

**ALIVIO DEL DOLOR EN PACIENTES CON FIBROMIALGIA CON
TERAPIA DE CANNABINOIDES EN 2006 - 2018: REVISIÓN DE LA
LITERATURA**

Nicolás Antonio León Osma

María Paula Leyva Yepes

Juan Manuel Leyva Zornoza

Nicolás Serrano Urzola

Universidad El Bosque

Facultad de medicina y ciencias de la salud

Programa de Medicina

Bogotá

2020

**ALIVIO DEL DOLOR EN PACIENTES CON FIBROMIALGIA CON
TERAPIA DE CANNABINOIDES EN 2006 - 2018: REVISIÓN DE LA
LITERATURA**

Nicolás Antonio León Osma

María Paula Leyva Yepes

Juan Manuel Leyva Zornoza

Nicolás Serrano Urzola

Jeadran N. Malagón - Rojas

Trabajo de grado para optar por el título de médico cirujano

Universidad El Bosque

Facultad de medicina y ciencias de la salud

Programa de Medicina

Bogotá

2020



NOTA DE SALVEDAD

La universidad EL BOSQUE no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia

Dedicado a

Hernando León

Agradecimientos

Son distintos aspectos los que ahondamos en esta investigación, y para esto nosotros requerimos y agradecemos profundamente el apoyo de nuestro tutor el Dr. Jeadran Malagón, quien fue el que decidió aceptar este reto que entre todos nosotros decidimos proponer, brindándonos información, guías, apoyo y paciencia en la elaboración de esta revisión sistemática.

De igual manera queremos agradecer a la Dra. Juliana Pino, quien con su conocimiento de farmacología nos brindó su opinión y visto bueno de la revisión respecto a la situación actual colombiana en esta temática.

A modo personal los autores se permiten mencionar a Valeria Leyva, Valentina Jiménez, Daniela López y de manera muy especial al señor Hernando Antonio León, quienes con su apoyo y amor nos guían a diario a cumplir el objetivo de ser Médicos (as) Cirujanos.

También queremos agradecer a todos aquellos quienes nos apoyaron en todo el proceso de la elaboración de esta tesis, con su interés de cambiar los puntos de vista de los medicamentos cannabinoides para patologías de dolor crónico, puntualmente en el caso de aquellos que sufren de fibromialgia.

Tabla de contenido	
NOTA DE SALVEDAD	3
Agradecimientos	5
Resumen	7
Abreviaturas	8
Palabras clave	8
Abstract	9
Introducción	10
Planteamiento del problema	11
Justificación	13
Objetivos	14
General	14
Específicos	14
Marco teórico	15
Las revisiones de la literatura, su uso e importancia en medicina	15
Fibromialgia	15
Dolor en fibromialgia	16
Tipo de dolor en la fibromialgia	19
Tratamiento de la fibromialgia	22
Uso de cannabinoides en patologías crónicas	23
Materiales y métodos	25
Consideraciones éticas	27
Resultados	28
Vía de administración	28
Indicadores mejoría del dolor	30
Mejoría calidad del sueño	31
Eventos adversos	32
Discusión	34
Limitaciones	36
Conclusiones	37
Referencias bibliográficas	38

Resumen

Este trabajo tiene como objetivo evidenciar la eficacia de medicamentos de origen cannabinoide respecto a la terapia convencional usada para esta patología con el objetivo de intentar objetivizar su utilidad en pacientes con fibromialgia. La eficacia se midió al ver la referencia subjetiva de mejoría en la calidad de vida, disminución en el uso de otros medicamentos, mejoría en la calidad del sueño y disminución de efectos adversos.

Se realizó una revisión sistemática en bases de datos que evalúen las variables mencionadas para hacer la comparación entre la terapia clásica y la terapia con cannabinoides; estos datos se tabularon para permitir un mejor entendimiento de la información recolectada. Durante el estudio se hallaron diferentes limitaciones como la falta de estudios a largo plazo, no se estudia el potencial de adicción y en algunos casos los efectos secundarios de este fármaco, adicionalmente se encuentra poco conocimiento sobre el mecanismo de acción específico y de la manera en que varía en la efectividad del mismo.

A pesar de lo anteriormente nombrado se nota que con el uso de los medicamentos cannabinoides la mayoría de los pacientes refieren mejoría en la calidad de vida, referido como disminución en el uso de otros medicamentos y menor cantidad de efectos adversos, así como mejoría en la calidad del sueño. Finalmente consideramos que con la información disponible hasta el momento no es posible realizar estimaciones estadísticamente significativas que permitan extrapolar estos resultados en todos los contextos.

Abreviaturas

- IASP: International association for the study of pain
- AINES: Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos.
- GABA: Ácido gamma-aminobutírico.
- AMP-cíclico: Segundo mensajero
- DCS: Derivados de *Cannabis Sativa*.
- THC: delta-9-tetrahidrocannabinol
- CBD: Cannabidiol
- CB 1 y CB 2: Receptores cannabinoides
- FM: Fibromialgia
- COX: Enzima ciclooxigenasa
- TRP: Potencial de receptor transitorio
- ASIC: Receptores de conducto sensores de ácido
- VPL: Núcleo ventroposterolateral del tálamo

Palabras clave

- FML: Fibromialgia
- C. SATIVA: Cannabis sativa
- Opioides
- Cannabinoides
- Dolor
- Calidad del sueño
- Calidad de vida
- Dolor crónico

Abstract

This work aims to demonstrate the efficacy of drugs of cannabinoid origin with respect to the conventional therapy used for fibromyalgia with the aim of trying to objectify its usefulness in the correct control of pain modulation. The efficacy was measured by seeing the subjective reference of improvement in quality of life, decrease in the use of other medications, improvement in sleep quality and decrease in adverse effects.

A systematic review was made in databases that evaluate the mentioned variables to make the comparison between classical therapy and cannabinoid therapy; these data were tabulated to allow a better understanding of the information collected. Different limitations were found during the investigation, such as the lack of long-term studies, the potential for addictive symptoms and in some cases the side effects of this drug, additionally there is little knowledge about the specific mechanism of action and the way in which which varies in its effectiveness.

Despite the aforementioned, we noticed that with the use of cannabinoid medications, most patients report improvement in the quality of life, referred to as a decrease in the use of other medications and a lower amount of adverse effects, as well as improvement in sleep quality. Finally, we consider that with the information available so far it is not possible to make statistically significant estimates that allow extrapolating these results in all contexts.

Key words:

- FML: Fibromyalgia
- C. SATIVA: Cannabis sativa
- Opioids
- Cannabinoids
- Pain
- Sleep Quality
- Quality of life
- Chronic Pain

Introducción

Recientemente la sociedad ha aceptado cada vez más el uso de medicamentos derivados de la planta *Cannabis sativa*, más específicamente de sus principios activos: el delta-9-tetrahidrocannabinol y el cannabidiol, como tratamiento de diversos cuadros clínicos (1). Estas moléculas tienen una actividad señalizadora en el sistema endocannabinoide del cuerpo humano, presente en el sistema nervioso central. Uno de sus más importantes efectos es actuar como inhibidor de segundos mensajeros celulares en neuronas, como lo es el AMP-cíclico (2,3,15-17). Tales procesos desembocan en la inhibición de neuronas pertenecientes a circuitos moduladores del dolor, generando así analgesia. Con base en esta premisa es fácil deducir que los medicamentos derivados de productos cannabinoides podrían usarse de manera más amplia en los procesos terapéuticos de rehabilitación, analgesia y control de varios cuadros clínicos; principalmente en el manejo del dolor en el marco de la enfermedad crónica (14-16).

El dolor se define como “Una experiencia sensorial o emocional desagradable asociada a un daño real o potencial en un tejido, o descrito en términos de dicho daño” (1) y ha sido ampliamente estudiado a lo largo de la historia desde muchas áreas del conocimiento (2-6). Sin embargo la información actualizada respecto a los tratamientos para la modulación de este dolor no compara apropiadamente algunos de ellos. Tal es el caso de los medicamentos derivados de los cannabinoides, pues estos, en estudios previos (7-13) se han descrito como determinantes para el manejo sintomático en pacientes con dolor de origen central, como lo es el dolor característico de la fibromialgia.

La fibromialgia patología crónica y muchas veces incapacitante, con una alta carga social y económica, requiere de manejos terapéuticos variados, entre los cuales se ha descrito el uso de cannabinoides, no obstante lo anterior, en la actualidad no existe un consenso acerca de cómo usar este tipo de terapias farmacológicas en el tratamiento de fibromialgia.

En este contexto, el presente trabajo pretende hacer una síntesis de la evidencia acerca de la eficacia del tratamiento farmacológico con cannabinoides en pacientes con diagnóstico fibromialgia, con el propósito de identificar los efectos que puede haber sobre la modulación del dolor en la fibromialgia con el uso de cannabinoides, así como señalar potenciales beneficios sobre la calidad de vida de la terapia.

Planteamiento del problema

La IASP (International Association for the Study of Pain) define el dolor como “Una experiencia sensorial o emocional desagradable asociada a un daño real o potencial en un tejido, o descrito en términos de dicho daño” (1). En diversos estudios se ha evidenciado que pacientes que padecen esta patología manifiestan poco control del dolor con el uso de AINES y otros medicamentos convencionales como los inhibidores del glutamato y agonistas del GABA (11), lo que deriva en un problema importante para las personas que sufren esta enfermedad caracterizado por pérdida del estado funcional, alteraciones psiquiátricas y por lo tanto una pérdida de la capacidad general para llevar a cabo sus actividades cotidianas.

Por tratamiento clásico del manejo del dolor en esta patología entendemos que se usan de primera línea los medicamentos como los antidepresivos tricíclicos o benzodiazepinas, con el fin de favorecer la recuperación del sueño y adecuada modulación del dolor, otros medicamentos usados y avalados para el manejo de la fibromialgia incluyen los anticonvulsivantes tipo pregabalina, opioides de todos los rangos de potencia y relajantes musculares como la ciclobenzapirina. En el caso particular de los opioides se habían usado como primera línea sin embargo actualmente se ha demostrado una disminución en la actividad eferente de la actividad antinociceptiva en los pacientes con fibromialgia(31), lo que explica hasta cierto punto la falta de efectividad en esta patología respecto a otras más susceptibles a esta familia farmacológica, por otro lado respecto a los analgésicos tipo AINE el grupo EULAR (European League Against Rheumatism) entre otros recomienda no ofrecer este tipo de medicamentos en el presente contexto al no encontrar resultados positivos en revisiones sistemáticas enfocadas al estudio de su utilidad clínica (31).

A pesar de que existan alternativas farmacológicas para manejo de la fibromialgia es importante la identificación de nuevas alternativas con menor prevalencia asociada de efectos adversos importantes como los antidepresivos tricíclicos o que no genere dependencia como las benzodiazepinas (17)

Por otra parte, los estudios en medicamentos derivados de la *Cannabis Sativa* (DCS) se encuentran en auge, para el manejo de patologías crónicas como la fibromialgia, gracias a los hallazgos de su composición. Las moléculas de delta-9-tetrahidrocannabinol y el cannabidiol tienen una actividad señalizadora en el sistema endocannabinoide del cuerpo humano, presente en el sistema nervioso central. Uno de sus más importantes efectos es actuar como inhibidor de

segundos mensajeros celulares en neuronas, como lo es el AMP-cíclico (13,15-27). Tales procesos desembocan en la inhibición de ciertas neuronas pertenecientes a circuitos moduladores del dolor, generando así una analgesia leve a moderada. Con base en esta premisa es fácil deducir que los medicamentos derivados de productos cannabinoides podrían usarse de manera más amplia en los procesos terapéuticos de rehabilitación, analgesia y control de varios cuadros clínicos; principalmente en el manejo del dolor en el marco de la enfermedad crónica(14-17), sin embargo dado que es un tema altamente controversial dada la categorización de ilegalidad de la planta en Colombia, no se encuentran muchos estudios donde se evidencie la efectividad de la marihuana medicinal para tratar esta forma de dolor crónico.

Debido a lo anterior, la presente investigación busca identificar la eficacia comparativa del tratamiento con cannabinoides respecto al manejo farmacológico clásico, para así aumentar el arsenal terapéutico con el uso de DCS para el manejo del dolor crónico, cuando éste no mejore con diferentes medidas farmacológicas.

En conclusión se busca responder a la pregunta de investigación, formulada según el formato PICO, de la siguiente manera: *¿Los pacientes con fibromialgia que reciben tratamiento farmacológico con DCS refieren mayor alivio del dolor respecto a los que reciben tratamiento farmacológico convencional?*

- P: Pacientes con fibromialgia
- I: Tratamiento con DCS
- C: Tratamiento farmacológico de primera línea.
- O: Alivio del dolor.

Justificación

En la actualidad se ha visto un aumento considerable de personas que padecen de dolor crónico generado por diversas patologías (2,3,12,13,19), entre esas el causado por la fibromialgia(14,17,21-24) que además no han mostrado tener éxito con las terapias farmacológicas que se utilizan en la actualidad.

De igual manera la sociedad ha aceptado cada vez más el uso de medicamentos derivados de la planta *Cannabis sativa*, más específicamente de sus principios activos: el delta-9-tetrahidrocannabinol y el cannabidiol, como tratamiento de diversos cuadros clínicos (14)

La fibromialgia patología crónica y muchas veces incapacitante, con una alta carga social y económica, requiere de manejos terapéuticos variados, entre los cuales se ha descrito el uso de cannabinoides.

Esta investigación tiene como finalidad hacer una revisión de la literatura en donde se evidencie la diferencia de umbrales del dolor que presenta las personas que padecen fibromialgia, que a su vez reciben terapia farmacológica no convencional con cannabinoides, comparado con pacientes que reciben un manejo convencional. Dado el caso de ser positivo, en términos de presentarse una diferencia significativa se podrá ampliar el arsenal terapéutico para el manejo del dolor en los pacientes con esta enfermedad crónica.

Objetivos

General

Describir el efecto del tratamiento farmacológico con DCS en pacientes con dolor crónico secundario a fibromialgia

Específicos

- Caracterizar la eficacia de los cannabinoides como moduladores del dolor en pacientes con fibromialgia.
- Analizar las variables que se derivan del alivio del dolor, como mejoría en calidad de vida, calidad del sueño e independencia funcional.

Marco teórico

Las revisiones de la literatura, su uso e importancia en medicina

El paradigma de la medicina basada en la evidencia en el que nuestra práctica médica encuentra un frente de acción universal y efectiva requiere de varias herramientas nuevas. La información y conocimientos que día a día se produce alrededor de todo el mundo es copiosa, el personal de salud que día a día toma decisiones basadas en la evidencia precisa de métodos efectivos que lo mantengan actualizado para que estas decisiones siempre estén soportadas por conocimiento tangible. Grant, et al, cita la definición del diccionario de Oxford del concepto de revisión como “Observar, inspeccionar y examinar una segunda vez o más” (29).

De esta manera surgen las revisiones sistemáticas; un método que consiste en reunir toda la evidencia disponible respecto a un área específica y orientada a una pregunta o problema que puede ser resuelto mediante la recolección de la información disponible. Las revisiones sistemáticas constan de varios elementos: Inicialmente se plantea un objetivo, unos criterios de elección y de exclusión, una metodología descrita lo suficientemente explícito para poder reproducir el proceso y hallar los mismos resultados una segunda vez; posteriormente se evalúa la validez de los estudios recolectados y se sintetizan sus resultados (30).

Las revisiones sistemáticas cumplen un papel fundamental en la medicina moderna, pues estas permiten minimizar los sesgos, fundamentan las decisiones que se toman día a día en la práctica clínica y limitan la desahogada cantidad de estudios que se producen día a día con criterios establecidos(30).

Fibromialgia

La fibromialgia es una enfermedad crónica más común que afecta principalmente articulaciones, músculos y tendones, prevalece más en población adulta y mujeres. En esta se produce dolor principalmente, rigidez y sensibilidad, sin tener inflamación en la articulación comprometida lo que no va a generar daño directo o deformidad a futuro. Adicionalmente se encuentra alteraciones en el patrón del sueño, ansiedad y depresión así como también alteración en el hábito intestinal.

El dolor se localiza en áreas del cuerpo en donde se genera espasmos musculares produciendo dolor a la palpación, estos puntos dolorosos reciben el nombre de “ puntos gatillo” o “ puntos sensibles” estos principalmente se ubican en el occipucio, en la región cervical, trapecios, reja costal glúteos, rodillas, cadera.

En la fibromialgia hay una alteración en los neurotransmisores de serotonina, adrenalina y noradrenalina, por una desregulación en su producción en momentos específicos del movimiento muscular, esta genera una alteración en las vías ascendentes del dolor ya mencionadas, por el momento se desconoce la fisiopatología de esta enfermedad, pero se cree que tiene un fuerte potencial genético y relación a enfermedades reumáticas concomitantes (14).

El mayor problema con esta enfermedad es que a pesar del manejo farmacológico actual, que incluye primordialmente anticonvulsivantes, antidepresivos y en algunos casos opioides el dolor suele reincidir parcial o totalmente (31). La fibromialgia también comprende un componente psicológico en que los pacientes no realizan actividad física por miedo a reactivar la enfermedad, irónicamente esto genera la reactivación por disminución del movimiento constante; según la sociedad española de reumatología (12) esta puede ser la clave para controlar el dolor.

Dolor en fibromialgia

El dolor dentro del cuerpo humano es comprendido como el resultado de la activación de sensores periféricos ante estímulos generalmente nocivos, cuyo objetivo es evadir y mantener la integridad física del individuo, a pesar de lo cual no es resultado sólo de un tipo de receptores puesto que los estímulos son altamente variados, sin embargo estos primeros se han clasificado de acuerdo a los estímulos que compilan para ser analizados en el cerebro (6-8,10).

Inicialmente encontramos los mecanorreceptores, que codifican información concerniente al tacto y la presión sobre el individuo. Por otro lado están los nociceptores, quienes codifican información en potencia lesiva como temperaturas extremas y particularmente el dolor. Posteriormente encontramos los receptores especializados para señales químicas como las del gusto y el olfato, denominados quimiorreceptores (6,7). Finalmente se encuentran los

receptores de señales lumínicas o fotorreceptores (6). Estas últimas dos clases de receptores no competen a la investigación en gran medida, por lo que no serán explicadas.

Respecto a los mecanorreceptores se encuentran divididos a su vez en la especialización que les compete de acuerdo a la profundidad y características de la sensación que experimenta el cuerpo. Las terminaciones dendríticas libres (una dendrita es el extremo más distal de una neurona) a menudo se relacionan con células no neuronales, generalmente de la piel o el tracto gastrointestinal, y generan órganos sensoriales especializados que reciben señales diversas y difusas que de acuerdo a la intensidad corresponderá o no a dolor. Los Corpúsculos de Meissner se encuentran en la superficie de la piel y reaccionan ante estímulos de textura y vibraciones lentas como las correspondientes al roce de la piel, mientras que los cuerpos de Merkel son las mismas terminaciones dendríticas expandidas a lo largo de la capa profunda de la piel y responden ante estímulos de profundidad y tacto sostenido (6).

Por otro lado los corpúsculos de Ruffini son dendritas encapsuladas en tejido conectivo que responden sólo ante estímulos de presión profunda y sostenida posiblemente lesiva. Finalmente los corpúsculos de Pacini son dendritas sin mielina (sustancia que cubre las neuronas para aumentar la velocidad de conducción) cubiertas por láminas concéntricas de tejido conectivo y responden ante presión profunda y vibración rápida más consistente con estímulos dolorosos (1).

Es importante mencionar que a pesar de que algunos de estos receptores puedan recibir señales lesivas no son especializados para tal fin, sino para los estímulos corrientes del tacto, de manera que son capaces, incluso, de confundir estímulos dolorosos por tacto corriente, por lo que se establece entonces la necesidad de especializaciones celulares para identificar particularmente este tipo de estímulos.

Los nociceptores dependen entonces de estímulos dolorosos que afectan la integridad del tejido humano, pero éstos son transmitidos por dos tipos de canales neuronales dependiendo de sus características. Las fibras A poseen una delgada capa de mielina que les confieren velocidades de conducción de hasta 30 milisegundos y son las usadas en la transmisión del dolor agudo para encontrar respuesta rápida y eficaz, así como son encargadas de la liberación de glutamato, un metabolito de carácter hormonal que activa señales y autoestimula la neurona entre otras cosas, mientras que las fibras C no poseen mielina por lo que transmiten a velocidades máximas de 2 milisegundos y están implicadas en la transmisión de dolor crónico

gracias a la secreción concomitante de glutamato y sustancia P, lo que causa una sensación sorda, intensa, difusa y desagradable (6,8)

Así como es importante el tipo de señal liberada por el organismo, los receptores para dichas sustancias señalizantes también son fundamentales puesto que una misma sustancia puede activar a su vez distintos tipos de receptores y causar, en consecuencia, diferentes sensaciones dolorosas (4,6,8) Algunos de los receptores asociados a los estímulos dolorosos son los conductos de Potencial de Receptor Transitorio (TRP), los cuales son activados por temperatura o estímulos químicos como los vanilloides, sustancias encontradas en alimentos como los pimientos o el ají, o las ankirinas que pueden activar mecanorreceptores además de nociceptores. Por otro lado están los Receptores de Conducto Sensores de Ácido (ASIC, en inglés) que, como su nombre lo indica, están diseñados para liberar sensaciones dolorosas al contacto con sustancias de pH ácido (1,4,8,10)

Una vez recibido un impulso doloroso que es traducido por la neurona en un potencial de acción, el gradiente eléctrico al que se le asocia con un impulso nervioso, éste viaja hacia una segunda neurona que se encuentra conectada con una región de la médula espinal conocida como el Asta dorsal, donde asciende por la médula y es llevado hasta el cerebro, donde se asimila e interpreta efectivamente como dolor (4,5).

Volviendo a la organización sensorial del estímulo doloroso, el potencial de acción evocado en la primera neurona es llevado hasta el cerebro por medio del Haz espinotalámico ventrolateral, que cambia de lado a la altura de C4, aproximadamente, y se une a su vez en una región del tálamo llamado el núcleo ventro-postero-lateral (VPL) y en menor medida en la formación reticular del tronco del encéfalo, pero siempre llega a la corteza somatosensitiva primaria, donde es decodificada por la región que corresponda al cuerpo según el denominado “homúnculo sensitivo”, un diagrama que determina la cantidad de corteza cerebral dedicada a decodificar las sensaciones de cada región del cuerpo(4,13,27).

Adicionalmente el área de asociación sensitiva, ubicada en el lóbulo parietal, y el área somatosensitiva secundaria, en el surco lateral que divide los lóbulos frontales de los parietales también reciben señales y ayudan a la integración de estímulos dolorosos junto con la amígdala, el lóbulo frontal y la corteza insular(27).

Es de particular importancia para este trabajo la decusación del tronco encefálico en la medida que se ha demostrado que ésta define al aspecto emocional del dolor, como lo describen Ganong y colaboradores: “(...) *Los estímulos nocivos que no provocaban un cambio en el*

afecto causaban un incremento del metabolismo en la corteza somatosensitiva primaria, en tanto que los estímulos que desencadenaban respuestas motivacionales y afectivas activaban una mayor porción de la corteza. Esto demostró que la vía a la corteza somatosensitiva primaria es la que interviene en el aspecto discriminativo del dolor. En cambio, la vía que comprende sinapsis en la formación reticular del tronco del encéfalo y el núcleo talámico centrolateral se proyecta hacia el lóbulo frontal, el sistema límbico y la corteza insular. Esta vía media el componente motivacional-afectivo del dolor” (6)

Tipo de dolor en la fibromialgia

Es importante dar a conocer la clasificación del dolor de acuerdo a sus características y origen en la anatomía humana, describiendo cuatro tipos principales: *“El dolor somático es aquel que afecta a la piel, músculos, articulaciones, ligamentos o huesos. Se trata de un dolor bien localizado, circunscrito a la zona dañada y caracterizado por sensaciones claras y precisas. El dolor visceral está producido por lesiones que afectan a órganos internos, por lo que es la forma de dolor que aparece más frecuentemente como consecuencia de enfermedades” (1)* teniendo en cuenta que éste último es un dolor vago, mal localizado y que se puede extender más allá del órgano lesionado ya que algunos órganos no están equipados para sentir dolor, así como puede ser producido por estímulos no lesivos.

Encontramos también el dolor nociceptivo, propiamente dicho, y el dolor neuropático: *“Dolor nociceptivo, dolor normal o sensorial. Forma parte del repertorio de sensaciones normales, como la visión o el tacto. Es aquella forma de dolor que aparece en todos los individuos normales como consecuencia de la aplicación de estímulos que producen daño o lesión a órganos somáticos o viscerales. (...)El dolor neuropático, anormal o patológico, aparece sólo en una minoría de individuos y es el resultado de enfermedad o lesión del SNC o periférico. Son sensaciones aberrantes o anormales de dolor” (27).*

Esta clasificación nos permite discernir el tipo de dolor que buscamos explorar al hablar de la adaptación al dolor, específicamente en el dolor generado por la fibromialgia, decidiendo

entonces enfocar esta revisión en el dolor crónico de características somáticas y/o nociceptivo, haciendo mención de los demás tipos en algunos momentos especiales.

Es importante recalcar su plasticidad, ya que especialmente, pero no exclusivamente, en la juventud los tejidos de redes neuronales se encuentran en constante remodelación y son susceptibles de varias formas que hasta ahora no han sido exploradas. Sin embargo se sabe que es posible repartir la representación sensitiva de un miembro en la corteza entre sus representaciones vecinas, de forma que éstas adquieran una mayor sensibilidad y compensen el daño. Tal es el caso de las extremidades fantasma, en las que un humano amputado “siente” o “le duele” la región que ha perdido ya que su cuerpo ha repartido la región cortical inutilizada entre las vecinas para compensar la pérdida y en esta misma medida existen cambios de plasticidad neuronal entre sentidos (4,6,10). Otro tipo de estímulos táctiles e incluso en habilidades motoras, donde una región subutilizada es adoptada por otro miembro, que por ende mejora su coordinación, fuerza o flexibilidad dependiendo del caso (27).

Dentro de los mecanismos empleados en menor medida para controlar el dolor, encontramos la analgesia provocada por estrés, en donde el individuo se encuentra en peligro durante una condición inminentemente lesiva pero, a pesar de sufrir daño, no siente dolor. Esto se debe, al menos en parte, a la liberación de noradrenalina desde la amígdala, que como ya se ha explorado es una región del sistema límbico que modula el aspecto motivacional afectivo del dolor. Por otro lado se ha descrito que la liberación endógena, o adquisición exógena, de cannabinoides interactúa con receptores del tipo CB2, quienes coayudan en la sensación euforizante de las drogas del mismo tipo, como la marihuana, está relacionada también con la modulación del dolor por estrés. Este es el mecanismo de acción que compete a la analgesia mediada por cannabinoides (3,4,22,25)

Como respuesta ante agentes invasores o lesiones tisulares agudas el cuerpo reacciona con la inflamación, cuya intención es eliminar la causa de inicio de la lesión así como el tejido irreparablemente dañado tras la misma, y hace parte del sistema de inmunidad innata, es decir el tipo de respuesta que depende de la habilidad intrínseca del cuerpo para defenderse ante estímulos nocivos, pero así como la inflamación es una respuesta protectora también es causante de daño considerable al cuerpo durante su presentación, ya que los mismos

compuestos orgánicos usados para eliminar infecciones y tejido lesionado son capaces de afectar las células propias indistintamente, motivo por el cual las respuestas inflamatorias son altamente complejas e involucran la función de varios tipos de células y moléculas que serán abordadas superficialmente, ya que no competen al caso (4,6,9,10,27)

Hablando particularmente del dolor como respuesta bioquímica, el cuerpo recibe estas señales debido a la lesión celular que resulta en la muerte del tejido donde las capas fosfolipídicas de las células son liberadas al medio y, particularmente, el ácido araquidónico, esencial en la formación de éstas, es captado por el sistema vascular donde es metabolizado por la enzima ciclooxigenasa (COX) para producir prostaglandinas, sustancias de carácter hormonal que causan en su mayor parte aumento de la permeabilidad vascular y vasodilatación que, en unión a la respuesta celular leucocitaria, produce edema y dolor(10).

Las respuestas inflamatorias agudas son estereotípicas e inician con las respuesta de un fagocito ante un agente lesivo o una célula muerta en el torrente sanguíneo, donde se secretan moléculas señalizantes que estimulan la llegada de nuevos fagocitos y la secreción de líquido plasmático al espacio intercelular, lo que resulta en la compresión de los vasos y causa dolor por reacción irritativa en la inervación de los mismos, así como la llegada de leucocitos que fagocitan el estímulo inicial pero por daño colateral pueden afectar el tejido normal del cuerpo. La representación macroscópica del proceso inflamatorio se fundamenta en los tres puntos cardinales de todo proceso inflamatorio: calor, tumor y rubor, junto con los dos específicos para la agudización: dolor y pérdida temporal de la función. En la medida que la inflamación remita lo harán también sus expresiones, pero si la misma permanece se habla de inflamación crónica (4,6,10).

Las lesiones por inflamación crónica son resultado de la progresión interrumpida de la resolución o de un estímulo persistente que no ofrezca tiempo al sistema de recuperarse, lo que lleva a que el cuerpo active simultáneamente la cicatrización e inflamación activa en el contexto de una lesión activa. Adicionalmente implica cambios respecto al proceso agudo como angiogénesis, destrucción tisular (apoptosis) masiva y agregación de leucocitos de línea mononuclear (6).

Tratamiento de la fibromialgia

A pesar del manejo convencional, el mayor problema con esta enfermedad es que a pesar del manejo, que incluye primordialmente anticonvulsivantes, AINES y opiáceos el dolor suele reincidir parcial o totalmente. La fibromialgia también comprende un componente psicológico en que los pacientes no realizan actividad física por miedo a reactivar la enfermedad, irónicamente esto genera la reactivación por disminución del movimiento constante; según la sociedad española de reumatología esta puede ser la clave para controlar el dolor (12).

Por otro lado la *Cannabis sativa*, popularmente conocida como marihuana, es una planta cuyo principal uso es el de sustancia psicoactiva ilícita en Colombia y varios países más, no obstante en la actualidad ha despertado un gran interés por su relación con el sistema endocannabinoide. Éste tiene una serie de efectos fisiológicos en el sistema nervioso central mediando procesos en la conducción de señales mediante el control de la síntesis y liberación de neurotransmisores como la dopamina, serotonina y noradrenalina en distintos puntos (16). Se han descrito usos terapéuticos de la *C. sativa* a pesar de estar relacionada con problemas de salud pública como lo es la adicción, dentro de los que se mencionan el manejo de las náuseas en los pacientes expuestos a quimioterapia, también es usada para mejorar el apetito de los pacientes con anorexia y, finalmente, como un modulador muy eficiente del dolor en varias enfermedades degenerativas como esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer y parkinsons (16,17).

No obstante, la *C. sativa* ha tenido un protagonismo particular en el manejo de dolor de origen central. Es por esta razón que la Sociedad Canadiense del Dolor ha integrado desde hace más de 10 años los derivados cannabinoideos como medida terapéutica para el manejo del dolor. Hasta el 2014, esta sociedad recomendó el uso de DCS como manejo de cuarta línea para el dolor; después de lo cual pasó a tercera línea (22,23).

El sistema endógeno cannabinoide funciona mediante dos receptores: CB1 y CB2, que son activados por los componentes principales de la *C. sativa*, delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) y cannabidiol, siendo el primero responsable del efecto psicoactivo y el segundo con mayor actividad sobre los receptores descritos. La unión de estos ligandos a los receptores se traduce

en una inhibición en la liberación de neurotransmisores activadores de procesos como el dolor, entre otros (11-13,15).

La unión de estas dos afirmaciones permite dilucidar la hipótesis de que, dada la fisiopatología descrita de la fibromialgia y conocida la farmacodinámica de los cannabinoides exógenos presentes en la *C. sativa*, se pueda pensar en ésta como una línea terapéutica para la fibromialgia. Esta hipótesis no es nueva y ha sido ampliamente estudiada, llegando a aceptarse como una medida terapéutica recomendada, como se evidenció arriba, por la Sociedad Canadiense del Dolor. Varios estudios evalúan esta elección tan polémica para el manejo del dolor, entre ellos una revisión sistemática de la literatura que evalúa la efectividad de la planta y derivados farmacológicos de ella característicos por poseer como principio activo al cannabidiol o derivados de este, como medida terapéutica del dolor en los trastornos de dolor crónico neuropático cuando la terapia farmacológica ha sido refractaria(14,18-20-23-26) La conclusión de este estudio evidencia la efectividad de los DCS como línea alternativa ante los cuadros de enfermedad neuropático.

Uno de los principales problemas que obstaculizan la investigación y uso del cannabis como medida terapéutica para varios cuadros, es la legislación de éste. Su carácter de ilegalidad data de los años 50s. Antes de esto, el cannabis hacía parte del arsenal terapéutico de la medicina occidental y, aún posterior a esto, fue un componente central en la cosmovisión de varias culturas (11-13,15-17,21). Una revisión hecha en Chile evalúa como principal problema éste y la falta de conocimiento sobre las dosificaciones adecuadas y las vías de administración del principio activo para el manejo del dolor, pero basados en las flexibilidades legislativas en dicho país respecto al uso del cannabis medicinal han podido probar sus usos positivos en los cuadros ya descritos (16).

Uso de cannabinoides en patologías crónicas

El uso de Cannabis para el manejo tanto de fibromialgia como de otras enfermedades reumáticas (y no reumáticas) ha sido una estrategia terapéutica antigua que desapareció de los textos de medicina a inicios del siglo XX (18). Sin embargo, desde hace un tiempo, se ha implementado

nuevamente como estrategia alternativa para ciertos cuadros, especialmente los reumáticos (5,7,8)

En el 2016 se hicieron dos revisiones sistemáticas basadas en estudios de corte transversal (19,20). Ambas buscaban compilar información que estudiara la posibilidad de usar derivados de *C. sativa* para manejo del dolor y calidad del sueño en fibromialgia (23) y en fibromialgia más otras patologías en las que el dolor de origen central es la característica principal.

La primera, una revisión del 2016 de Cochrane (20), analizó dos estudios que comparaban un fármaco derivado del cannabidiol, la nabilona, con uno de los fármacos de primera línea: La amitriptilina(20). Este concluyó varias cosas: En primer lugar, la nabilona no fue mejor que la amitriptilina para el manejo del dolor, pero sí para mejorar la calidad del sueño. En segundo lugar, concluye que, si bien la nabilona presenta efectos adversos, estos son leves y no van más allá de mareo, náuseas y xerostomía. Finalmente concluyó que, a pesar de los previos hallazgos, la muestra de los estudios analizados fue muy escasa para tener resultados confiables y que se requerían estudios posteriores.

La segunda revisión, también del 2016 pero esta vez a cargo de la revista Der Schmerz(21), evaluó cuatro estudios con el mismo objetivo que los anteriores descritos. Tres de ellos administraron nabilona a los participantes, mientras en el cuarto se administró una solución oro-nasal de THC y CBD. Dos de los cuatro estudios estuvieron orientados al estudio del dolor en el marco de la fibromialgia. Uno de ellos reportó equivalencia entre la amitriptilina y la nabilona para el manejo del dolor, el segundo reportó superioridad de la segunda para el mismo objetivo. Los efectos adversos fueron muy similares a la revisión hecha por Cochrane, sin embargo en la presente se reportó un efecto adverso grave: Una fractura secundaria a una caída por el mareo característico de la nabilona(13,17,21).

Materiales y métodos

Como se ha estipulado con anterioridad, la forma según la cual se guiará esta investigación es una revisión de la literatura, orientada al estudio del dolor, específicamente la mejoría de éste con el manejo basado en cannabinoides en comparación con medicamentos convencionales usados para el tratamiento de esta patología.

Respecto al tratamiento que usualmente. Partiendo de esto se determina que esta revisión es una investigación de nivel aplicado.

Dados los requerimientos técnicos de este tipo de estudio es importante establecer una base de artículos apropiados para su análisis, clasificados y discernidos positivamente para poder establecer una diferencia estadísticamente significativa entre las intervenciones a comparar.

Inicialmente se seleccionaron los términos MeSH (por sus siglas en inglés Medical Subject Headings), con el fin de organizar algoritmos de búsqueda que cumplan con las necesidades de la investigación, según lo cual se propusieron los siguientes términos MeSH para crear los algoritmos de búsqueda:

Fibromyalgia, Pharmacological Therapy y Cannabis, a partir de las cuales fueron probados los siguientes algoritmos de búsqueda en las bases de datos Pubmed, Science Direct y BSV:

- 1) Fibromyalgia AND Cannabis AND Pharmacological Therapy
- 2) Cannabis OR marijuana AND fibromyalgia
- 3) Fibromyalgia AND cannabis AND non pharmacological therapy

Partiendo de estas combinaciones se seleccionó el algoritmo *Fibromyalgia AND Cannabis AND Pharmacological Therapy* puesto que se ajusta a los criterios de inclusión del estudio. No obstante lo anterior, posteriormente se hicieron ajustes al algoritmo inicial para obtener un mejor rendimiento y aumentar la muestra, que incluye estudios hechos en humanos sin límite en cuanto a género, edad o grupo poblacional, que hagan referencia a la fibromialgia. De igual manera se buscaron diferentes factores como la mejoría de la calidad de vida y la disminución de uso de otros medicamentos concomitante al uso de los derivados de los cannabinoides, así

como al manejo farmacológico convencional del mismo o artículos de investigación original sobre tratamiento con cannabinoides para la fibromialgia, entre 2013 y 2018.

Así mismo se establecieron criterios de exclusión para la clasificación inicial, que incluyen, pero no se limitan, a artículos que describen características del dolor en la fibromialgia y cómo varía según tratamientos de primera línea, artículos que hablen de manejo del dolor crónico en patologías diferentes a fibromialgia, artículos de tratamientos no farmacológicos alternativos fuera del uso de los cannabinoides. También se excluyeron revisiones y artículos de uso no médico de la marihuana y sus derivados como tratamiento. Por último como exclusión se rechazaron revisiones sistemáticas o narrativas de la literatura y artículos de mayor antigüedad al año 2013.

Los resultados de la búsqueda en cada base de datos fueron cargados a la aplicación web de revisiones sistemáticas Rayyan QCRI®, cuyo uso facilita el proceso de inclusión y exclusión de artículos. Cada artículo subido a la plataforma Rayyan® fue evaluado de forma independiente por dos observadores bajo protocolo ciego, de forma que no surgieron sesgos interpersonales a la hora de discernir. En los casos en que hubo discordancia interevaluador, un tercer evaluador dirimió las diferencias.

Una vez se evaluados los títulos y resúmenes se realizó revisión de texto completo. Para evaluar la calidad de los artículos se usaron listas de chequeo de amplio uso internacional y descritas en la literatura, para evaluar estudios observacionales (casos y controles, transversales y cohortes) se aplicó la lista de chequeo STROBE, mientras que para evaluar los ensayos clínicos se usó el CONSORT statement.

Adicionalmente, revisiones con el tratamiento tradicional de analgesia en la fibromialgia como dolor crónico y tratamiento con medicación propia de derivados de los cannabinoides, y se excluyeron revisiones de patologías de dolor crónico que sean diferentes a la estudiada y diagnosticada como fibromialgia.

Se extrajo información sociodemográfica de los pacientes de los estudios, además de otras variables como la percepción en la mejoría de la calidad del sueño, percepción en la mejoría

del dolor y calidad de vida, independencia o reducción de la multiterapia con otros fármacos indicados, vía de administración, eventos adversos, entre otros.

Consideraciones éticas

Respecto a las consideraciones éticas de este trabajo y basados en la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de la República de Colombia (28), que establece las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud, la presente investigación es catalogada como sin riesgo.

Resultados

La búsqueda inicial arrojó un total de 158 artículos de las bases de datos de Pubmed, Science direct y BSV, con base en los criterios de inclusión de pacientes con la enfermedad de fibromialgia como patología de dolor crónico. Tras la lectura de texto completo y la aplicación de las listas de evaluación de calidad metodológica (CONSORT y STROBE; anexos 2 y 3), se obtuvo un total de siete artículos que cumplían los criterios de inclusión y exclusión.

Estos siete trabajos agrupan la información de 4138 pacientes.



Figura 1: Flujograma de la metodología para seleccionar los artículos participantes en la revisión según el método PRISMA

Fuente: los autores, 2019

Vía de administración

La forma de administración en el 85% de los estudios fue *Cannabis sativa* en su presentación herbal y fue consumida en aceite o fumada. Sólo un estudio usó nabilona, un medicamento

agonista de los receptores cannabinoides 20

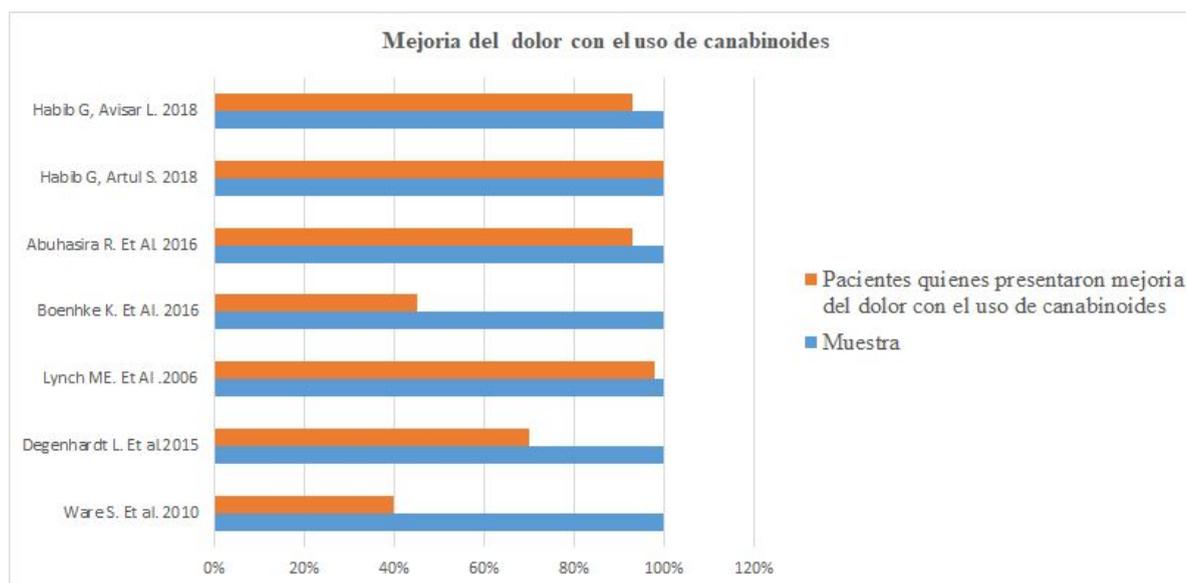
Autores/ Año	Cannabinoides tratados	Otros medicamentos usados	Número de participantes
Ware S. Et al. 2010	Nabilona 0.5 mg primera semana. 1 mg en segunda semana.	Comparación con Amitriptilina 10 mg primera semana. 20 mg segunda semana.	32
Degenhardt L. Et al.2015	Estudio retrospectivo de uso de cualquier medicamento derivado de los cannabinoides	Medicamentos opioides	1514
Lynch ME. Et Al .2006	THC y CBD en marihuana de manera inhalada principalmente	No comparan	30
Boenhke K. Et Al. 2016	Uso de cualquier medicamento derivado de los cannabinoides	No compara	314
Abuhasira R. Et Al. 2016	Medicamentos derivados de cannabinoides, principalmente de alto contenido de THC y en menor medida de CBD	No compara	1186
Habib G, Artul S. 2018	Estudio retrospectivo de cualquier medicamento derivado de cannabinoides	Compara con AINES en menor de medida	23
Habib G, Avisar L. 2018	Uso de marihuana ya sea de manera inhalada o en esencias oleosas tópicas o ingrediente alimenticio	Comparación única con distintos productos derivados de la Cannabis Sativa.	383

Tabla 1: Tabla comparativa con el uso específico de muestra de medicamento derivado de los cannabinoides en relación al uso de otros medicamentos para el control del dolor crónico en la fibromialgia. Fuente: los autores, 2019.

Indicadores mejoría del dolor

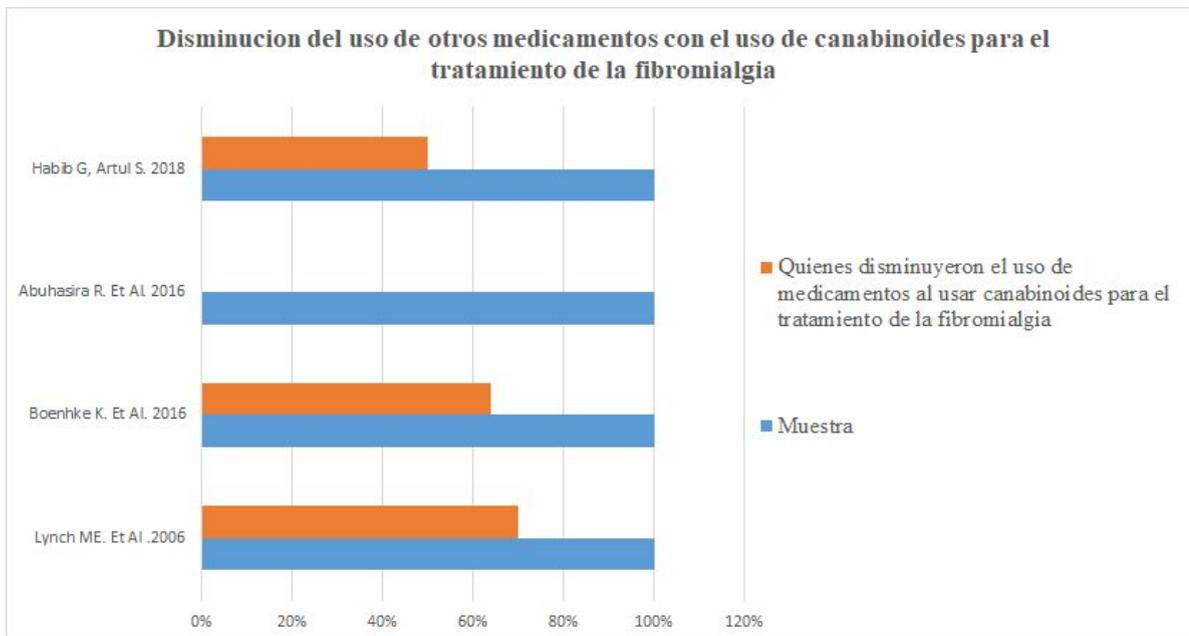
La totalidad de los artículos revisados reportaron mejoría del dolor en los participantes de los estudios. No obstante, la forma como se midió esta variación fue diferente. Por un lado hubo estudios que usaron como indicador de mejoría del dolor la disminución en la administración de otros analgésicos concomitantes con el uso de este tratamiento. Otros estudios usaron escalas de evaluación de calidad de vida para evaluar la tolerabilidad al dolor.

En resumen, cinco de los artículos (14,18, 19,20,22) reportan una percepción subjetiva de mejoría en el dolor respecto a más de la mitad de los estudiados. El artículo de Boehnke et.al (18) expone los diferentes resultados al uso del tratamiento con cannabinoides, además incluye la mayoría de las variables a exponer. De los 224 pacientes en tratamiento con medicamentos cannabinoides, 45% reportaron mejoría del dolor; 64% de esta población refirió suspender medicamentos indicados, como los opioides, sin deterioro alguno; 45% refirieron una mejoría de su calidad de vida y un 2.7% reportaron efectos adversos mínimos como mareos, los cuales fueron superados sin necesidad de suspender este tratamiento.



Sin embargo, resultados similares se observaron en otros estudios. Tres de los trabajos revisados describen una disminución en el uso de del uso opioides. El estudio Canadiense de Lynch. et.al

(22) en el reporte de casos demuestra un 70% de pacientes que sustituyeron sus tratamientos previos por los derivados de los cannabinoides. El estudio de Boehnke. et al (18) demuestra que un 65 % de los pacientes sustituyeron sus tratamientos por los derivados de los cannabinoides. en los estudios de Habib G, Artul. S (14) muestra la misma situacion que los anteriores en un 50% de los paciente estudiados.

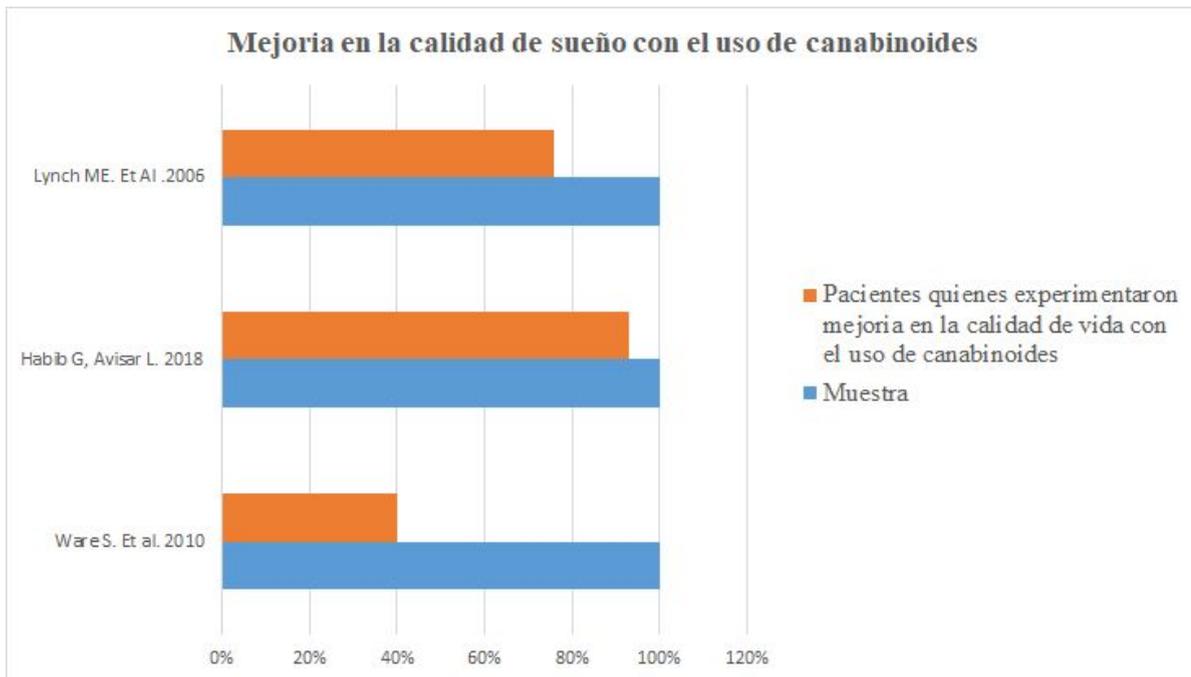


Mejoría calidad del sueño

Respecto a mejoría de la calidad del sueño que fue reportado el 42% de los artículos. Las escalas usadas para medir calidad del sueño en esta población fueron “*Insomnia Severity Index*” y el cuestionario “*Leeds Sleep Evaluation Questionnaire*”.

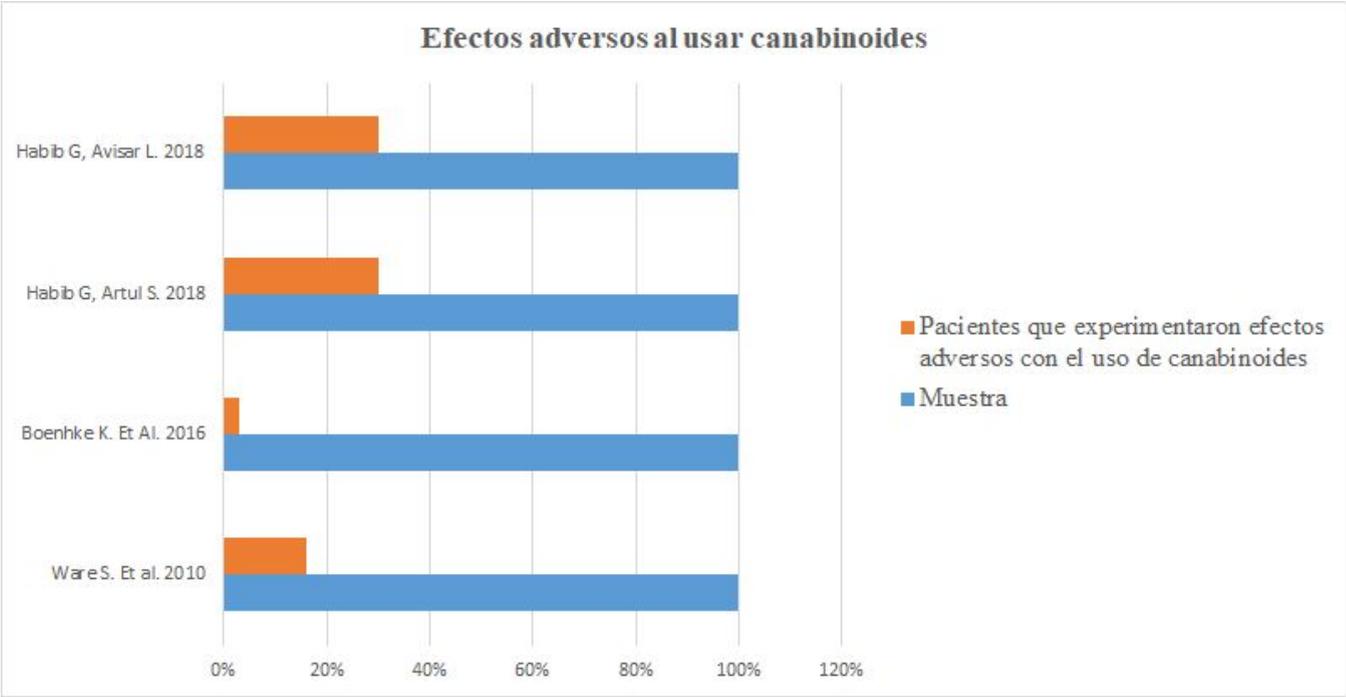
El estudio Canadiense de Lynch et.al (22) reportó mejoría en la calidad del sueño en el 73% de los pacientes estudiados. A su vez, el trabajo de Habbib et al (19) reportó una mejoría en el 93% los participantes. Por su parte Ware et al (20) reportaron una mejoría de la calidad del

sueño en el 40% de los participantes. Los resultados en estas variables fueron positivos junto con el principal de mejoría en la calidad de vida.



Eventos adversos

Ninguno de los estudios reportó eventos adversos severos o letales. Los eventos adversos fueron enmarcados en las clasificaciones de leves o moderados, entre los que se encuentran la somnolencia y mareos.



Discusión

La idea de sustituir y/o ampliar el esquema terapéutico de la fibromialgia con cannabinoides ha sido considerada varias veces por los investigadores, como fue demostrado. El dolor de la fibromialgia, como fue descrito, se clasifica dentro del dolor neuropático y el uso de cannabinoides para manejo de éste ha sido evaluado previamente. Así se demuestra en la revisión realizada por Lynch y Campbell(20) en 2011, donde se evaluaron estudios con criterios similares al nuestro, pero orientado a varios cuadros de dolor crónico, entre ellos la fibromialgia. Este estudio incluyó, entre las patologías, el cáncer, la fibromialgia y los cuadros con dolor neuropático. Los hallazgos similares a los nuestros sugieren una posible extrapolación del uso de cannabinoides para varias enfermedades donde el dolor crónico participe de manera común. Es importante resaltar la similitud en las limitaciones y conclusiones, pues estas son similares como se señala a continuación.

Los principales defectos en la presentación de la información se dieron al identificar variables insuficientes en cada estudio. La vía de administración estuvo reportada en cinco de los siete estudios. La duración de los síntomas sólo se registró en uno de los artículos y dos artículos no reportaron el tiempo de la exposición a cannabinoides. La insuficiencia en las variables estudiadas configura una dificultad para evidenciar de manera fiable las condiciones de cronicidad del dolor, o comparar eficacia en relación a la vía de administración y dosis. Se debe tener en cuenta posibles eventos adversos a largo plazo que requieren estudios meticulosos de farmacovigilancia. Adicionalmente hubo insuficiencia de variables que permitirían plantear hipótesis para investigar a mayor profundidad. Sólo un estudio comparó la independencia de los demás medicamentos de primera línea, sólo uno evaluó la percepción la adicción del cannabis y cada artículo utilizó escalas distintas para la recolección de datos; dificultando la comparación de sus resultados de manera fiable. Resulta interesante observar cómo la diversidad de variables es limitada, valdría la pena analizar a qué se debe esta condición de los estudios con cannabinoides. Es evidente que en próximos estudios debe haber una caracterización de dichas variables, permitiendo una articulación coherente entre las intervenciones y la amplia gama de resultados.

Los hallazgos evidencian un terreno incompleto de trabajo para investigar el uso de los cannabinoides en este y otros cuadros donde puede ser útil; en esto hacemos observaciones similares a Marcia, et al (16) quienes teorizan respecto al potencial terapéutico del cannabis y los obstáculos prácticos que impiden la adecuada investigación de este compuesto en el contexto terapéutico. La falta de estándares y líneas de base como la dosificación, la forma farmacéutica y la percepción de adicción son variables difusas para partir de una base sólida en futuras investigaciones que plantean tanto un retorno de los cannabinoides al arsenal terapéutico de la medicina; como de hallazgos que generen el conocimiento necesario para caracterizar su potencial riesgo-beneficio, según sea el caso. Podría traer grandes beneficios a priori resolver estos obstáculos, pues con esto una comparación entre cannabinoides y terapia de primera línea para el dolor crónico podría ser llevada a cabo eventualmente. No obstante hacemos énfasis en la dificultad para estudiar esta sustancia, pues al tratarse de una hierba y no un fármaco, carece de las características que permiten medir su dosificación, vía de administración, concentración, farmacocinética y farmacodinámica. Enriquecedor parece el futuro en el que derivados farmacéuticos de los cannabinoides permitan sortear dichas dificultades.

Limitaciones

No se realizó análisis de costo efectividad, de modo que el estudio no puede establecer si es una alternativa costo eficiente. Por otro lado es importante mencionar que no existen todavía estudios de su uso a largo plazo respecto a su teorizado potencial de adicción u otros efectos secundarios y que por esto mismo es importante ser perseverantes en la investigación acuciosa y completa de este fármaco. Otro aspecto a resaltar es el poco conocimiento sobre el mecanismo de acción específico de estos medicamentos y así como las variaciones que presentan en cuanto su efectividad relacionada con la vía de administración generando que no haya sido posible comparar los diferentes resultados y no conseguir conclusiones respecto a este. Finalmente consideramos que con la información disponible hasta el momento no es posible realizar estimaciones estadísticas robustas que permitan extrapolar estos resultados en todos los contextos.

Conclusiones

Hasta donde se sabe, son relativamente pocas las investigaciones realizadas en este campo de la ciencia, a pesar de lo cual la marihuana medicinal se empieza a perfilar como una estrategia terapéutica relevante para la sociedad actual en el manejo del dolor. Esto podría delimitar nuevas y muy interesantes propuestas para su uso en el cuidado de la salud.

Partiendo de nuestra revisión llegamos a la principal conclusión, que los pacientes con dolor crónico secundario a fibromialgia perciben notable mejoría en el cuadro de dolor característico de dicha enfermedad, así como su calidad de vida; como lo evidencian los artículos incluidos en esta revisión de la literatura, en los últimos años.

Se ha identificado a su vez que los cannabinoideos son una alternativa eficaz como moduladores del dolor en pacientes con fibromialgia y, potencialmente, otras formas de dolor crónico. Su uso exclusivo o como coadyuvante presenta, en ambos casos, tal eficacia.

En el ámbito de su seguridad y eficacia es importante recalcar que los eventos adversos a largo plazo permanecen incógnitos. Este inconveniente se solucionaría profundizando con estudios especializados de farmacovigilancia y observacionales.

Por otro lado, los eventos adversos a corto plazo fueron todos leves o moderados y no se registró ningún evento adverso severo. Esto es muy relevante, considerando que se trata de una enfermedad de tan alto impacto en la calidad de vida, de difícil manejo y con conocidos eventos adversos de la primera línea farmacológica. De esta forma los DCS podrían constituir una importante alternativa farmacológica.

Referencias bibliográficas

1. López Forniés A, Iturralde García de Diego F, Clerencia Sierra M, Galindo Ortiz de Landázuri J. Dolor - IASP. Revisado Noviembre 13, 2018. Disponible en: http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/rehabilitacion-doc/dolor_1.pdf.
2. De Meulemeester KE, et al. J Manipulative Physiol Ther. 2017. Comparing Trigger Point Dry Needling and Manual Pressure Technique for the Management of Myofascial Neck/Shoulder Pain: A Randomized Clinical Trial. doi:10.1016/j.jmpt.2016.10.008.
3. Bron C, et al. BMC Med. Treatment of myofascial trigger points in patients with chronic shoulder pain: a randomized, controlled trial. 2011;9(1):8. doi:10.1186/1741-7015-9-8.
4. Santana L. Essentials of Ped Anesthes. Pathophysiology of pain. 2014: 213-229. doi:10.1007/9781107375338.
5. Fox KCR, et al. Neurosci Biobehav Rev. Functional neuroanatomy of meditation: A review and meta-analysis of 78 functional neuroimaging investigations. 2016; 65. doi:10.1016/j.neubiorev.2016.03.021.
6. Barrett C, et al. GANONG Fisiología Médica. USA. Editorial Panamericana, revisado 2019. Vol 23.; 2010.
7. Robbins A, Cotran J, Al. E. McGraw Hill. Human Pathology. USA. Revisado 2019. 2015.
8. Ira Fox S. Fisiología Humana; USA. Editorial Panamericana, revisado 2019. 2014.
9. Kodesh E, Weissman-Fogel I. Exercise-induced hypoalgesia – interval versus continuous mode. Appl Physiol Nutr Metab. 2014;39(7):829-834. doi:10.1139/apnm-2013-0481.
10. Hamilton WK. Medical Physiology. Anesthesiology Mag ;23(2):275. doi:10.1097/00000542-196203000-00024. 2016.

11. Nakata H, Sakamoto K, Kakigi R. Meditation reduces pain-related neural activity in the anterior cingulate cortex, insula, secondary somatosensory cortex, and thalamus. *Front Psychol.* 2014. doi:10.3389/fpsyg. 2014.
12. Al. MD et al. Guía de debut en fibromialgia. *Soc española Reumatol.* revisado 2019, 2015.
13. Yuan Lu HA. Cannabinoid signaling in health and disease. *Can J Physiol Pharmacol.* 2017; 95(1):311-327.
14. Habib G, Artul S. Medical Cannabis for the Treatment of Fibromyalgia. *J Clin Rheumatol.* 2018;24(5):255-258. doi:10.1097/RHU.0000000000000702.
15. Boychuk DG, et al. *J Oral Facial Pain Headache.* The Effectiveness of Cannabinoids in the Management of Chronic Nonmalignant Neuropathic Pain: A Systematic Review. revisado 2019, 2015; 29. doi:10.11607/ofph.1274.
16. Marcia AL, et al. *Rev Med Chil.* Potencial uso terapéutico de cannabis. Revisado 2018. 2017; 145(3):360-367. doi:10.4067/S0034-98872017000300010.
17. Database C, Reviews S. Elsevier Ed. Cannabinoids for fibromyalgia. revisado 2019; 2016. doi:10.1002/14651858.CD011694.pub2.
18. Boehnke KF, et al. *J Pain.* Medical Cannabis Use Is Associated with Decreased Opiate Medication Use in a Retrospective Cross-Sectional Survey of Patients with Chronic Pain. revisado 2019, 2016. doi:10.1016/j.jpain.2016.03.002.
19. Habib G, Avisar I. *Pain Res Treat.* The Consumption of Cannabis by Fibromyalgia Patients in Israel. revisado 2018;2018(Mc). doi:10.1155/2018/7829427.
20. Ware MA, Fitzcharles MA, Joseph L, Shir Y. *Anesth Analg.* The effects of nabilone on sleep in fibromyalgia: Results of a randomized controlled trial. revisado 2018. 2010. doi:10.1213/ANE.0b013e3181c76f70.
21. Fitzcharles MA, Baerwald C, Ablin J, Häuser W. *Schmerz Edit.* 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. Revisado 2018, 2016;30(1):47-61. doi:10.1007/s00482-015-0084-3.
22. Lynch ME, Young J, Clark AJ. *J Pain Symptom Manage.* A Case Series of Patients Using Medicinal Marijuana for Management of Chronic Pain Under the Canadian Marijuana Medical Access Regulations. Revisado 2019 2006;32(5):497-501. doi:10.1016/j.jpainsymman.2006.05.016.
 23. Ste-Marie PA, Fitzcharles MA, Gamsa A, Ware MA, Shir Y. *Arthritis Care Res.* Association of herbal cannabis use with negative psychosocial parameters in patients with fibromyalgia. Revisado 2018, 2012;64(8):1202-1208. doi:10.1002/acr.21732.
 24. Aggarwal SK, Carter GT, Sullivan M, ZumBrunnen C, Morrill R, Mayer JD. *J Opioid Manag.* Characteristics of patients with chronic pain accessing treatment with medical cannabis in Washington State. revisado 2018, 2009;5(5):257-286. doi:10.1037//0021-843X.100.3.302.
 25. Abuhasira R, Schleider LBL, Mechoulam R, Novack V. *Eur J Intern Med.* Epidemiological characteristics, safety and efficacy of medical cannabis in the elderly. Revisado 2018, 2018;49(December 2017):44-50. doi:10.1016/j.ejim.2018.01.019.
 26. Degenhardt L, Lintzeris N, Campbell G, et al. *Drug Alcohol Depen b d.* Experience of adjunctive cannabis use for chronic non-cancer pain: Findings from the Pain and Opioids IN Treatment (POINT) study. Revisado 2018, 2015;147:144-150. doi:10.1016/j.drugalcdep.2014.11.031.
 27. Snell R. *Clinical Neuroanatomy* 7ed. Ed Panamer; revisado 2019. 2014. doi:10.1007/s13398-014-0173-7.2.
 28. Ministerio de salud. resolución 8430 de 1993. resolución Minist salud. revisado 2019. 1993.
 29. Grant MJ, Booth A. *Heal Inf Libr J.* A typology of reviews: an analysis of 14 review types and associated methodologies. Revisado 2019. 2009; Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19490148>.

30. Higgins JPT, Green S. The Cochrane Collaboration, Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 updated March 2011. 2011. Disponible en: www.cochrane-handbook.org
31. Sanam, K. Cardiff: biomedicines. Update on Treatment Guideline in Fibromyalgia Syndrome with Focus on Pharmacology. 1st ed. revisado 2019. 2017