



DOI: <https://doi.org/10.5554/22562087.e980>

Eficacia de los cannabinoides en la fibromialgia: revisión de la literatura

Efficacy of cannabinoids in fibromyalgia: a literature review

Henry Jair Mayorga Anaya , María Paula Torres Ortiz , Daniel Hernando Flórez Valencia , Omar Fernando Gomezese Ribero 

Facultad de Salud, Universidad Industrial de Santander. Bucaramanga, Colombia.

Correspondencia: Carrera 32 No. 29-31, Laboratorio de Simulación, Facultad de Salud. Universidad Industrial de Santander. Bucaramanga, Colombia.

Cómo citar este artículo: Mayorga Anaya HJ, Torres Ortiz MP, Flórez Valencia DH, Gomezese Ribero OF. Efficacy of cannabinoids in fibromyalgia: a literature review. Colombian Journal of Anesthesiology. 2021;49:e980.

Email: hmayoana@correo.uis.edu.co

Resumen

La fibromialgia es una enfermedad crónica, cuya etiología no es clara, en la que se involucra una sobresensibilización neural y disminución de la modulación del dolor, así como una deficiencia clínica del sistema endocannabinoide. Está asociada a una variedad de trastornos somáticos y psicológicos, por lo cual se han utilizado múltiples abordajes farmacológicos, entre ellos opioides, antidepresivos, antiepilépticos y, recientemente, cannabis medicinal. En esta revisión narrativa se hace una reseña de la literatura actual relacionada con la eficacia de los cannabinoides en la fibromialgia. Los estudios describen una posible influencia del cannabis sobre el control del dolor en pacientes con fibromialgia, con efectos positivos sobre la calidad de vida y el sueño. El uso del cannabis parece tener beneficios en los pacientes con fibromialgia; sin embargo, aún se requieren estudios más robustos para establecer su verdadera eficacia en el manejo del dolor, calidad de vida y mejoría de los síntomas asociados.

Palabras clave

Fibromialgia; Marihuana medicinal; Cannabinoides; Dronabinol; Tetrahidrocannabinol (THC); Cannabidiol (CBD).

Abstract

Fibromyalgia is a chronic disease of unclear etiology, involving a neural oversensitization and impaired pain modulation, in addition to a clinical deficiency of the endocannabinoid system. Fibromyalgia is associated with a number of somatic and psychological disorders and hence multiple pharmacological approaches have been used, including opioids, antidepressants, antiepileptics, and more recently medical cannabis. This narrative review comprises a review of the current literature on the efficacy of cannabinoids in fibromyalgia. The studies describe a possible influence of cannabis on pain control in patients with fibromyalgia, with positive effects on quality of life and sleep. The use of cannabis seems to be beneficial in patients with fibromyalgia; however, more robust studies are still needed to establish its actual efficacy in pain management, quality of life and improvement of associated symptoms.

Keywords

Fibromyalgia; Medical marijuana; Cannabinoids; Dronabinol; Tetrahidrocannabinol (THC); Cannabidiol (CBD).

Read the English version of this article on the journal website www.revcolanest.com.co

Copyright © 2021 Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación (S.C.A.R.E.).

Este es un artículo de acceso abierto bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INTRODUCCIÓN

La fibromialgia es una enfermedad crónica y compleja caracterizada por dolor moderado a intenso en puntos específicos de sensibilidad musculoesquelética, acompañada de trastornos del sueño, fatiga, dolor de cabeza, afectación general e incluso enfermedades como el síndrome de colon irritable, cistitis intersticial y trastornos cognitivos (1,2).

Su primera descripción la hizo Gowers en 1904, con el término de fibrositis, como dolor generalizado y difuso que afectaba músculos y articulaciones por un componente inflamatorio. Sin embargo, hasta 1950 se cuestionó la verdadera base de la enfermedad y en 1990 fue definida por el Colegio Americano de Reumatología como fibromialgia (3).

La fibromialgia está presente en el 2-5 % de la población (4,5) y es más frecuente en mujeres con una media de edad entre los 30 y 50 años (6). El dolor es el síntoma predominante y se acompaña de signos como la alodinia y la hiperalgesia asociados con una respuesta anormal al dolor (4,7).

En los servicios médicos esta enfermedad se convierte en un reto, pues las intervenciones farmacológicas actuales para el dolor crónico no siempre son útiles. Esto implica que a los pacientes se les receten gran cantidad de medicamentos e intervenciones con fines analgésicos sin mayor éxito. La terapia farmacológica incluye antidepresivos inhibidores de la recaptación de noradrenalina, antineuropáticos, como pregabalina, los opioides y nuevos blancos farmacológicos que se basan en ligandos $\alpha 2-\delta$ y cannabinoides como la nabilona (8-10).

A pesar de que el tratamiento en los pacientes con fibromialgia también incluye otras intervenciones, como la educación y la terapia cognitivo conductual (11), la mayoría de veces estas no tienen un impacto satisfactorio en la vida de los sujetos.

La Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA) no ha aprobado nuevos medicamentos para la fibromialgia desde el 2009 (12,13). Sin embargo, la búsqueda de nuevas herramientas para el manejo de estos pacientes ha sido constante y han sali-

do a la luz los efectos analgésicos e inmunomoduladores del cannabis (14). En la investigación sobre dichos efectos, los estudios muestran que el 77 % de los pacientes que recibieron cannabis medicinal en Arizona informaron haber experimentado un alivio casi completo del dolor y haber reducido el uso de otros medicamentos, como los opiáceos (15,16).

Debido a hallazgos similares en otros estudios, el cannabis y sus derivados se encuentran en continua investigación para el manejo del dolor en la fibromialgia, sus síntomas asociados y la calidad de vida (17).

FIBROMIALGIA, EL SISTEMA CANNABINOIDE Y CANNABIS

La fisiopatología de la fibromialgia se basa en la sensibilización del sistema nervioso central que repercute en la nocicepción periférica desencadenando dolor crónico. Así mismo, un desbalance de neurotransmisores excitatorios, como el glutamato, e inhibidores, como la serotonina y norepinefrina, y el sistema opioide endógeno, puede involucrarse en la percepción del dolor, el estado de ánimo, la sensación de energía, la memoria y el sueño (18).

Autores como Russo y Smith han introducido el término de “deficiencia clínica del sistema endocannabinoide”, en enfermedades como la migraña, el síndrome de colon irritable y la fibromialgia. Esta deficiencia podría atribuirse a razones genéticas o adquiridas (19,20).

El sistema endocannabinoide está presente en toda la población, sus protagonistas son la anandamida (AEA) y el 2-araquidonoilglicerol (2-AG) (21), que actúan a nivel central y periférico mediante los receptores de cannabinoides, acoplados a proteínas G: CB1R y CB2R y las enzimas reguladoras de su metabolismo, la monoacilglicerol lipasa (MAGL) y la amidahidrolasa de ácidos grasos (FAAH) (22).

Sin embargo, se ha descubierto la existencia de diversos péptidos y derivados del ácido araquidónico que también interactúan con CB1R y generan efectos similares

a los endocannabinoides. Hoy se habla de un “sistema endocannabinoide ampliado”, el cual incluye estos mediadores pertenecientes a la misma clase química de los cannabinoides endógenos, sin estar vinculados metabólicamente a la AEA ni al 2-AG y que actúan sobre otras proteínas diferentes de CB1R y CB2R (23).

Este sistema tiene efectos sobre la percepción del dolor, el estado de ánimo, el sueño, entre otros (20). Los cannabinoides actúan como neuromoduladores de glutamato, ácido-gamma aminobutírico (GABA), serotonina, dopamina, norepinefrina y acetilcolina. Por ello, su deficiencia espinal está relacionada con la hiperalgesia y puede convertirse en un blanco para el tratamiento óptimo.

Existen tres tipos de cannabinoides: los endocannabinoides, los fitocannabinoides (en la planta de cannabis) y los cannabinoides sintéticos. Estos también se unen a los receptores cannabinoides y alcanzan un efecto positivo en la percepción del dolor. El principal componente psicoactivo es el tetrahidrocannabinol (THC) que ha demostrado efectos analgésicos, aunque se ha comprobado que hay un componente no psicoactivo con efectos antiinflamatorios, analgésicos y antipsicóticos que es el cannabidiol (CBD) (15,24).

Estos efectos medicinales podrían atribuirse a su influencia sobre los receptores cannabinoides, pero también sobre el sistema inmunitario. Tiene papel inmunomodulador sobre células inmunes, como las células B, las células T, los monocitos y los macrófagos (25), con disminución de la respuesta inflamatoria (26).

El THC actúa como agonista parcial de los receptores CB1 a nivel central, induciendo analgesia mediante la inhibición de las neuronas activadas por el dolor. El CBD, además de sus propiedades intrínsecas analgésicas y antiinflamatorias, se une a múltiples proteínas relacionadas al dolor, como TRPV1, para desensibilizarlas y causar analgesia. Además, mejora los efectos psicoactivos del THC y otros como la ansiedad, la sedación y la taquicardia (15).

La relación entre THC y CBD juega un

papel importante en el ámbito farmacológico del uso del cannabis, ya que, aunque el THC es más potente en sus efectos analgésicos, a su vez, el responsable de los efectos psicoactivos. El CBD es menos potente, pero disminuye los efectos excitatorios en el SNC del THC. Por esta razón, una presentación farmacéutica necesita menos cantidad de dosis si es a base de THC y mucho más de CBD para lograr efectos equiparables. Por ello, es importante un balance entre estos dos compuestos, con el fin de lograr el mejor efecto analgésico a expensas de los menores efectos adversos posibles.

EXPLORACIÓN DE LA LITERATURA

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática en las bases de datos de Medline: PubMed, durante febrero y mayo de 2020, usando términos MeSH que se relacionaran con el uso del cannabis y sus derivados en el tratamiento del dolor en fibromialgia. Se incluyeron ensayos clínicos, artículos de revisión y artículos originales sin restricción del año o el idioma de publicación. Las palabras usadas para la búsqueda fueron las siguientes: Cannabis, Ganja, Hashish, Hemp, Bhang, Cannabinoids, Dronabinol, Tetrahydrocannabinol (THC), Marihuana, Cannabidiol (CBD), Cannabinol, Medical marijuana AND fibromyalgia.

Estrategia de búsqueda

Nuestra búsqueda obtuvo un total de 110 referencias; se revisaron los títulos y resúmenes de revisiones sistemáticas, metaanálisis, informes de casos, artículos de revisión y ensayos clínicos. Los 50 más relevantes se utilizaron para la extracción, la organización de los datos y la redacción del manuscrito. Los estudios primarios se presentan en la [Tabla 1](#).

Estudios primarios

Los ensayos clínicos, en general, describen

una posible influencia del cannabis sobre el dolor en pacientes con fibromialgia, con efectos positivos sobre la calidad de vida y el sueño. Un ensayo clínico de 11 pacientes con fibromialgia evaluó una dosis diaria de δ -9-THC de 2,5 a 15 mg por día, aumentando la dosis 2,5 mg cada semana. De los 11 pacientes, 5 dejaron el estudio por efectos secundarios, como sedación, fatiga y cansancio. Sin embargo, los pacientes que completaron los 3 meses de tratamiento experimentaron alivio del dolor mayor al 50 % [\(27\)](#).

Skrabet diseñó un ensayo clínico aleatorizado doble ciego controlado por placebo, con 40 participantes a los que les administró nabilona 0,5 y 1 mg dos veces al día versus el placebo. Los pacientes describieron una disminución significativa en la Escala Visual Análoga (EVA) del dolor, así como en el Cuestionario de Impacto de la Fibromialgia (FIQR) [\(28,29\)](#).

Respecto a la calidad del sueño, Ware et al., realizaron un ensayo clínico controlado y aleatorizado con diseño cruzado en 29 pacientes con fibromialgia e insomnio. Se les administró nabilona 0,5 mg o amitriptilina 10 mg. No se encontró ninguna diferencia en la percepción del dolor ni en la calidad de vida de estos pacientes, pero sí en cuanto a un sueño más reparador [\(30\)](#).

Uno de los estudios con mayor cantidad de pacientes fue realizado por Sagy et al.: 367 personas que recibieron 670 mg de cannabis al día, seguido de 1000 mg. 211 pacientes respondieron el cuestionario de seguimiento, e informaron una disminución de la media del dolor de 9 a 5 puntos [\(31\)](#). Otro estudio juntó un total de 383 pacientes que usaban cannabis medicinal. A través de un cuestionario por internet se informó que el 94 % de los pacientes encontraron una mejoría en el dolor y 93 % en la calidad del sueño; además, hubo una baja incidencia de efectos adversos (12 %). No obstante, deben tenerse en cuenta las limitaciones de este estudio por su tipo de diseño y recolección de la información [\(32\)](#).

Fitz et al. evaluaron el dolor mediante la EVA después de una dosis de cannabis: todos los síntomas mostraron mejoría y la

percepción de bienestar fue significativamente mayor. Sin embargo, no encontraron diferencias en el Cuestionario de Impacto de la Fibromialgia (FIQR) ni en el Índice de Calidad del Sueño de Pittsburgh (PSQI) [\(55\)](#). Así mismo, los estudios de Yassin et al. y Giorgi et al., también demostraron una mejoría significativa en la EVA, el FIQR, el PSQI y el rango de movimiento articular (ROM) [\(33,34\)](#).

Estudios secundarios

Una revisión sistemática incluyó 107 estudios de pacientes con dolor crónico, 7 sobre fibromialgia. Los ensayos clínicos aleatorizados mostraron superioridad del cannabis para el manejo del dolor en el 30 % y una reducción del dolor con nabilona versus placebo en el mismo porcentaje. Tsang et al., en su revisión sistemática encontró que, aunque esta tiene un efecto mínimo sobre el dolor, es significativo y los eventos adversos son mínimos [\(35\)](#). Sin embargo, no hubo impacto en el funcionamiento físico y mejoría del sueño [\(36\)](#) ([Tabla 2](#)).

Walitt et al. y Lynch et al. realizaron diferentes revisiones sistemáticas de 20 ensayos clínicos controlados y aleatorizados, en los que se encontró un efecto significativo del cannabis y sus derivados sobre el dolor y el sueño [\(37,38\)](#). Por otro lado, Fitzcharles et al., informaron sobre cuatro estudios en los que los cannabinoides no mostraban un aporte importante en el manejo del dolor, pero sí lo hacían en la calidad de vida y la ansiedad de los pacientes con fibromialgia [\(39,40\)](#).

DISCUSIÓN

El uso del cannabis como tratamiento para el dolor crónico, incluyendo el neuropático, así como por cáncer y asociado a las enfermedades reumáticas, como la fibromialgia, ha aumentado en las últimas décadas [\(41,42\)](#). Incluso dentro de estos pacientes se ha documentado un uso sostenido del cannabis medicinal, por lo menos en el pri-

TABLA 1. Estudios primarios.

Autor/año	Tipo de estudio	Número participantes/dosis	Resultados	Fortalezas	Debilidades/sesgos
Fiz et al., 2011. (55)	Encuesta transversal a pacientes con fibromialgia reclutados en una unidad de reumatología.	56 participantes.	28 usuarios de cannabis medicinal. Los síntomas evaluados por la EVA ¹ mostraron mejoría estadísticamente significativa después de 2 horas de autoadministración de cannabis. La percepción de bienestar fue significativamente mayor. No se encontraron diferencias en el FIQR ² .	Criterios de inclusión y exclusión claros. Se provee información sobre los patrones de consumo en pacientes diagnosticados con fibromialgia.	El principal sesgo es la autoselección de los pacientes, además del pequeño tamaño de la muestra y las variaciones en el consumo de cannabis entre los pacientes con fibromialgia.
Schley, 2006. (27)	Ensayo clínico controlado prospectivo en pacientes con fibromialgia a los que se les había retirado toda la medicación.	11 participantes. Dosis diaria de 2,5 a 15 mg, por vía oral de δ -9-THC ³ . Cada semana: incremento de 2,5 mg.	7 de los 11 pacientes fueron excluidos del estudio: 2 por decisión propia y 5 por efectos secundarios. La alodinia y la hiperalgesia no se vieron afectadas significativamente por la medicación. La medicación con THC ³ atenuó significativamente el dolor inducido y la percepción del dolor. Los pacientes que completaron 3 meses con THC ³ , experimentaron un alivio del dolor mayor al 50 % con una media del 67 %.	Se plantean los métodos por los cuales se hará seguimiento a las distintas variables por estudiar junto con una posología claramente establecida.	Se trata de una prueba piloto por lo que cuenta un pequeño tamaño de muestra.
Ware, 2010. (30)	Ensayo clínico controlado y aleatorizado con un diseño cruzado de 2 fases.	29 participantes. Nabilona 0,5 mg o amitriptilina 10 mg, la dosis se duplicaba cada semana.	La nabilona tuvo un mayor efecto sobre el sueño que la amitriptilina en el ISI ⁴ . Se reportó un sueño más reparador con el consumo de nabilona y mayor facilidad para quedarse dormido. No se observaron diferencias en cuanto al manejo del dolor y la percepción de calidad de vida. La preferencia de los participantes al final del estudio fue del 41 % para la nabilona y del 32 % para la amitriptilina.	La amitriptilina y la nabilona poseen efectos secundarios parecidos, haciendo a la primera como un buen control para la nabilona preservando la naturaleza del estudio.	Debido a la corta duración de la exposición (dos semanas) no pueden extrapolarse los resultados a manejos a largo plazo con nabilona.
Skrabek, 2008. (28)	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en pacientes con fibromialgia. Seguimiento de 4 semanas.	40 participantes. Nabilona 0,5 a 1 mg dos veces al día durante 4 semanas versus placebo.	Hubo una disminución significativa en la EVA ¹ , el FIQR ² y la ansiedad en el grupo tratado con nabilona a las 4 semanas.	Muestra la seguridad del uso de nabilona a corto plazo abriendo paso a estudios de mayor duración en esta población.	Corta duración del estudio por lo que no pueden extrapolarse los resultados al manejo a largo plazo. En ambos grupos se continuó el manejo de dolor que llevaba el paciente previamente.

Autor/año	Tipo de estudio	Número participantes/dosis	Resultados	Fortalezas	Debilidades/sesgos
Habib, 2018. (32)	Estudio de cohortes retrospectivas de pacientes con diagnóstico de fibromialgia y consumo de cannabis a través de un cuestionario online.	383 participantes. 84 % consumen una dosis media de 31,4 +/- 16,3 mg.	94 % de los participantes reportaron una mejora en el dolor y el 93 % lo hicieron en la calidad del sueño. Solo 12 % reportaron efectos adversos y aproximadamente el 92 % negaron sentirse adictos al cannabis.	Descripción interesante no solo de los hábitos de consumo, sino en aspectos sociales en los cuales puede afectar el consumo de cannabis.	Se pueden presentar sesgos en la muestra debido a autoselección de los pacientes en el estudio, tampoco se deja claro el tiempo que cada paciente lleva usando cannabis, lo que no permite hablar de seguridad a largo plazo.
Sagy, 2019. (31)	Estudio prospectivo observacional a 6 meses en un grupo de pacientes con fibromialgia.	367 pacientes, con dosis de cannabis de 670 mg/día como iniciación seguido de 1000 mg/día a los 6 meses (rango entre 700- 000 mg).	La intensidad del dolor se redujo de una media de 9 a 5 ($p < 0.0001$), el 81.1 % lograron respuesta al tratamiento. Los efectos adversos más comunes fueron mareo (7.9 %), sequedad de boca (6.7 %) y síntomas gastrointestinales (5.4 %).	Seguimiento de los pacientes por un total de 6 meses periodo prudente para observar los efectos del medicamento en el uso a largo plazo.	Estudio observacional por lo que no puede establecerse la causalidad entre el consumo de cannabis y disminución de los síntomas de fibromialgia.
Habib, 2018. (56)	Estudio retrospectivo de pacientes con fibromialgia manejados con cannabis medicinal.	26 pacientes. Dosis: 26 +/- 8,3 g por mes, y menos de 1 g por día fue suficiente para control de síntomas.	La duración media del tratamiento fue de 10,4 +/- 11,3 meses, con una media de duración de 3 meses, ningún paciente abandonó el tratamiento. Todos los pacientes refirieron una mejora significativa en todos los parámetros de la encuesta. 13 pacientes pararon de tomar cualquier otro medicamento para la fibromialgia y 8 pacientes experimentaron efectos adversos muy leves.	Descripción clara y puntual en la metodología de todas las variables clínicas, demográficas y de laboratorio.	Fueron incluidos pacientes sin importar el antecedente de temporalidad bajo el consumo de cannabis, lo que puede dar sesgos en la recolección de los efectos tanto negativos como positivos.
Yassin, 2018. (33)	Estudio observacional cruzado de un solo centro.	31 pacientes. 5 mg de hidrocóloro de oxicodona y 2,5 mg de naloxona dos veces al día y 30 mg de duloxetina una vez al día, durante 3 meses. Posteriormente 20 mg de cannabis medicinal (1:4 THC / CBD) inhalado por 6 meses.	La medicación inicial fue nombrada como SAT ⁵ . Esto condujo a una mejora en comparación con lo basal. Se inició la terapia con cannabis medicinal y hubo una mejora significativa en todos los pacientes desde los 3 meses y continuaba a los 6 meses. Los resultados informados incluyeron mejoría en FIQR ² , EVA ¹ , ODI ⁶ y ROM ⁷ .	Los criterios de inclusión de los participantes son claros, además de que cuenta con una descripción amplia y clara de la metodología del estudio. El diseño cruzado permite reducir la variabilidad del tratamiento con resultados emparejados.	Usa una muestra pequeña que no permite generalizar los resultados. Los resultados pueden no deberse exclusivamente al uso del cannabis, ya que la medicación inicial SAT fue concomitante en los pacientes. Además, los pacientes sabían que el alivio limitado al dolor daría acceso a la terapia con cannabis, produciendo un sesgo importante que pudiese eliminarse en estudios futuros incluyendo la comparación con placebo.

Autor/año	Tipo de estudio	Número participantes/dosis	Resultados	Fortalezas	Debilidades/sesgos
Giorgi et al., 2020. (34)	Estudio observacional prospectivo.	102 pacientes. Extractos diluidos: 10-30 gotas de bedrocan (22 % THC ³ - <1 % CBD ⁸) en las noches y 10-30 gotas de bediol (6,3 % THC ³ , 8 % CBD ⁸) en las mañanas.	Se observó una mejora significativa del 44 % en el PSQI ⁹ y del 33 % en el FIQR ² . 1/3 de los pacientes presentó eventos adversos leves. La necesidad de otros medicamentos se redujo en el 47 % de los pacientes.	Hace una descripción minuciosa de la metodología del estudio y las presentaciones de cannabis medicinal usadas que permite la reproducción del mismo. Aclara que la estrategia de tratamiento aún es empírica y se basa en la experiencia clínica. Tiene una muestra mayor que otros estudios por un período de tratamiento de 6 meses con cannabis medicinal vía oral.	El estudio se completó solo con 66 de los 102 pacientes iniciales. El diseño del estudio no permite comparar con un grupo de control. Además, el uso concomitante de 2 presentaciones de cannabis medicinal no permite diferenciar los efectos de cada una.
Ste Marie et al., 2012. (42)	Estudio observacional prospectivo.	457 pacientes remitidos a consulta: 302 pacientes con fibromialgia. 47 pacientes usaron base de hierbas 0,5 a 6 g/día. 13 pacientes usaron nabilona y 1 paciente usó dronabinol. No se establecieron la dosis de los cannabinoides.	13 % de los pacientes remitidos a un centro de dolor informaron el uso de cannabinoides con fines medicinales. El cannabis para fumar fue el más común. El comportamiento de búsqueda de opioides y la enfermedad actual se asociaron con el uso de cannabis a base de hierbas en toda la cohorte, pero desapareció cuando se analizó solamente para los pacientes con fibromialgia.	Plantea interrogantes importantes sobre los efectos concomitantes de los cannabinoides y los opioides. Hace un correcto diagnóstico de fibromialgia en los participantes.	No se establece una dosis o una presentación de cannabis como tal, ya que incluye todas las usadas por los diferentes pacientes. Solo el 13 % de la muestra usaba cannabinoides, por lo que los resultados no pueden generalizarse a todos los pacientes con fibromialgia. Además, la información sobre el uso solo se basó en el informe voluntario del paciente, no se realizó examen de detección en orina.
Alkabbani et al., 2019. (43)	Estudio de cohortes	5452 nuevos usuarios de cannabis medicinal.	El 18,1 % de los pacientes usaban cannabinoides al año, la mediana de duración del uso fue de 33 días para la nabilona y de 20 días para los nabiximoles. El uso más prolongado se dio en los usuarios entre los 19-45 y 46-64 años de edad y con estatus socioeconómico más alto. La fibromialgia fue uno de los diagnósticos que más se asoció con el uso prolongado (HR= 0,89 % IC=95 %).	Evalúan el uso de Sativex®, una presentación farmacológica disponible en Colombia. La descripción de la metodología hace posible la reproducción del estudio en otros escenarios o lugares.	El estudio se basa solo en los datos dados por farmacia, por lo tanto, solo asume el consumo de los medicamentos dispensados. No son claras las indicaciones para el uso de cannabinoides y los diagnósticos se obtienen por datos administrativos únicamente.

Autor/año	Tipo de estudio	Número participantes/dosis	Resultados	Fortalezas	Debilidades/sesgos
Habib, 2020. (57)	Estudio observacional, descriptivo y prospectivo.	101 pacientes diagnosticados con fibromialgia y previamente usuarios de cannabis medicinal.	La duración media del consumo de cannabis: 15,3 meses y la cantidad de consumo mensual promedio: 28,6 gr. 54 % fuma cannabis puro, 18 % vaporizado y 3 pacientes usaban aceite. 47 % de los pacientes dejaron los otros tratamientos y el 51 % redujo la dosis de otros medicamentos para la fibromialgia. La media de mejoría para el sueño y el dolor fue del 77 %. Todos los pacientes recomendaron el tratamiento con cannabis medicinal a sus seres queridos. Una cuarta parte de los pacientes reportaron efectos adversos y estos fueron leves.	Se hace una amplia caracterización de los pacientes que usan cannabis medicinal a nivel personal, social, entre otros. Los resultados se presentan sobre pacientes con diagnóstico de fibromialgia, estos muestran un beneficio del cannabis medicinal sobre el consumo de otros medicamentos para el dolor.	No se hace una evaluación como tal de alguna presentación o posología específica del cannabis medicinal.
Van de donk, 2019. (50)	Estudio experimental aleatorizado y controlado con placebo.	20 pacientes. 4 variedades de cannabis: Bedrocan: 22,4 mg THC / >1 mg CBD. Bediol: 13,4 mg THC / 17,8 mg CBD. Bedrolite: <1 mg THC / 18,4 mg CBD. Placebo Una inhalación.	Los sujetos que recibieron 13,4 mg THC y 17,6 mg CBD mostraron una disminución del 30 % en las puntuaciones del dolor en comparación con el placebo. Las variables con THC se relacionaron con un aumento del umbral del dolor.	Hace una descripción de la metodología del estudio muy minuciosa que permite su reproducción. Hace medición de las concentraciones plasmáticas, lo que permite hacer una mejor correlación.	El tamaño de la muestra es muy pequeño, además de que el período de tratamiento es muy corto y usa medidas experimentales en fibromialgia no validadas. No proporciona evidencia directa del uso clínico de cannabis.
Weber, 2009. (51)	Estudio experimental multicéntrico.	172 pacientes. 7,5 mg de δ -9-THC durante 7 meses.	48 pacientes se retiraron por eventos adversos. Se evaluaron 124 pacientes mediante una encuesta multicéntrica Los parámetros: PDI ¹⁰ , QLIP ¹¹ , HADS ¹² y la intensidad del dolor mejoraron significativamente. Hubo una reducción en el consumo de opioides.	La metodología descrita permite reproducir este estudio en otros futuros. Establece las dosis usadas de δ 9-TCH.	Se realizó una sola encuesta vía telefónica, sin seguimiento. Además, fueron varios entrevistadores quienes evaluaron los parámetros, por lo cual puede haber variaciones en los resultados. Los criterios de selección son muy pocos, por lo que el grupo de pacientes es muy heterogéneo y los resultados no pueden dirigirse a situaciones específicas.

¹ Escala Visual Análoga. ² Cuestionario de Impacto de Fibromialgia. ³ Tetrahidrocannabinol. ⁴ Índice Internacional de Sensibilidad. ⁵ Terapia analgésica estandarizada. ⁶ Índice de Discapacidad de Oswestry. ⁷ Amplitud del movimiento. ⁸ Cannabidiol. ⁹ Índice de Calidad del Sueño de Pittsburgh. ¹⁰ Índice de Discapacidad del Dolor. ¹¹ Deterioro de la Calidad de Vida por Dolor. ¹² Escala de depresión y ansiedad hospitalaria.

TABLA 2. Estudios secundarios.

Autor/año	Tipo de revisión	Población	Estudios incluidos	Intervención	Resultados	Fortalezas	Debilidades/sesgos
Stocking, 2018. (36)	Revisión sistemática y metaanálisis de estudios controlados y observacionales.	Pacientes con dolor crónico no canceroso, fibromialgia y artritis reumatoide.	Se incluyeron 104 estudios, de los cuales 7 eran sobre fibromialgia.	Cannabinoides.	Los ensayos clínicos aleatorizados mostraron superioridad del cannabis para el dolor en el 30 %. Los estudios observacionales encontraron que la nabilona reducía 30 % el dolor. No hubo impacto significativo en el funcionamiento físico y emocional y la mejoría del sueño.	Abarca las limitaciones de la mayoría de estudios relacionados con el cannabis y cannabinoides en patología de dolor crónico no canceroso: incluye cada una de las entidades clínicas, así como las diferentes presentaciones y forma de administración de estos medicamentos. Se realiza descripción de hallazgos (dominios) teniendo en cuenta intensidad del dolor, funcionalidad, eventos adversos, satisfacción y emociones en la población estudiada.	Incluye estudios de diverso valor estadístico y diseño metodológico. Los resultados son de forma global para patología crónica no cancerosa, no hay análisis estadístico específico para fibromialgia. Los estudios observacionales incluidos tienen un alto riesgo de sesgos en los dominios evaluados.
Fitzcharles, 2016. (39)	Revisión sistemática de ensayos controlados aleatorios.	Pacientes con dolor crónico asociado a enfermedades reumáticas: fibromialgia, dolor de espalda, osteoartritis y artritis reumatoide.	Se incluyeron 4 estudios, de los cuales 2 eran sobre fibromialgia.	Nabilona 0,5-1 mg de 1 a 2 veces / día	Los cannabinoides no mostraron superioridad frente al placebo, no hubo informe sobre reducción del 50 % del dolor. No hubo diferencia significativa entre la fatiga y la depresión, pero sí la hubo con la ansiedad y la calidad de vida. No hubo eventos adversos graves.	Incluye estudios de ensayos clínicos controlados doble ciego. Los estudios evaluados sobre el uso de cannabinoides en fibromialgia incluyen la misma intervención.	La muestra evaluada en pacientes con fibromialgia es insuficiente para un análisis directo sobre el uso de cannabis medicinal en fibromialgia.
Walitt, 2016. (37)	Revisión sistemática de ensayos controlados aleatorios.	Pacientes con fibromialgia.	Se incluyeron 2 estudios con 72 pacientes con fibromialgia.	Nabilona 1 mg / día.	Los pacientes informaron alivio del dolor, sin hacer especificación cualitativa de esta variable. No hubo diferencias significativas en cuanto ansiedad y depresión, pero la nabilona sí demostró superioridad sobre la amitriptilina en cuanto al sueño. Ningún estudio informó eventos adversos graves.	Los estudios evaluados sobre el uso de cannabis incluyen la misma intervención.	Son estudios muy limitados para dar una conclusión final. Los resultados se califican como evidencia de muy baja calidad con posibles sesgos en el reporte.

Autor/año	Tipo de revisión	Población	Estudios incluidos	Intervención	Resultados	Fortalezas	Debilidades/sesgos
Lynch, 2011. (38)	Revisión sistemática de ensayos aleatorizados.	Pacientes con dolor crónico no canceroso: dolor neuropático, fibromialgia, artritis reumatoide y dolor crónico mixto.	Se incluyeron 18 estudios.	Cannabis fumado, extractos oromucosales a base de cannabis, nabilona, dronabinol y análogo de THC.	15 de los 18 estudios demostraron un efecto significativo en cuanto al dolor de los cannabinoides sobre el placebo. Se informó mejoría sobre el sueño de los pacientes. Los eventos adversos fueron bien tolerados.	Los estudios incluidos hacen una aproximación inicial del cannabis medicinal y su posible efecto en la modulación del dolor crónico.	Los estudios incluidos son de un tamaño de muestra pequeña y de corta duración, por lo cual es imposible generar una conclusión sobre eficacia y seguridad del cannabis medicinal. Sólo se incluye un estudio sobre cannabinoides y fibromialgia.
Mucke, 2018. (52)	Revisión de ensayos controlados, aleatorios, doble ciego.	Pacientes con dolor neuropático crónico.	Se incluyeron 16 estudios.	Comparación: aerosol oromucosal de THC/CBD, nabilona, cannabis herbario inhalado, dronabinol y dihidrocodeína.	El uso del cannabis puede lograr una mejoría del dolor del 50 % o más en comparación con el placebo. Los eventos adversos fueron mayores en los pacientes con cannabis que con el placebo.	Incluye un número elevado de pacientes con dolor neuropático evaluados. Todos los medicamentos a base de cannabis demostraron ser mejor que el placebo en disminuir la intensidad del dolor, problemas del sueño y la ansiedad.	El uso de distintos medicamentos a base de cannabis resulta en diferencias variables en su efecto sobre el dolor neuropático. Los estudios analizados en general son de corta duración en ejecución. No hay evidencia de alta calidad. No hay resultados sobre uso indebido o potencial abuso de medicamentos a base de cannabis.
Tsang C, 2016. (35)	Revisión sistemática de ensayos controlados aleatorizados y de cohorte prospectivos	Pacientes con dolor neuropático crónico: cáncer, no cáncer, fibromialgia y espasticidad.	Se incluyeron 11 estudios.	Nabilona.	La nabilona tuvo una reducción mínima, pero significativa sobre el dolor en los pacientes con dolor neuropático crónico. Las reacciones adversas fueron euforia, somnolencia y mareos.	Los estudios analizados incluyen la misma intervención con nabilona. Recopila y sintetiza datos sobre la eficacia y seguridad del uso de nabilona en síndromes de dolor crónico.	Los estudios analizados tienen muestra pequeña, así como una duración corta del mismo. No se logró determinar dosis-efecto de la nabilona.

FUENTE. Autores.

mero año de iniciado el consumo, con efectos adversos mínimos y tolerables (43). Los estudios han permitido establecer sus características farmacológicas; y el avance de la sociedad ha disminuido el estigma frente a su uso (41).

Los estudios en modelos animales han demostrado los efectos que tienen los cannabinoides sobre el dolor, mediante su acción periférica y espinal. Diferentes autores

han evaluado el papel de los cannabinoides sobre el dolor en monos Rhesus con moléculas específicas, como WIN55,212-1, δ -9-TCH y la AEA (44-46). Los resultados han mostrado que los cannabinoides tienen un efecto positivo sobre la modulación del dolor, aunque este puede ser dosis-dependiente. Además, Fox et al., Hsieh et al., y Bridges et al., evaluaron los cannabinoides y su efecto sobre la hiperalgesia, la alodinia

y el dolor neuropático en ratones (45,47,48). Bridges evaluó el WIN55,212-2, mediante los umbrales de retirada de las patas traseras del ratón ante estímulos nocivos térmicos y mecánicos (48). Los datos indicaron el potencial terapéutico de los cannabinoides en el dolor neuropático, causado por el receptor CB1R (47,48).

Si bien los estudios preclínicos no se enfocan en enfermedades específicas como la

fibromialgia, sí lo hacen sobre un grupo de síntomas y signos presentes en enfermedades con dolor crónico. Esto hace que el cannabis pueda convertirse en un nuevo foco de investigación para esta patología.

El THC y el CBD interactúan con el sistema endocannabinoide para la reducción y el manejo del dolor, lo que ofrece mejor calidad de vida a los pacientes con dolor neuropático y crónico (49). Es importante resaltar una preferencia por el uso de CBD, pues el THC se encarga de los efectos psicoactivos en el sistema nervioso central y se ha asociado con más efectos adversos.

En su último estudio, Habib et al., evaluaron a 101 pacientes con diagnóstico de fibromialgia que ya habían comenzado a usar el cannabis con fines medicinales. Además de los efectos positivos sobre el dolor y el sueño, encontraron que habían tenido una respuesta muy positiva al tratamiento; el 47 % de ellos abandonaron otros medicamentos y el 51 % redujeron la dosis de los mismos. La media de mejoría en el dolor y el sueño fue del 77 %, solo una cuarta parte de la muestra tuvo eventos adversos leves y todos los pacientes recomendaron el uso terapéutico del cannabis (32). La reducción de las dosis de otros medicamentos, también se pudo observar en el estudio de Weber et al. (51).

Van de Donk et al. realizaron un estudio de cuatro brazos aleatorizados en 20 pacientes con fibromialgia. Probaron tres variedades de cannabis medicinal con diferentes cantidades de THC y CBD vs. placebo, de forma inhalada. Se evaluaron los umbrales de dolor eléctrico y de presión, las puntuaciones de dolor espontáneo y el nivel sanguíneo del fármaco durante tres horas. Si bien el cannabis no mostró efecto sobre el dolor espontáneo o eléctrico, sí lo hizo sobre el dolor por presión en relación con el placebo ($p < 0,01$). Además, los sujetos que recibieron mayor componente de THC mostraron una disminución del 30 % en las puntuaciones de dolor en comparación con el placebo ($p < 0,01$). Sin embargo, aclaran que es importante realizar más estudios que permitan determinar los efectos del tratamiento a largo plazo sobre las pun-

tuaciones del dolor, las interacciones CBD-THC y la respuesta analgésica derivada de las mismas (50).

Los hallazgos de los efectos adversos son heterogéneos: en algunos estudios se informan prevalencias bajas y en otros, tasas hasta del 25 % de eventos adversos y/o abandono del estudio (51). Schley et al., tuvieron 7 de 11 pacientes que abandonaron el ensayo clínico por náuseas, vómito y mareos insoportables (27).

Una gran controversia que resalta de estos estudios se relaciona con cuál es realmente la dosis indicada, cómo debe administrarse y si los potenciales efectos benéficos son superiores a los riesgos y/o daños (50,52). Hay estudios que establecen una dosis de 15 mg de THC equivalente e ir aumentando según lo tolerado (53). Sin embargo, estas dosis son variables en los distintos estudios evaluados y, adicionalmente, no se especifica sobre las concentraciones de THC/CBD de sus presentaciones, así como la forma de administrarlo.

En Colombia, el uso del cannabis con fines medicinales fue reglamentado en 2016 con la Ley 1787. Sin embargo, no se ha evidenciado un mayor avance en cuanto al proceso de cultivo, producción y fabricación de derivados de cannabis para el uso en patologías crónicas. De igual forma, no se ha definido el alcance de su uso dentro del sistema de seguridad social en salud (54). Actualmente, en nuestro medio solo se encuentra aprobada la comercialización de Sativex® con fines clínicos (54). Así mismo, los preparados de soluciones magistrales se convierten en una opción farmacológica para la prescripción en nuestro país, previa aprobación por el INVIMA. No obstante, no se encontraron estudios que reflejaran la evidencia de estas presentaciones y, por lo tanto, hay limitaciones para la extrapolación de sus resultados.

Esta revisión permite observar el panorama sobre el cannabis y su uso en fibromialgia; en este se reconoce la escasa literatura disponible sobre el tema y la dificultad que esto genera para generalizar

los efectos tanto positivos como negativos del cannabis medicinal en el manejo del dolor, el insomnio, la ansiedad y los trastornos del ánimo en estos pacientes. A su vez, se encuentra como limitación que los diferentes artículos no cuentan con criterios de inclusión y exclusión claros, haciendo difícil una correcta caracterización de las muestras evaluadas. Esta revisión buscó incluir la mayor parte de la literatura relacionada; sin embargo, puede estar sujeta a limitaciones en la selección y juicio de la evidencia encontrada.

Con el estado actual de la literatura es difícil generar recomendaciones sólidas acerca del uso de medicinas basadas en cannabis para el manejo de pacientes con fibromialgia. Es imprescindible un mayor número ensayos clínicos y estudios observacionales para clarificar los potenciales riesgos y beneficios.

La literatura disponible acerca del cannabis y sus efectos en enfermedades donde el dolor es prevalente, no ha logrado establecer una efectividad que permita recomendar su uso. Es importante resaltar la limitada disponibilidad de estudios científicos que brinden la mejor evidencia clínica. Por lo tanto, es necesario realizar estudios y ensayos clínicos más amplios que permitan establecer su verdadera eficacia en el manejo del dolor, calidad de vida y mejoría de los síntomas asociados, así como el impacto sobre el consumo de otros medicamentos de manejo para dolor crónico. Así mismo, es importante reconocer los diferentes métodos por los cuales puede administrarse el cannabis, y a partir de ello, establecer las variaciones en las dosis y las cantidades de tetrahidrocannabinol y cannabidiol óptimas para los pacientes.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Se consideró una investigación sin riesgo de acuerdo con la Resolución 8340 de 1993 del Ministerio de Salud que establece las nor-

mas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud.

RECONOCIMIENTOS

Contribuciones de los autores

HJMA: Concepción, diseño, planeación del estudio, análisis de datos, redacción inicial y final del manuscrito y aprobación final del manuscrito.

OFGR: Concepción, diseño, planeación del estudio, obtención de datos, análisis de datos, interpretación de resultados, redacción inicial y aprobación final del manuscrito.

MPTO y DHFV: Obtención de datos, análisis de datos, interpretación de resultados, redacción inicial y final del manuscrito y aprobación final del manuscrito.

Asistencia para el estudio

Ninguna declarada.

Financiamiento

Ninguno declarado.

Conflicto de intereses

Ninguno declarado.

Presentaciones

Ninguna declarada.

Agradecimientos

Ninguno declarado.

REFERENCIAS

1. Doehl S, Macfarlane GJ, Hollick RJ. "No one wants to look after the fibro patient". *Understanding models, and patient perspectives, of care for fibromyalgia: reviews of current evidence.* *Pain.* 2020;161(8):1716-25. doi: <http://www.doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001870>
2. Neumeister MW, Neumeister EL. Fibromyalgia. *Clin Plast Surg.* 2020;47(2):203-13. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cps.2019.12.007>
3. García del Pozo J, Álvarez Martínez M. Prevención y dietoterapia de la obesidad. *Offarm Farm y Soc.* 2002;21(7):102-6.
4. Sumpton JE, Moulin DE. Fibromyalgia. *Handb Clin Neurol.* 2014;119:513-27. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-4086-3.00033-3>
5. Tzadok R, Ablin JN. Current and emerging pharmacotherapy for fibromyalgia. *Pain Res Manag.* 2020: 6541798. doi: <https://doi.org/10.1155/2020/6541798>
6. Queiroz LP. Worldwide epidemiology of fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep.* 2013;17(8):356. doi: <https://doi.org/10.1007/s11916-013-0356-5>
7. Clauw DJ. Fibromyalgia: a clinical review. *JAMA.* 2014;311(15):1547-55. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2014.3266>
8. Calandre EP, Rico-Villademoros F, Slim M. An update on pharmacotherapy for the treatment of fibromyalgia. *Expert Opin Pharmacother.* 2015;16(9):1347-68. doi: <https://doi.org/10.1517/14656566.2015.1047343>
9. Lawson K. Potential drug therapies for the treatment of fibromyalgia. *Expert Opin Investig Drugs.* 2016;25(9):1071-81. doi: <https://doi.org/10.1080/13543784.2016.1197906>
10. Ablin JN, Häuser W. Fibromyalgia syndrome: novel therapeutic targets. *Pain Manag.* 2016;6(4):371-81. doi: <https://doi.org/10.2217/pmt-2016-0007>
11. Chinn S, Caldwell W, Gritsenko K. Fibromyalgia pathogenesis and treatment options update. *Curr Pain Headache Rep.* 2016;20(4):25. doi: <https://doi.org/10.1007/s11916-016-0556-x>
12. Blumenthal DE, Malemud CJ. Recent strategies for drug development in fibromyalgia syndrome. *Expert Rev Neurother.* 2016;16(12):1407-11. doi: <https://doi.org/10.1080/14737175.2016.1207531>
13. Gur A, Oktayoglu P. Advances in diagnostic and treatment options in patients with fibromyalgia syndrome. *Open access Rheumatol Res Rev.* 2009;1:193-209. doi: <https://doi.org/10.2147/OARRR.S8040>
14. Sarzi-Puttini P, Ablin J, Trabelsi A, Fitzcharles M-A, Marotto D, Häuser W. Cannabinoids in the treatment of rheumatic diseases: Pros and cons. *Autoimmun Rev.* 2019;18(12):102409. doi: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2019.102409>
15. Ko GD, Bober SL, Mindra S, Moreau JM. Medical cannabis - The Canadian perspective. *J Pain Res.* 2016;9:735-44. doi: <https://doi.org/10.2147/JPR.S98182>
16. Troutt WD, DiDonato MD. Medical Cannabis in Arizona: Patient characteristics, perceptions, and impressions of medical cannabis legalization. *J Psychoactive Drugs.* 2015;47(4):259-66. doi: <https://doi.org/10.1080/02791072.2015.1074766>
17. Gonen T, Amital H. Cannabis and cannabinoids in the treatment of rheumatic diseases. *Rambam Maimonides Med J.* 2020;11(1):e0007. doi: <https://doi.org/10.5041/RMMJ.10389>
18. García Rodríguez DF, Abud Mendoza C. Physiopathology of fibromyalgia. *Reumatol Clin.* 2020;16(3):191-4. doi: <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2020.02.004>
19. Smith SC, Wagner MS. Clinical endocannabinoid deficiency (CECD) revisited: can this concept explain the therapeutic benefits of cannabis in migraine, fibromyalgia, irritable bowel syndrome and other treatment-resistant conditions? *Neuro Endocrinol Lett.* 2014;35(3):198-201.
20. Russo EB. Clinical endocannabinoid deficiency reconsidered: Current research supports the theory in migraine, fibromyalgia, irritable bowel, and other treatment-resistant syndromes. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2016;1(1):154-65. doi: <https://doi.org/10.1089/can.2016.0009>
21. Donvito G, Nass SR, Wilkerson JL, Curry ZA, Schurman LD, Kinsey SG, et al. The endogenous cannabinoid system: A budding source of targets for treating inflammatory and neuropathic pain. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol.* 2018;43(1):52-79. doi: <https://doi.org/10.1038/npp.2017.204>
22. Farré M, Farré A, Fiz J, Torrens M. Cannabis

- use in fibromyalgia. Handbook of cannabis and related pathologies: biology, pharmacology, diagnosis, and treatment. Elsevier Inc.; 2017. p. 158-67. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800756-3.00112-5>
23. Di Marzo V, Piscitelli F. The endocannabinoid system and its modulation by phytocannabinoids. *Neurother J Am Soc Exp Neurother*. 2015;12(4):692-8. doi: <https://doi.org/10.1007/s13311-015-0374-6>
 24. Burstein SH, Zurier RB. Cannabinoids, endocannabinoids, and related analogs in inflammation. *AAPS J*. 2009;11(1):109-19. doi: <https://doi.org/10.1208/s12248-009-9084-5>
 25. Katz-Talmor D, Katz I, Porat-Katz B-S, Shoenfeld Y. Cannabinoids for the treatment of rheumatic diseases - where do we stand? *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14(8):488-98. doi: <https://doi.org/10.1038/s41584-018-0025-5>
 26. Katz D, Katz I, Porat-Katz BS, Shoenfeld Y. Medical cannabis: Another piece in the mosaic of autoimmunity? *Clin Pharmacol Ther*. 2017;101(2):230-8. doi: <https://doi.org/10.1002/cpt.568>
 27. Schley M, Legler A, Skopp G, Schmelz M, Konrad C, Rukwied R. Delta-9-THC based monotherapy in fibromyalgia patients on experimentally induced pain, axon reflex flare, and pain relief. *Curr Med Res Opin*. 2006;22(7):1269-76. doi: <https://doi.org/10.1185/030079906X112651>
 28. Skrabek RQ, Galimova L, Ethans K, Perry D. Nabilone for the treatment of pain in fibromyalgia. *J Pain*. 2008;9(2):164-73. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2007.09.002>
 29. Staud R, Koo EB. Are cannabinoids a new treatment option for pain in patients with fibromyalgia? *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2008;4(7):348-9. doi: <https://doi.org/10.1038/ncprheum0826>
 30. Ware MA, Fitzcharles M-A, Joseph L, Shir Y. The effects of nabilone on sleep in fibromyalgia: results of a randomized controlled trial. *Anesth Analg*. 2010;110(2):604-10. doi: <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e3181c76f70>
 31. Sagy I, Bar-Lev Schleider L, Abu-Shakra M, Novack V. Safety and efficacy of medical cannabis in fibromyalgia. *J Clin Med*. 2019;8(6). doi: <https://doi.org/10.3390/jcm8060807>
 32. Habib G, Avisar I. The consumption of cannabis by fibromyalgia patients in Israel. *Pain Res Treat*. 2018;2018:7829427. doi: <https://doi.org/10.1155/2018/7829427>
 33. Yassin M, Oron A, Robinson D. Effect of adding medical cannabis to analgesic treatment in patients with low back pain related to fibromyalgia: an observational cross-over single centre study. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37(Suppl 1):13-20.
 34. Giorgi V, Bongiovanni S, Atzeni F, Marotto D, Salaffi F, Sarzi-Puttini P. Adding medical cannabis to standard analgesic treatment for fibromyalgia: a prospective observational study. *Clin Exp Rheumatol*. 2020;38(Suppl 1):53-9.
 35. Tsang CC, Giudice MG. Nabilone for the management of pain. *Pharmacotherapy*. 2016;36(3):273-86. doi: <https://doi.org/10.1002/phar.1709>
 36. Stockings E, Campbell G, Hall WD, Nielsen S, Zagic D, Rahman R, et al. Cannabis and cannabinoids for the treatment of people with chronic noncancer pain conditions: a systematic review and meta-analysis of controlled and observational studies. *Pain*. 2018;159(10):1932-54. doi: <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001293>
 37. Walitt B, Klose P, Fitzcharles M-A, Phillips T, Häuser W. Cannabinoids for fibromyalgia. *Cochrane database Syst Rev*. 2016;7(7):CD011694. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011694.pub2>
 38. Lynch ME, Campbell F. Cannabinoids for treatment of chronic non-cancer pain; a systematic review of randomized trials. *Br J Clin Pharmacol*. 2011;72(5):735-44. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2011.03970.x>
 39. Fitzcharles M-A, Baerwald C, Ablin J, Häuser W. Efficacy, tolerability and safety of cannabinoids in chronic pain associated with rheumatic diseases (fibromyalgia syndrome, back pain, osteoarthritis, rheumatoid arthritis): A systematic review of randomized controlled trials. *Schmerz*. 2016;30(1):47-61. doi: <https://doi.org/10.1007/s00482-015-0084-3>
 40. Häuser W, Petzke F, Fitzcharles MA. Efficacy, tolerability and safety of cannabis-based medicines for chronic pain management - An overview of systematic reviews. *Eur J Pain*. 2018;22(3):455-70. doi: <https://doi.org/10.1002/ejp.1118>
 41. Sarzi-Puttini P, Batticciotto A, Atzeni F, Bazzichi L, Di Franco M, Salaffi F, et al. Medical cannabis and cannabinoids in rheumatology: where are we now? *Expert Rev Clin Immunol*. 2019;15(10):1019-32. doi: <https://doi.org/10.1080/1744666X.2019.1665997>
 42. Ste-Marie PA, Fitzcharles M-A, Gamsa A, Ware MA, Shir Y. Association of herbal cannabis use with negative psychosocial parameters in patients with fibromyalgia. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(8):1202-8. doi: <https://doi.org/10.1002/acr.21732>
 43. Alkabbani W, Marrie RA, Bugden S, Alessi-Severini S, Bolton JM, Daeninck P, et al. Persistence of use of prescribed cannabinoid medicines in Manitoba, Canada: a population-based cohort study. *Addiction*. 2019;114(10):1791-9. doi: <https://doi.org/10.1111/add.14719>
 44. Vivian JA, Kishioka S, Butelman ER, Broadbear J, Lee KO, Woods JH. Analgesic, respiratory and heart rate effects of cannabinoid and opioid agonists in rhesus monkeys: antagonist effects of SR 141716A. *J Pharmacol Exp Ther*. 1998;286(2):697-703.
 45. Fox A, Kessingland A, Gentry C, McNair K, Patel S, Urban L, et al. The role of central and peripheral Cannabinoid1 receptors in the antihyperalgesic activity of cannabinoids in a model of neuropathic pain. *Pain*. 2001;92(1-2):91-100. doi: [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(00\)00474-7](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(00)00474-7)
 46. Manning BH, Merin NM, Meng ID, Amaral DG. Reduction in opioid- and cannabinoid-induced antinociception in rhesus monkeys after bilateral lesions of the amygdaloid complex. *J Neurosci*. 2001;21(20):8238-46. doi: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.21-20-08238.2001>
 47. Hsieh GC, Pai M, Chandran P, Hooker BA, Zhu CZ, Salyers AK, et al. Central and peripheral sites of action for CB₂ receptor mediated analgesic activity in chronic inflammatory and neuropathic pain models in rats. *Br J Pharmacol*. 2011;162(2):428-40. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2010.01046.x>
 48. Bridges D, Ahmad K, Rice AS. The synthetic cannabinoid WIN55,212-2 attenuates hyperalgesia and allodynia in a rat model of neuropathic pain. *Br J Pharmacol*. 2001;133(4):586-94. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.bjpp.0704110>
 49. Pergolizzi JV, Lequang JA, Taylor RJ, Raffa RB, Colucci D. The role of cannabinoids in pain

- control: the good, the bad, and the ugly. *Mi-nerva Anesthesiol.* 2018;84(8):955-69. doi: <https://doi.org/10.23736/S0375-9393.18.12287-5>
50. van de Donk T, Niesters M, Kowal MA, Olofsen E, Dahan A, van Velzen M. An experimental randomized study on the analgesic effects of pharmaceutical-grade cannabis in chronic pain patients with fibromyalgia. *Pain.* 2019;160(4):860-9. doi: <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001464>
51. Weber J, Schley M, Casutt M, Gerber H, Schuepfer G, Rukwied R, et al. Tetrahydrocannabinol (Delta 9-THC) Treatment in chronic central neuropathic pain and fibromyalgia patients: Results of a multicenter survey. *Anesthesiol Res Pract.* 2009;827290. doi: <https://doi.org/10.1155/2009/827290>
52. Mücke M, Phillips T, Radbruch L, Petzke F, Häuser W. Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane database Syst Rev.* 2018;3(3):CD012182. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012182.pub2>
53. Crestani F. Medical cannabis for the treatment of fibromyalgia. *J Clin Rheumatol.* 2018;24:281. doi: <https://doi.org/10.1097/RHU.0000000000000823>
54. Ledezma-Morales M, Cristina Rodríguez A, Amariles P. Mercado del Cannabis medicinal en Colombia: una oportunidad para el sector salud que requiere lineamientos estratégicos del gobierno nacional y la academia. *Rev Médicas UIS.* 2020;33(1):53-8. doi: <https://doi.org/10.18273/revmed.v33n1-2020006>
55. Fiz J, Durán M, Capellà D, Carbonell J, Farré M. Cannabis use in patients with fibromyalgia: effect on symptoms relief and health-related quality of life. *PLoS One.* 2011;6(4):e18440. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0018440>
56. Habib G, Artul S. Medical cannabis for the treatment of fibromyalgia. *J Clin Rheumatol Pract reports Rheum Musculoskelet Dis.* 2018;24(5):255-8. doi: <https://doi.org/10.1097/RHU.0000000000000702>
57. Habib G, Levinger U. [Characteristics of medical cannabis usage among patients with fibromyalgia]. *Harefuah.* 2020;159(5):343-8.