>	<p><i>Adding medical cannabis to standard analgesic treatment for fibromyalgia: a prospective observational study</i></p>	<p>Italia/2020</p>	<p>Estudio observacional prospectivo</p>	<p>2+</p>	<p>102 participantes. completado por 66</p>	<p>“Evaluar cualquier mejoría clínica atribuible a la adición del tratamiento con cannabis medicinal (MCT) al tratamiento analgésico estándar estable (>3 meses) de pacientes con fibromialgia (FM), la tasa de retención y cualquier cambio en el tratamiento</p>	<p>54.5% de los pacientes mostraron un ligero empeoramiento en la Escala de Evaluación Funcional de la Terapia de Enfermedades Crónicas-Fatiga [FACIT], sin embargo, hubo una mejoría significativa en el 33% y 44% de los participantes en los cuestionarios de impacto de fibromialgia y calidad de sueño respectivamente. 50% mostró una mejora moderada en las escalas de ansiedad y</p>

						analgésico concomitante durante un período de seis meses”	depresión y además, 47% redujeron o suspendieron su tratamiento analgésico concomitante. Se observó una correlación inversa entre el IMC y la efectividad de la terapia.
Habib et al. 10.1155/2021/1756588	<i>The Effect of Medical Cannabis on Pain Level and Quality of Sleep among Rheumatology Clinic Outpatients</i>	Israel/2021	Estudio observacional prospectivo	2-	319 participantes. 260 con fibromialgia	Describir los efectos del cannabis medicinal en el nivel de dolor y calidad de sueño de pacientes ambulatorios de clínicas de reumatología	Se observó que en el grupo de fibromialgia la mayoría de pacientes consumían cannabis medicinal con una concentración de THC mayor que de CBD. El 77% de estos pacientes manifestaron mejoría en el nivel de dolor, y un 78% en la calidad de sueño. Se evidenció una correlación estadísticamente significativa entre el nivel de THC, la dosis y duración del tratamiento con respecto a la disminución del nivel de dolor, mientras que la calidad de sueño tuvo correlación significativa con la dosis de cannabis administrada.

<p>Yassin et al. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30418116/</p>	<p><i>Effect of adding medical cannabis to analgesic treatment in patients with low back pain related to fibromyalgia: an observational cross-over single centre study</i></p>	<p>Israel/2019</p>	<p>Estudio observacional cruzado</p>	<p>2+</p>	<p>31 participantes</p>	<p>“Evaluar la posible mejora del dolor y de la función asociada al tratamiento con cannabis medicinal en el contexto de pacientes con dolor lumbar y fibromialgia”</p>	<p>La adición de cannabis medicinal al tratamiento habitual con duloxetina y opioides produjo una disminución estadísticamente significativa del dolor según la escala visual analógica [EVA] con una mejora evidenciable en el test de Schober, así como en la Escala de Impresión Global de Cambio del Paciente [PGIC]. Los pacientes reportaron más efectos adversos con su medicación habitual que durante el tratamiento con cannabinoides.</p>
---	--	--------------------	--------------------------------------	-----------	-------------------------	---	--

<p>Sagy et al. https://doi.org/10.390/jcm8060807</p>	<p><i>Safety and Efficacy of Medical Cannabis in Fibromyalgia</i></p>	<p>Israel/2019</p>	<p>Estudio observacional prospectivo</p>	<p>2+</p>	<p>367 participantes. Completado por 211</p>	<p>“Investigar las características, seguridad, y efectividad de la terapia con cannabis medicinal para fibromialgia”</p>	<p>La dosis media de cannabinoides usada fue de 140/39 mg/día de THC/CBD. La intensidad de dolor en una escala de 10 se redujo de una media de 4 puntos [en una escala de 10] después del tratamiento.</p> <p>De 196 pacientes que reportaron problemas de sueño al inicio del estudio, 144 manifestaron mejoría tras la intervención, el 80.8% de pacientes reportaron disminución de problemas de depresión y la mayoría de pacientes eliminaron, redujeron o al menos no incrementaron las dosis de sus fármacos habituales. Se determinó que la edad mayor a 60 años y dudas sobre el tratamiento con cannabis se asociaron con fallo en el tratamiento.</p>
---	---	--------------------	--	-----------	--	--	--

<p>Fitzcharles et al. https://doi.org/10.5563/clinexprheumatol/qcyet7</p>	<p><i>Use of medical cannabis by patients with fibromyalgia in Canada after cannabis legalisation: a cross-sectional study</i></p>	<p>Canadá/2021</p>	<p>Estudio observacional transversal</p>	<p>3</p>	<p>117 participantes</p>	<p>Describir la prevalencia y características del uso de cannabis medicinal en pacientes con fibromialgia</p>	<p>70% de los pacientes tenían alguna otra patología reumática. 28 pacientes reportaron haber usado cannabis alguna vez, y 17 lo seguían consumiendo. Los pacientes que consumieron cannabis eran en general más jóvenes, tendían a ser desempleados o encontrarse discapacitados y tomando más tipos de medicación. El beneficio percibido por estos pacientes con la terapia de cannabis medido en una escala de 10 (donde 10 indica mucha mejoría) era un promedio de 7.0 puntos.</p>
--	--	--------------------	--	----------	--------------------------	---	--

3.4 Descripción de los artículos

An experimental randomized study on the analgesic effects of pharmaceutical-grade cannabis in chronic pain patients with fibromyalgia. (Van de Donk et al. 2019)

En este estudio experimental, se incluyeron 20 participantes, todas eran mujeres con diagnóstico de fibromialgia considerando los criterios diagnósticos del Colegio Americano de Reumatología [ACR] de 2010, con una media de edad de 39 +/- 13 años, las pacientes además presentaban puntajes elevados en las escalas de WPI [Índice de dolor generalizado] y SyS [Índice de gravedad de los síntomas] y se había descartado la presencia de otras enfermedades médicas, neurológicas o psiquiátricas, embarazo, uso reciente de cannabis, opioides potentes u otros fármacos distintos de paracetamol, ibuprofeno y benzodiazepinas.

Las participantes recibieron en orden aleatorio 1 de 4 tratamientos posibles en cada visita, espaciada por al menos 2 semanas entre cada una, los tratamientos consistieron en:

- Bedrocan: contiene 22% de THC y <1% de CBD
- Bediol: contiene 6.3% de THC y 8% de CBD
- Bedrolite: contiene <1% de THC y 9% de CBD
- Placebo: no contiene cannabinoides

Estos se administraron por vía inhalatoria, y luego de cada sesión se realizaron dos pruebas experimentales de dolor [presión y eléctrico] y dos cuestionarios para evaluar el efecto psicoactivo de la droga [Bowdle y Bond y Lader]. Los resultados señalan que ninguno de los tratamientos tuvo un efecto mayor que el placebo en los puntajes de dolor eléctrico o espontáneo, sin embargo, los tratamientos con una proporción considerable de THC produjeron un aumento en el umbral de dolor por presión, sobre todo Bediol, todos los demás tratamientos no tuvieron un perfil de respuesta diferente al placebo y se determinó que el CBD aumenta las concentraciones plasmáticas de THC a expensas de disminuir su efecto analgésico. En el tratamiento con Bediol se observó un leve deterioro del estado de ánimo, y en el de Bedrocan un leve deterioro del estado de alerta. Por último, hay que considerar que todos los tratamientos con cannabinoides se asociaron con efectos adversos como: tos

durante la inhalación, dolor de garganta, náuseas, subidón de la droga, mareos, entre otros; sin embargo, no se reportaron efectos adversos graves.

Ingestion of a THC-Rich Cannabis Oil in People with Fibromyalgia: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial (Chaves et al. 2020) NE

En este estudio se incluyeron 17 pacientes con fibromialgia en base a los criterios del ACR de 2010, todas mujeres con una media de edad de 51.9 años y presencia de síntomas moderados a severos, sin otras comorbilidades o condiciones psiquiátricas, con tratamientos previos con antidepresivos, opioides o benzodiazepinas.

Se las dividió aleatoriamente en 2 grupos, 8 recibieron terapia con aceite de cannabis con una relación de 24.44mg/ml de THC y 0.51mg/ml de CBD y 9 formaron parte del grupo placebo, que recibió aceite de oliva con colorante comestible. La dosis inicial fue de 1 gota de aceite y esta se incrementó progresivamente cada 10 días durante 8 semanas, en cada visita las participantes completaron el cuestionario FIQ.

Se observó que a partir de la 4ª semana de intervención las pacientes del grupo tratado con aceite de cannabis empezaron a tener un menor puntaje en la escala FIQ. Al finalizar las 8 semanas el análisis estadístico mostró una disminución significativa desde una media de 75.5 puntos en la escala FIQ antes del tratamiento, hasta una media de 30.5 luego de las 8 semanas de intervención. Por su parte el grupo placebo no mostró una variación significativa en sus puntajes. En el grupo de cannabis los pacientes señalaron además una mejoría en su patrón de sueño, fatiga y sensación de bienestar y una reducción espontánea de su medicación regular con antidepresivos o benzodiazepinas. No se reportaron efectos adversos significativos y estos se manejaron con el ajuste gradual de las dosis.

Adding medical cannabis to standard analgesic treatment for fibromyalgia: a prospective observational study (Giorgi et al. 2020)

El estudio incluyó a 102 pacientes con fibromialgia acorde a los criterios del ACR de 2010 que no respondían al tratamiento analgésico convencional, sin otras patologías reumatológicas, neurológicas o psiquiátricas. De los 102 pacientes iniciales, solo 66

completaron el estudio a los 6 meses, de estos el 91% eran mujeres y el 9% hombres, con una media de edad de 51.9 años. A estos pacientes se les proporcionó 2 preparados farmacéuticos de cannabis: Bedrocan [22% de THC y <1% de CBD] y Bediol [6.3% de THC y 8% de CBD], el tratamiento inició con dosis bajas de Bedrocan en la noche y Bediol en la mañana, aumentando progresivamente y de manera individual según la respuesta del paciente, se realizaron visitas subsecuentes cada 2 o 3 meses.

Para medir el efecto de la intervención se emplearon distintas escalas como el Cuestionario Revisado sobre el Impacto de la Fibromialgia [FIQR], el Índice de Calidad de Sueño de Pittsburgh [PSQI], Escala de Evaluación Funcional de la Terapia de Enfermedades Crónicas-Fatiga [FACIT], Escala de autoevaluación de la depresión de Zung [ZSR-D] y Escala de autoevaluación de ansiedad de Zung [ZSR-A].

Luego de concluido el estudio se observó que 54.5% de los pacientes mostraron un ligero empeoramiento en la escala FACIT, sin embargo, el 33% presentó una mejora significativa en la escala FIQR, 44% lo hizo en la escala PSQI, y con respecto a las escalas de depresión y ansiedad, hubo una mejoría en el 50% y 42.4% respectivamente. Un tercio de los pacientes manifestaron efectos adversos, pero estos no fueron graves y no causaron modificaciones considerables al tratamiento, además, 31 de los 66 pacientes redujeron o discontinuaron su tratamiento analgésico concomitante. Por otro lado, se determinó que la mejoría clínica se correlacionó inversamente con el índice de masa corporal, posiblemente debido a que pacientes con un IMC más elevado requieren dosis mayores de cannabinoides para alcanzar el mismo efecto, debido a la farmacocinética de estos compuestos.

The Effect of Medical Cannabis on Pain Level and Quality of Sleep among Rheumatology Clinic Outpatients (Habib et al. 2021)

Este estudio incluyó a 319 pacientes de clínicas reumatológicas que venían recibiendo terapia con cannabis por al menos 2 meses, de ellos 260 [82%] eran pacientes con fibromialgia; se les realizó entrevistas telefónicas para determinar algunos aspectos del

tratamiento como la dosis administrada, la proporción de THC/CBD, y el impacto que ha tenido en el dolor y la calidad de sueño, estos últimos elementos se evaluaron mediante escalas cuantitativas de 0 a 100 puntos, donde "0" indica que no hay cambio y 100 significa una mejora completa.

En el grupo de pacientes con fibromialgia se determinó que la mayoría de pacientes [78%] consumía el cannabis fumándolo o por vaporización, y 13% lo hacía mediante el consumo de aceite con cannabinoides. La relación promedio de THC/CBD fue de 9.3 -27 mg de THC y 0.1-13.9 mg de CBD. Con respecto a la mejoría de síntomas, los participantes reportaron una mejoría del 77% en la escala de dolor, y 78% en la escala de calidad del sueño en comparación con el periodo previo a recibir terapia. Se observó una correlación significativa entre la concentración de THC, la dosis y duración del tratamiento, con el grado de disminución de dolor, y en el caso de la calidad de sueño, esta se correlacionó con la dosis de cannabis medicinal administrada.

Effect of adding medical cannabis to analgesic treatment in patients with low back pain related to fibromyalgia: an observational cross-over single centre study. (Yassin et al. 2019).

En este estudio participaron 31 pacientes con diagnóstico de fibromialgia [28 mujeres y 3 hombres entre 21 y 75 años], que además presentaban dolor lumbar sin una buena respuesta a la terapia con opioides tras al menos 12 meses; sin otras patologías cardiovasculares o psiquiátricas.

Los participantes recibieron un tratamiento estándar con duloxetina 30mg/día y Targin [5mg/2.5 mg clorhidrato de oxicodona/clorhidrato de naloxona] dos veces al día, durante 3 meses, luego de esto se añadió al tratamiento cannabis medicinal, la relación THC/CBD recomendada fue de 1:4, sin embargo, esto dependía de cada paciente y del proveedor del cannabis medicinal, este se administró fumando o por vaporización y se mantuvo por 6 meses. Para evaluar los resultados se empleó la escala visual analógica del dolor [EVA],

Índice de discapacidad de Oswestry [ODI], cuestionario FIQR, escala PGIC y el Índice de Schober para evaluar la capacidad de flexión lumbar. La evaluación de los pacientes se realizó luego de los 3 meses con tratamiento estándar y a los 3 y 6 meses de haber añadido tratamiento con cannabis.

Se observó que la adición de cannabinoides al tratamiento estándar con duloxetina y opioides produjo una disminución significativa del dolor junto con una mejora significativa en la prueba de Schober. Así mismo, se vio que el puntaje en la escala PGIC fue significativamente mayor luego de tratamiento con cannabis en comparación con el periodo de tratamiento con opiáceos, y que la terapia con cannabis se asoció a reducción en el consumo de los otros fármacos. En cuanto a los efectos adversos, durante el tratamiento con cannabis algunos pacientes reportaron ojos rojos, aumento de apetito y dolor de garganta, mientras que con el tratamiento estándar se reportó depresión, pérdida de apetito, constipación, hemorroides y sensación de “ser un zombie”.

Safety and Efficacy of Medical Cannabis in Fibromyalgia (Sagy et al. 2019).

En este estudio observacional participaron 367 pacientes con fibromialgia que acudían a una clínica especializada en cannabis medicinal y con el antecedente de tener al menos un año recibiendo tratamiento convencional sin presentar mejoría, la mayoría [82%] eran mujeres, con una media de edad de 52.9 años. La clínica instruyó a los pacientes en cuanto a la administración y dosis de cannabis, así como de posibles efectos adversos; los pacientes podían optar por cualquiera de 14 variedades de cannabis, todos iniciaron con bajas dosis y se les permitía aumentarla gradualmente según el efecto terapéutico.

Para el estudio se empleó una escala numérica de 1 a 10 para evaluar el nivel de dolor, y dos escalas de Likert para determinar la calidad de vida y la percepción del efecto general de cannabis. Se realizaron entrevistas telefónicas para recolectar los datos luego de 1 y 6 meses tras iniciar el tratamiento. 28 pacientes suspendieron el tratamiento en este

periodo y por distintas causas al finalizar los 6 meses fueron 211 pacientes quienes respondieron a la entrevista final.

Los resultados obtenidos señalan que la dosis de cannabis inicial en promedio fue de 670mg/día, y esta aumentó hasta 1000mg/día al finalizar el estudio; así mismo, la relación entre THC/CBD luego de 6 meses era de 140/39 mg/día. Se observó que la intensidad de dolor disminuyó desde un promedio de 9 puntos al inicio del estudio hasta una media de 5 puntos 6 meses después, los problemas de sueño reportados por 196 pacientes mejoraron en 144 de ellos y desaparecieron completamente en 26. Los síntomas de depresión y la percepción de la calidad de vida mejoraron en 80.8% y 61.9% respectivamente, y la mayoría de pacientes reportó haber eliminado, reducido o al menos no haber incrementado la dosis de su medicación habitual. Los principales efectos adversos reportados fueron mareos, boca seca, náuseas/vómito, e hiperactividad. Por último, se encontró una asociación entre la edad mayor a 60 años y dudas sobre el tratamiento con cannabis, con fracaso del tratamiento.

Use of medical cannabis by patients with fibromyalgia in Canada after cannabis legalisation: a cross-sectional study (Fitzcharles et al. 2021)

Este estudio es un sub-análisis de una encuesta realizada a 1000 pacientes de reumatología, para ello se consideraron únicamente a los pacientes con fibromialgia, que eran 117. A estos pacientes se les aplicaron 2 cuestionarios anónimos durante sus visitas a la clínica en donde se atendían, un cuestionario recogía información demográfica y relacionada a la patología, y el otro cuestionario obtenía información sobre el uso de cannabis.

Los resultados señalan que de los 117 pacientes encuestados, el 91.5% eran mujeres, con una edad media de 57 años; el 70% tenía a más de la fibromialgia otra patología reumatológica como artritis inflamatoria u osteoartritis. 28 pacientes reportaron haber consumido cannabis, y 17 manifestó seguir haciéndolo, entre los pacientes que discontinuaron su consumo manifestaron que la razón principal fue porque no percibieron que les hacía efecto y entre ellos 4 también reportaron efectos adversos. Los pacientes que

sí reportaron consumo de cannabis tendían a ser más jóvenes que el grupo que no lo consumió, además tenían un porcentaje mayor de desempleo o encontrarse inhabilitados y en promedio consumían más tipos de medicación que el resto. La vía de consumo más común era mediante inhalación, y en segundo lugar mediante aceites. Los pacientes que mantenían el consumo de cannabis reportaron una mejoría de sus síntomas [dolor, sueño, ansiedad y fatiga] de 7 puntos en una escala de 10, en donde 10 es “mucho mejoría”; finalmente, se vio que de estos 17 pacientes solo 6 habían hablado con su médico sobre el consumo de cannabis, y solo 2 obtenían el cannabis de proveedores certificados.

Capítulo cuatro

Discusión

Para hablar de las características del uso de cannabinoides para el manejo de dolor y calidad de sueño en los pacientes con fibromialgia, primero hay que considerar las características o denominadores comunes que presentan este grupo de pacientes, un aspecto destacable y presente en todos los artículos incluidos en esta revisión es la concordancia con la literatura respecto a la frecuencia de presentación de esta enfermedad, mucho más común en mujeres; en los estudios de van de Donk et al. (2019), y Chaves et al. (2020), el 100% de participantes fueron mujeres, mientras que en las investigaciones realizadas por Yassin et al. (2019), Giorgi et al. (2020), y Fitzcharles et al. (2021), más del 90% de participantes eran del género femenino. Respecto a la edad de los participantes, esta también mantenía concordancia con el pico de incidencia entre los 25 y 50 años reportado en la literatura, sin embargo, Fitzcharles et al. (2021) determinaron que los pacientes que consumían o alguna vez consumieron cannabis durante el curso de su enfermedad, eran en promedio más jóvenes que los pacientes que nunca habían probado cannabis, de hecho, Sagy et al. (2018) encontraron que la edad mayor a 60 años presentaba una correlación inversa con los beneficios percibidos tras la terapia con cannabinoides. (Alciati et al., 2021)

Fitzcharles et al. (2021) vieron que los pacientes con fibromialgia que consumían cannabinoides, en mayor cantidad se encontraban desempleados o incapacitados para trabajar plenamente, además, más del 50% eran pacientes que presentaban otra patología, principalmente reumática, cardiovascular o gastrointestinal, similar a lo mencionado por Sagy et al. (2019), en donde el 23% de los pacientes presentaban otras condiciones, principalmente cáncer o estrés postraumático; por otro lado, estos pacientes tenían un historial más extenso de terapias con otros fármacos para intentar controlar sus síntomas, Giorgi et al. (2020), Yassin et al. (2019) y Sagy et al. (2019) en sus artículos mencionan que sus participantes eran pacientes que llevaban al menos 1 año con terapia estándar sin que se aprecie mejoría.

En lo referente a las características del consumo de cannabinoides en estos pacientes, en las encuestas realizadas por Sagy et al. (2019) y Habib et al. (2021) encontraron que en

promedio el cannabis empleado contenía mayor proporción de tetrahidrocannabinol (THC) que de cannabidiol (CBD), mientras que en el estudio observacional de Yassin et al. (2019), al contrario, la proporción de CBD era mayor; en los estudios experimentales, Chaves et al. (2020) emplearon un preparado con relación THC/CBD de 48:1, mientras que van de Donk et al. (2019) probaron distintas combinaciones de CBD y THC; estas diferencias permiten tener un punto de vista más amplio sobre la posible modificación en los efectos de la terapia en función de la concentración de cada tipo de cannabinoide, considerando que en la literatura se reporta una clara diferencia entre los efectos del THC en comparación con el CBD, atribuyéndole al primero la mayor cantidad de efectos psicotrópicos y considerando al CBD como un modulador del THC, con efecto analgésico, ansiolítico e inmunomodulador, sobre este punto, Habib et al. (2021) a través del análisis estadístico determinaron que había una correlación significativa entre la dosis de cannabis y nivel de THC, con los beneficios reportados por los pacientes.

Otra variable que entra en juego es la forma de administración, al respecto, Habib et al. (2021), Fitzcharles et al. (2021) y Yassin et al (2019) encontraron que la forma de consumo más comúnmente utilizada por los pacientes era por vía inhalatoria, ya sea fumando o por vaporización, mientras que el segundo lugar lo ocupa la administración de aceite de cannabis por vía oral, aunque una proporción considerable de pacientes combina ambas modalidades.

Respecto a los efectos adversos existe un rasgo común entre los 7 artículos incluidos en esta revisión, ya que todos reportan efectos secundarios leves a moderados, potencialmente manejables, que no influyeron de forma significativa en la investigación, de manera general, los más comunes fueron mareos, somnolencia, boca seca, dolor de garganta, y en menor medida otros como náusea o vómito, palpitaciones y aumento de apetito. Al respecto Yassin et al. (2019) manifiestan que en su investigación, los efectos adversos reportados por los pacientes fueron mayores mientras estos recibieron tratamiento con un régimen estándar de duloxetina y opioides, en comparación con el tratamiento con cannabis, en donde los efectos adversos fueron más asimilables.

Hablando precisamente sobre los beneficios de la terapia y considerando en primer lugar los estudios de tipo observacional podemos ver que en los estudios de Habib et al (2021) y Sagy et al. (2019) en donde los pacientes usaron cannabinoides con una mayor proporción de THC que de CBD, en sus resultados reportan una mejoría importante en el nivel de dolor, así como en la calidad de sueño, aunque esta última según Habib et al. (2021) se asoció más con la administración de mayores cantidades de CBD, Sagy et al. (2019) además reportó que los pacientes sentían mejoría en la calidad de vida y los síntomas de depresión, y muchos de ellos redujeron o eliminaron su medicación habitual.

En el estudio de Yassin et al. (2019) los pacientes usaron cannabis con una mayor proporción de CBD que de THC, por su parte en el estudio de Giorgi et al. (2020) se combinaron dos preparaciones, cada una con predominio de un cannabinoide, usadas simultáneamente, y en el estudio de Fitzcharles et al. (2021) no se pudo determinar la concentración de cannabinoides usados por los pacientes, sin embargo, en este, al igual que en los otros dos estudios mencionados previamente, se evidenció un beneficio significativo de la terapia con cannabinoides para tratar los síntomas de dolor y mala calidad de sueño, así como de otras manifestaciones frecuentes en los pacientes como ansiedad o depresión, aunque también hay que considerar que en el estudio de Giorgi et al. (2020), 54% de los pacientes presentaron un leve deterioro en la puntuación de la Escala de Evaluación Funcional de la Terapia de Enfermedades Crónicas-Fatiga (FACIT), que mide la auto-percepción de los pacientes de la fatiga y su impacto en las actividades cotidianas.

Los estudios experimentales por su naturaleza tienen un nivel de evidencia mayor que los observacionales, en este caso en el estudio realizado por van de Donk et al. (2019) se usaron a más del placebo 3 preparaciones con cannabinoides que fueron administradas aleatoriamente a cada paciente durante 4 visitas y se descubrió que realmente ninguno de los tratamientos mostraba beneficio mayor que el placebo en las pruebas de dolor espontáneo; aunque las preparaciones con mayor contenido de THC se asociaron con aumento en el umbral del dolor por presión, las de CBD no mostraron mayor actividad analgésica. En el estudio de Chaves et al. (2020), la proporción de THC era mucho mayor

que la de CBD [48:1] y en sus resultados reportan un beneficio significativo tras la disminución de más de la mitad del puntaje inicial en el Cuestionario sobre el Impacto de la Fibromialgia [FIQ], en comparación con el grupo placebo que no reportó cambios; además los pacientes reportaron mejoría en el sueño, fatiga y sensación de bienestar, y cerca del 50% reportaron haber disminuido o suspendido su medicación habitual, similar a lo observado en el estudio de Sagy et al.

Aunque estos dos estudios experimentales fueron realizados en un número similar de pacientes [20 y 17 respectivamente], todas del género femenino, con síntomas moderados a severos, y ambos fueron comparados con placebo, se puede ver que existen ciertas diferencias en los resultados encontrados respecto a los beneficios de los cannabinoides para los pacientes con fibromialgia, si bien la investigación realizada por Chaves et al. presenta resultados similares a los reportados en la mayoría de estudios observacionales, la investigación de van de Donk et al. no manifiesta beneficios significativos que justifiquen a los cannabinoides como una opción de tratamiento en estos pacientes, si indagamos en las posibles causas de esta discrepancia podemos ver que en el estudio de van de Donk et al. las participantes eran en promedio más jóvenes, con una media de 39 años, mientras que en el estudio de Chaves et al. la media de edad de las participantes era de 51.9 años; por otro lado, en el primer caso el cannabis se administró por vía inhalada, mientras que en el estudio de Chaves et al. se proporcionó aceite de cannabis. Las participantes del estudio de van de Donk et al. recibieron 3 tratamientos con diferentes proporciones de cannabinoides [con mayor o menor concentración de THC o CBD] a más del placebo, estos se administraron de manera aleatoria con un intervalo de 2 semanas entre cada uno y luego se aplicaban los cuestionarios respectivos, en el grupo de Chaves et al. (2020) las participantes recibieron el mismo tratamiento durante 8 semanas antes de ser evaluadas.

Estas consideraciones nos abren paso a cuestionar el papel que juega la edad de los pacientes, la vía de administración de cannabis, la concentración de uno u otro tipo de cannabinoide y la duración del tratamiento en los efectos o potenciales beneficios que se tenga en los síntomas de fibromialgia. Poniendo en la balanza que 6 de los 7 artículos

seleccionados reportan claros beneficios en los pacientes tratados, se podría considerar que en efecto el uso de cannabinoides resulta efectivo para el manejo de los síntomas de dolor y mala calidad de sueño [reportada en 4 artículos], principales afectaciones de los pacientes con fibromialgia, así como de otros síntomas asociados. Por su parte el estudio experimental realizado por van de Donk et al. (2019) abre la puerta a nuevas investigaciones que permitan contrastar los resultados con los que se cuenta actualmente; sería importante considerar los distintos factores que pueden estar influyendo en el beneficio o no de la terapia con cannabinoides, realizar estudios en función del género de los pacientes con fibromialgia, considerar la presencia de otras comorbilidades en estos pacientes, las variaciones de edad y tipo de consumo en cuanto a dosis y vía de administración, y sobre todo los mecanismos fisiológicos, farmacocinéticos y farmacodinámicos que resultan de las distintas combinaciones entre tetrahidrocannabinol y cannabidiol.

Conclusiones

Actualmente la fibromialgia es uno de los principales motivos de atención en la consulta de Reumatología, esta enfermedad posee una clínica variada, con síntomas que afectan considerablemente la calidad de vida de los pacientes, y un manejo difícil, pues no se cuenta con un tratamiento específico ni completamente efectivo. Se realizó una búsqueda bibliográfica en 2 de los principales motores de búsqueda de información científica y biomédica y luego de un proceso de revisión se seleccionaron 7 artículos originales actualizados; en base a la lectura, análisis y comparación de estos estudios se proponen las siguientes conclusiones.

Sobre las características del uso de cannabinoides para el manejo de fibromialgia se determinó que en promedio, los pacientes que optan por esta terapia son personas con una mayor afectación funcional por parte de la enfermedad, una gran proporción se encuentran desempleados o se les dificulta el poder trabajar puesto que son pacientes que poseen un mayor historial de fármacos pero que aún así se mantienen refractarios al tratamiento convencional.

Sobre el consumo de cannabis en pacientes con fibromialgia se encontró que las principales formas de administración son por vía inhalada y por consumo de aceites vía oral, en cuanto a la dosificación esta es un poco variable, aunque hay una ligera preferencia por productos que contienen niveles considerables de THC.

Los efectos adversos relacionados al consumo medicinal de cannabinoides generalmente son leves y no tienen mayor repercusión sobre el tratamiento, además, en comparación con los efectos secundarios de los fármacos que usualmente se usan para controlar la fibromialgia, los relacionados al cannabis son más tolerables.

En la actualidad existe evidencia científica que respalda el beneficio que tiene la terapia con cannabinoides para el manejo de dolor y calidad de sueño en pacientes con fibromialgia, con mejoría significativa reportada por los pacientes y medida por escalas validadas; sin embargo, aún falta mucho por investigar antes de establecer a los cannabinoides como una de las principales líneas de tratamiento, desde conocer con mayor

exactitud la fisiopatología de la enfermedad, hasta realizar más estudios experimentales que aborden mayores poblaciones y distintas variables para así determinar de una manera más precisa y con un mayor nivel de evidencia científica los beneficios del uso de cannabinoides en la fibromialgia, sobre todo enfocados en la dosificación, tiempo y mejores pautas de tratamiento para estos pacientes.

Recomendaciones

Se recomienda realizar más investigaciones sobre este tema, pues se ha encontrado que aún existe cierto vacío en la literatura actual de estudios especialmente de tipo experimental que aborden el tema del uso de cannabinoides para el manejo de la fibromialgia, ya que muchas de las investigaciones abarcan a distintas patologías reumáticas, pero no se centran únicamente en esta.

Los estudios realizados deberían considerar cada vez un mayor número de participantes e incluir distintas variables en cuanto al género, edad, comorbilidades y terapias anteriores de estos pacientes, pero también sería importante realizar estudios que comparen los efectos de los distintos tipos de cannabinoides así como los beneficios o potenciales efectos adversos de combinarlos con otras terapias farmacológicas.

Se recomienda realizar estudios a nivel de Latinoamérica, fundamentalmente a nivel de Ecuador, pues actualmente en nuestro país contamos con información muy limitada incluso acerca de los niveles de prevalencia de fibromialgia.

Bibliografía

- Alciati, A., Nucera, V., Masala, I. F., Giallanza, M., La Corte, L., Giorgi, V., Sarzi-Puttini, P., & Atzeni, F. (2021). One year in review 2021: Fibromyalgia. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 39(3), 3–S12. <https://doi.org/10.55563/clinexprheumatol/gz4i3i>
- Álvarez, M., Álvarez, P., Montes, M., Castillo, E., & Andrade, J. (2019). Fibromialgia . Avances en su tratamiento. *Revista Cubana de Reumatología Artículo de revisión*, 21(2), 1–8. <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubreu/cre-2019/cre192m.pdf%0Ahttp://www.revreumatologia.sld.cu/index.php/reumatologia/article/view/735/pdf>
- Ariani, A., Bazzichi, L., Sarzi, P., Salaffi, F., Manara, M., Prevete, I., Bortoluzzi, A., Carrara, G., Sciré, C., Ughi, N., & Parisi, S. (2021). *The Italian Society for Rheumatology clinical practice guidelines for the diagnosis and management of fibromyalgia. Best practices based on current scientific evidence*. 73(2), 89–105.
- Chaves, C., Bittencourt, P. C. T., & Pelegrini, A. (2020). Ingestion of a THC-Rich Cannabis Oil in People with Fibromyalgia: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Pain Medicine (United States)*, 21(10), 2212–2218. <https://doi.org/10.1093/PM/PNAA303>
- Choez-Chiquito, V., Menoscal-Mantuano, M., & Yaritza, Q.-C. (2021). Fibromialgia: Desde la epidemiología hasta el laboratorio Ciencias de la salud Artículo de revisión Fibromialgia: Desde la epidemiología hasta el laboratorio Fibromyalgia: From epidemiology to the laboratory Fibromialgia: da epidemiologia ao laboratório. *Dominio de las Ciencias*, 7(2), 249–272. <http://dominiodelasciencias.com/ojs/index.php/es/index>
- Fernández-Ávila, D. G., Riaño, D. N. R., Ronderos, D. M., & Gutiérrez, J. M. (2020). Conceptos y percepciones acerca del diagnóstico y tratamiento de la fibromialgia en un grupo de reumatólogos colombianos. *Revista Colombiana de Reumatología*, 27(4), 256–261. <https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2020.05.010>
- Fitzcharles, M. A., Rampakakis, E., Sampalis, J., Shir, Y., Cohen, M., Starr, M., & Häuser, W. (2021). Use of medical cannabis by patients with fibromyalgia in Canada after cannabis

- legalisation: A cross-sectional study. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 39(3), S115–S119. <https://doi.org/10.55563/clinexprheumatol/qcyet7>
- Gamba, J., Uña, C., Igel, A., Eraña, F., Vidal, M., Gomez, G., Redondo, G., De la Vega, M., Chiuzzi, E., Riopedre, M., de la Barrera, M., Villa, N., Mata, D., Russo, A., & Messina, O. (2019). Función sexual femenina en Fibromialgia: Factores asociados. *Revista*, 14(1390–9185), 1–29. <http://www.serecuador.com.ec/wp-content/uploads/2016/05/Revista-Reumatologia-al-Dia-Vol-14.pdf>
- García, D., & Abud, C. (2020). Fisiopatología de la fibromialgia. *Reumatología Clínica*, 16(3), 191–194. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2020.02.003>
- Garzón, J., & Gavilán, E. (2018). Fibromialgia. *Actualización en Medicina Familiar*, 14(3), 145–152.
- Giorgi, V., Bongiovanni, S., Atzeni, F., Marotto, D., Salaffi, F., & Giorgi, V. (2020). Adding medical cannabis to standard analgesic treatment for fibromyalgia: a prospective observational study. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 11, 53–59.
- Guzmán-Silahua, S., Muñoz-Gaytán, E., Mendoza-Vásquez, G., Orozco-Barocio, G., Rodríguez-Ruiz, J., García de la Torre, I., Orozco-López, G., & Nava-Zavala, A. (2018). Fibromialgia. *Revista Mexicana de Anestesiología*, 13(2), 62–67.
- Habib, G., Khazin, F., & Artul, S. (2021). The Effect of Medical Cannabis on Pain Level and Quality of Sleep among Rheumatology Clinic Outpatients. *Pain Research and Management*, 2021, 6–11. <https://doi.org/10.1155/2021/1756588>
- Maldonado, M., Lin, Y., & Nieto, X. (2015). *Factores de riesgo y prevalencia de Fibromialgia en personas mayores de 18 años mediante la aplicación del cuestionario COPCORD en la Ciudad de Cuenca 2014*. 1–65.
- Manterola, Carlos, Asenjo-Lobos, Claudla, & Otzen, Tamara. (2014). Jerarquización de la evidencia: Niveles de evidencia y grados de recomendación de uso actual. *Revista chilena de infectología*, 31(6), 705-718. <https://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182014000600011>
- Millán-Guerrero, R. O., & Isais-Millán, S. (2019). Cannabis y los sistemas exocannabinoide y

- endocannabinoide. Su uso y controversias. *Gaceta Medica de Mexico*, 155(5), 508–512.
<https://doi.org/10.24875/GMM.19004881>
- Monroy-Hidalgo, A., Méndez-Dávila, B. A., Diestro-Jara, G. L., Ruiz, E. F., & Málaga, G. (2019). Fibromialgia, trayectoria y calidad de vida en un hospital de tercer nivel de Lima-Perú. *Acta Medica Peruana*, 36(1), 32–37. <https://doi.org/10.35663/amp.2019.361.645>
- Mücke, M., Phillips, T., Radbruch, L., Petzke, F., & Häuser, W. (2018). Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2018(3). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012182.pub2>
- Muñoz, J. (2021). El cannabidiol y sus indicaciones en psiquiatría. *Revista de la Escuela de Ciencias de la Salud de la Universidad Pontificia Bolivariana*, 40(1), 65–76.
<https://doi.org/10.18566/medupb.v40n1.a09>
- Pascual, J., & Fernández, B. (2017). Breve reseña sobre la farmacología de los cannabinoides. *Medisan*, 21(3), 334–345.
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192017000300014&lang=pt
- Rodríguez-Venegas E., & Fontaine-Ortíz J. (2018). Revista Habanera De Ciencias Medicas. *Revista Habanera De Ciencias Medicas*, 19(6).
http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1729-519X2008000300003&script=sci_arttext
- Sagy, I., Schleider, L. B. L., Abu-Shakra, M., & Novack, V. (2019). Safety and efficacy of medical cannabis in fibromyalgia. *Journal of Clinical Medicine*, 8(6).
<https://doi.org/10.3390/jcm8060807>
- Sánchez, M. D. J., Ortega, A., & Juárez, C. (2018). La Marihuana y el sistema endocannabinoide: De una droga de recreo a una nueva alternativa farmacológica. *Revista electrónica de investigación de la Universidad de Xalapa*, 6(19), 58–63.
- Scublinsky, D., Kirmayr, K., Ink, M., Ibelli, F., Graf, C., Lanza, R., Gonzalez Negri, M. R., & Damin, C. (2020). Uso y prescripción de cannabis medicinal por reumatólogos en Argentina. *Revista Argentina de Reumatología*, 31(4), 8–12.
http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2362-

36752020000400003&lang=pt%0Ahttp://www.scielo.org.ar/pdf/reuma/v31n4/v31n4a03.pdf

- Siracusa, R., Di Paola, R., Cuzzocrea, S., & Impellizzeri, D. (2021). Fibromyalgia: Pathogenesis, mechanisms, diagnosis and treatment options update. En *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 22, Número 8). <https://doi.org/10.3390/ijms22083891>
- Tzadok, R., & Ablin, J. N. (2020). Current and Emerging Pharmacotherapy for Fibromyalgia. *Pain Research and Management, 2020*. <https://doi.org/10.1155/2020/6541798>
- Van De Donk, T., Niesters, M., Kowal, M. A., Olofsen, E., Dahan, A., & Van Velzen, M. (2019). An experimental randomized study on the analgesic effects of pharmaceutical-grade cannabis in chronic pain patients with fibromyalgia. *Pain, 160*(4), 860–869. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001464>
- Yassin, M., Oron, A., & Robinson, D. (2019). Effect of adding medical cannabis to analgesic treatment in patients with low back pain related to fibromyalgia: an observational cross-over single centre study. *Clinical and experimental rheumatology, 37*(1), 13–20.