

El Cannabis como tratamiento alternativo en pacientes con Fibromialgia

A cannabis como tratamiento alternativo para pacientes com Fibromialgia

DOI:10.34119/bjhrv6n1-047

Recebimento dos originais: 12/12/2022

Aceitação para publicação: 10/01/2023

Karina Fernanda Pucha Aguiñaca

Especialista en Reumatología

Institución: Universidad Católica de Cuenca

Dirección: Av. de las Americas, Cuenca, Ecuador

Correo electrónico: Karina.pucha@ucacue.edu.ec

Erika Pamela Abad Molina

Estudiante de Medicina

Institución: Universidad Católica de Cuenca

Dirección: Av. de las Americas, Cuenca, Ecuador

Correo electrónico: erika.abad@est.ucacue.edu.ec

John Paul castillo Hernández

Estudiante de Medicina

Institución: Universidad Católica de Cuenca

Dirección: Av. de las Americas, Cuenca, Ecuador

Correo electrónico: john.castillo@est.ucacue.edu.ec

Martín Alexander Chamorro Romero

Estudiante de Medicina

Institución: Universidad Católica de Cuenca

Dirección: Av. de las Americas, Cuenca, Ecuador

Correo electrónico: machamorr92@est.ucacue.edu.ec

Sonia Azucena Ortiz Reinoso

Estudiante de Medicina

Institución: Universidad Católica de Cuenca

Dirección: Av. de las Americas, Cuenca, Ecuador

Correo electrónico: sonia.ortiz@est.ucacue.edu.ec

Chrisy Esthephanye Sarmiento Sarmiento

Estudiante de Medicina

Institución: Universidad Católica de Cuenca

Dirección: Av. de las Americas, Cuenca, Ecuador

Correo electrónico: chrisy.sarmiento@est.ucacue.edu.ec

RESUMEN

La Fibromialgia (FM), es un trastorno reumático no articular crónico, causado por la alteración del sistema Nocioceptivo y la activación del sistema de alerta, lo cual genera dolor musculoesqueletico continuo y extenso, la presencia de puntos anatómicos sensibles a presión, y alteraciones neuroendocrinas. Es de difícil diagnóstico y su tratamiento se basa en terapias

multidisciplinarias enfocadas a mantener el ritmo de vida del paciente. Sin embargo, el dolor crónico sigue siendo uno de los mayores desafíos, por lo que actualmente se ha propuesto el uso del Cannabis como medicina alternativa en pacientes con Fibromialgia, ya que los ensayos clínicos, han evidenciado efectos analgésicos, antiinflamatorios e inmunomoduladores de dos principios activos del Cannabis, el CBD y el THC. No obstante, las regulaciones estatales y la desinformación son brechas difíciles de tratar para avanzar hacia el uso clínico y seguro de este narcótico que posee grandes oportunidades de desarrollo.

Palabras clave: Cannabis, fibromialgia, tetrahidrocannabinol, cannabidiol, dolor crónico.

RESUMO

A fibromialgia (FM) é uma desordem reumática crônica não articular, causada pela alteração do sistema nociceptivo e pela ativação do sistema de alerta, que gera dores musculoesqueléticas contínuas e extensas, a presença de pontos anatômicos sensíveis à pressão e alterações neuroendócrinas. É difícil de diagnosticar e seu tratamento é baseado em terapias multidisciplinares focadas em manter o ritmo de vida do paciente. Entretanto, a dor crônica continua sendo um dos maiores desafios, por isso o uso da Cannabis foi proposto agora como uma medicina alternativa para pacientes com Fibromialgia, já que ensaios clínicos mostraram efeitos analgésicos, anti-inflamatórios e imunomoduladores de dois princípios ativos da Cannabis, a CBD e o THC. Entretanto, as regulamentações estaduais e a desinformação são difíceis de abordar para avançar em direção ao uso clínico seguro desta droga narcótica que tem grandes oportunidades de desenvolvimento.

Palavras-chave: Cannabis, fibromialgia, tetrahidrocannabinol, cannabidiol, dor crônica.

1 INTRODUCCIÓN

La Fibromialgia (FM), corresponde a un síndrome reumático no articular, caracterizado por dolor músculo-esquelético crónico, difuso, generalizado e incapacitante, que puede afectar al menos 18 puntos establecidos en el aparato locomotor. Esta enfermedad es caracterizada por presentar signos como alodinia e hiperalgesia, y síntomas como trastornos del sueño, cefaleas, fatiga, trastornos psicológicos, los cuales provocan un deterioro en la calidad de vida (1).

El término de FM fue establecido por el Colegio Americano de Reumatología en el año de 1990, posteriormente en 1992 fue reconocida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como una enfermedad incapacitante. Esta presenta una relación de 1:9 (hombre: mujer), teniendo mayor prevalencia en mujeres, con un rango de edad de 30 a 50 años. A nivel mundial tiene una prevalencia de 2,7% de personas afectadas con FM, y un 0,7 a 2,3% en Ecuador en el año 2022 (1).

Hasta la actualidad no se ha evidenciado una causa clara para el desarrollo de la FM, sin embargo, se conocen múltiples causas desencadenantes como son las infecciones, estrés, traumatismos, factores biológicos, genéticos y ambientales. Esto se debe a una desregulación de las vías responsables de la transmisión del dolor a nivel central, provocando una

sobreestimulación de la vía ascendente, generando una respuesta exagerada del dolor mediada por neurotransmisores, como el glutamato y sustancia P (2).

Actualmente el tratamiento de la FM se basa en la mejoría de la sintomatología y de la calidad de vida, enfocándose principalmente en la terapia farmacológica y no farmacológica. Dentro de la terapia farmacológica encontramos antidepresivos, anticonvulsivos, relajantes musculares, analgésicos, hipnóticos y ansiolíticos, y la terapia no farmacológica, se basa en fisioterapia y psicoterapia (3).

Sin embargo, se han implementado nuevas opciones terapéuticas como es el uso del cannabis medicinal, no obstante, esta droga ha sido tema de discusión en muchos países debido a que es una sustancia ilegal psicoactiva, es por ello, que solo ciertas regiones tienen permitido su uso, debido a que se ha propuesto como una alternativa para controlar el dolor crónico, gracias a sus efectos analgésicos, antiinflamatorios e inmunomoduladores (4).

Por otra parte, debemos diferenciar entre los receptores y tipos de cannabinoides, en el que se destaca el CBD y THC, teniendo afinidad por los receptores CB2 Y CB1 respectivamente, interviniendo directamente en el sistema endocannabinoide endógeno (SCE), por el potente efecto de analgesia a nivel de los diferentes tejidos. Además el CBD tiene relevancia médica, ya que posee efectos antiinflamatorio, anticonvulsivantes, y efectos a nivel del sueño, por otro parte, el THC es el que se encuentra en mayor predominio y tiene efectos psicoactivos (5).

A pesar del conflicto que este genera, la administración de alimentos y medicamentos de los Estados Unidos (FDA), ha aprobado ciertos fármacos a base de cannabis, el cual modulan la percepción del dolor y espasticidad en patologías reumatológicas, siendo estos: Dronabinol y Nabilone (6). Por ende, esta revisión bibliográfica, tiene como objetivo determinar la eficacia del uso de cannabis como tratamiento alternativo para pacientes con FM.

2 METODOLOGIA

Se realizó una investigación descriptiva, de corte transversal y retrospectiva, empleando métodos teóricos como el analítico e inductivo enfocados en el uso del cannabis para el tratamiento de fibromialgia, al igual que métodos empíricos como la revisión documental y bibliográfica. La información fue obtenida de bases de datos científicas como son PubMed, Science Direct, Scopus, Scimago Journal & Country Rank (SJR), entre otros. Para una búsqueda más eficaz se utilizaron palabras clave como “cannabis”, “fibromialgia”, “tetrahidrocannabinol”, “cannabinol”, “dolor crónico” obteniendo un total de 52 artículos científicos que generalmente se encontraba en inglés y español.

Por lo que, al tamizar la información, descartamos 13 artículos, los mismos que no cumplían con los criterios de inclusión de nuestra investigación, quedándonos con un total de 39 artículos. Los criterios de inclusión fueron revisiones bibliográficas, casos y cortes, ensayos clínicos; artículos con una antigüedad de 5 años (2018-2022); como también artículos en inglés y español. Los criterios de exclusión fueron libros, tesis, catálogos y manuales; páginas web para público en general.

Limitaciones:

- Las principales limitaciones que se presentaron en la investigación, fueron la falta de estandarización de los ensayos clínicos y el bajo nivel de significancia debido a la escasa participación de los grupos de estudio.

3 RESULTADOS

3.1 EL CANNABIS Y SU INTRODUCCIÓN A LA MEDICINA

El Cannabis, es una planta doica, orinaria del Sur de Siberia y Mongolia que contiene aproximadamente 100 metabolitos únicos de resorcinol, terpenos y flavonoides, evidenciándose como los principios activos más predominantes el Tetrahidrocannabinol (TCH) y el Cannabinol (CBD), los cuales poseen efectos neuroprotectores, antioxidantes, de inmunosupresión, analgesia y broncodilatación. No obstante, es cultivada y comercializada en todo el mundo con el nombre de cáñamo, marihuana o ganja (1, 2).

En función de su ADN se clasifica en 3 subespecies; índica, afganica y sativa. Sin embargo, sus efectos narcóticos difieren de una especie a otra, es así que, el cannabis índica está compuesto de una alta concentración de tetrahidrocannabinol (TCH), que confiere un efecto estimulante que ha sido empleado en trastornos del ánimo, fatiga y depresión; el cannabis afganica contiene concentraciones proporcionales de (TCH) y Cannabidiol (CBD), que confiere efectos relajantes empleados en espasmos musculares, dolor, insomnio y ansiedad (2).

Por el contrario, el Cannabis sativa contiene una baja concentración de THC y una alta concentración de CBD, por lo que, al no ser psicoactiva, es utilizada para la producción de medicamentos de uso clínico en patologías como esquizofrenia resistente al tratamiento, cáncer, parkinson o esclerosis múltiple. Según registros históricos encontrados en la antigua China, desde el año 2727 a.c se utilizaba el Cannabis con fines textiles, religiosos, curativos, para la meditación y relajación, práctica que se extendió a lo largo de Asia, Europa y África, de las cuales sobresale la cultura India, romana y persa, por el uso del cáñamo en la malaria, síndrome premenstrual, reumatismo, gota e infecciones (3).

Sin embargo, no fue hasta 1532 que la Segunda Real Audiencia de España, confirió

oficialmente la autorización para la siembra de Cáñamo con fines textiles en América del Sur. Mientras que en año 1611, Jacobo I de Inglaterra impulsó la producción obligatoria del Cáñamo en colonias de Norteamérica como Virginia, llegando a aceptarse incluso como moneda de cambio. No obstante, solo hasta 1851, el Cannabis medicinal, se introdujo por primera vez en la "Farmacopea de Estados Unidos" en su tercera edición, registrando su utilidad para la cólera, tétanos, convulsiones infantiles, producción de sueño y efectos analgésicos (3, 4).

Por lo que en América hasta mitades del siglo XIX, el Cannabis era comercializado sin receta médica y conocido por aliviar dolencias como la migraña y las úlceras, sin embargo, a finales del siglo XX, su uso disminuyó, a causa de la invención de la jeringa, ya que el cáñamo no era soluble al agua, por lo que se disparó el uso de opiáceos, barbitúricos, antibióticos y vacunas (4).

Según (Michael Dor), Israel, uno de los 5 países en los que se ha incrementado el desarrollo y la regulación del Cannabis con fines curativos, ha impulsado varios métodos de administración, como la vía oral, rectal, tópica e inhalatoria, con una dosis permitida de 33 gramos por mes, la cual es solicitada por especialistas en tratamientos oncológicos, reumatológicos o del dolor (5).

Licencia que es aceptada, al contar con una evaluación psiquiátrica favorable, la constancia de enfermedad refractaria al tratamiento, pacientes con neuralgias, en casos de Fibromialgia, enfermedad de Crohn, dolor neuropático de origen orgánico, en pacientes oncológicos o terminales. Sin embargo, existe un problema persistente relacionado con el uso de la vaporización tras combustión de Cannabis, o su adición al tabaco, pues es la más utilizada y menos recomienda para el uso clínico, puesto que al inhalar este compuesto se consumen indirectamente sustancias tóxicas y se desaprovecha sus beneficios en un 50% (5).

En la actualidad, la Administración de Alimentos, y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA), ha aprobado 2 medicamentos de tipo Cannabinoides para su uso y comercialización en forma de píldora, el Dronabinol y Nabilone, a base de (THC), empleados para náuseas inducidas por quimioterapia, y para incrementar el apetito en pacientes con SIDA (6).

A pesar de no contar con la aprobación de esta entidad, en varios países Europeos, se ha probado Sativex, un pulverizador de uso oral a base de THC y CBD, empleado para tratar los problemas musculares causados por esclerosis múltiple; CBD en forma de aceite, utilizados en epilepsia infantil, así también el Epidiolex, a base de cannabidol (CBD) para el tratamiento de trastornos convulsivos graves, así como el síndrome de Gastaut y Dravet. También se han estado realizando ensayos clínicos con cáñamo en trastornos mentales, dolor crónico

neuropático, VIH, y trastornos por consumo de drogas (6,7).

En cuanto al control de calidad del cannabis para uso terapéutico, es necesario que se empleen técnicas de selección de la planta, así como cromatografías líquidas y de gases, ya que es necesario corroborar la pureza microbiológica de los extractos, así como la presencia de plaguicidas, sustancias químicas, solventes o herbicidas, ya que este compuesto va a ser empleado en pacientes inmunocomprometidos en los que se puede ocasionar o desencadenar infecciones graves (7).

Sin embargo, el uso del Cannabis en la mayoría de países es indiscriminado, no regulado, y de uso popular con dosis y calidad relativa en base a extractos de CBD, en los que se incrementa la automedicación del cannabis, por lo que se deben potenciar investigaciones con el fin de establecer científicamente los beneficios de este narcótico con un alto potencial de desarrollo (7).

3.2 EL CANNABIS Y SU MECANISMO

Existe un gran número de variantes cannabicas debido a la función que tengan, se encuentran clasificadas para mejor comprensión por parte de la comunidad científica en dos tipos droga y fibra, a pesar de la diferencias químicas que pueden tener tienen un eje central que es el ácido cannabigerolico (CBGA). El cannabinoide fibra, posee un cannabinoide denominado como cannabidiol (CBD), esta es la forma con menos efectos alucinógenos y posee efectos de relevancia médica, siendo los más comunes antiinflamatorios, anticonvulsivantes y efectos a nivel del sueño (7).

Por otro lado, el cannabinoide droga, se diferencia por la presencia de grandes cantidades de tetrahidrocannabinol (THC), lo cual causa efectos psicoactivos, además de que interactúa a nivel del apetito y contra las náuseas. Ambos cannabinoides poseen interacción a nivel de los receptores CB1 y CB2 interviniendo directamente en el sistema endocannabinoide endógeno (SCE), teniendo una mayor importancia a nivel de CB1, ya que en este receptor es cuando existe el potente efecto de analgesia, este efecto se distribuye por diferentes tejidos, en cambio, los receptores CB2 se encuentran en nuestro sistema de defensa, además de estar expresado en la neuroinflamación y la remodelación ósea (8,9).

Estos receptores CB1 y CB2 participan activamente al manifestarse en Linfocitos T y B, Natural Killers, neutrófilos y monocitos. Cuando existe una interacción de estos receptores producidos por los cannabinoides causa que se inhiban las funciones de estas células causantes de la inflamación, generalmente la vía proinflamatoria se ve alterada debido a la expresión de los CB2 (9).

3.2.1 Receptores CB1 y CB2 en el cerebro

Estos receptores se encuentran ampliamente distribuidos a nivel de la corteza cerebral, generalmente los que se encuentran en mayor cantidad son los CB2, la utilidad es la misma que en otros tejidos es minimizar la acción de sustancias proinflamatorias y aumentar la formación de citoquinas antiinflamatorias. Esta acción se ejerce cuando los cannabinoides junto con las citoquinas, activan a la anandamida (AEA) generalmente esta activación se consigue por el receptor transitorio potencial el cual se encuentra en la membrana plasmática (10).

Este AEA tiene su importancia para aliviar el dolor además de estar asociada con la memoria y esto se consigue por que las IL-12 e IFN- γ disminuyen a los FAAH (ácido graso amida hidrolasa), se debe a la migración celular intervenida por los TNF - Alfa, los cuales al ser activados, procederán de manera coordinada a activar a los NF- κ B el mismo que intervendrá de manera específica a nivel del DNA de la célula codificando futuras generaciones con modificaciones que ya presentan receptores de unión para CB1 o CB2, haciendo que la interacción con estos receptores sea más rápida y que necesitan menos dosis de este compuesto para poder actuar (9,10).

Estas interacciones de permiten al cerebro a que no produzca señalizaciones nerviosas o químicas, que activan el sistema de defensa, aliviando por consiguiente procesos neuronales presentes en el dolor y con la codificación a nivel de células madre, provoca que la generación que se diferencie ya tenga receptores con uniones específicas para receptores cannabicos (11).

3.3 LA FIBROMIALGIA Y EL CANNABIS

La FM corresponde a un desorden reumático no articular que se caracteriza por la presencia de dolor musculoesquelético crónico que afecta aproximadamente a un 2.7% de personas a nivel mundial, siendo más prevalente en la población femenina con una incidencia de 5.8% y en la población masculina tiene un incidencia de 3.5% (12).

Se han identificado varios polimorfismos genéticos que influyen en la transmisión y percepción del dolor, por medio de “mecanismos serotoninérgicos, catecolaminérgicos y dopaminérgicos”, que son factores fundamentales en la etiología de la FM, incluso factores ambientales como traumas, factores psicológicos y algunas infecciones (como enfermedad de Lyme, hepatitis C, brucelosis y virus de Epstein-Barr) podrían ser considerados como factores desencadenantes de la enfermedad (13).

Actualmente el tratamiento de la FM, se basa fundamentalmente en el control de la sintomatología con terapia farmacológica (Tabla 1) que implica el uso de antidepresivos (amitriptilina - duloxetina), analgésicos (opioides), relajantes musculares (ciclobenzaprina),

entre otros y en terapia no farmacológica que se basa principalmente en la actividad física, terapia cognitiva-conductual (12).

3.3.1 Terapia no farmacológica

Actividad física: Corresponde a una alternativa eficaz en pacientes con FM, la cual, es importante enfatizar la reducción de peso corporal, que conlleva a una reducción de citocinas proinflamatorias favorecidas por la obesidad, la implementación de ejercicios aeróbicos y de fuerza, que pueden aliviar el dolor, además que se recomienda “20 minutos de ejercicio aeróbico tres veces por semana”, todo esto acompañado de una modificación en la conducta alimentaria (13).

Terapia cognitivo-conductual: se basa principalmente en reconocer ideas, emociones y conductas “desadaptativas” vinculadas con la capacidad de crear técnicas de resolución de problemas y mecanismos que permitan un estado de relajación para el paciente, por lo cual esta terapia ha demostrado ser eficaz para clave en el afrontamiento del dolor y de los trastornos psicológicos como la depresión que se vincula a esta enfermedad (14).

3.3.2 Terapia farmacológica

Diversos grupos farmacológicos (Tabla 1) han sido implementados para el manejo del dolor y de la sintomatología que acompaña (como trastornos psicológicos, del sueño) la FM, que tienen como principal objetivo mejorar la calidad de vida de estos pacientes (14).

Tabla 1 Tratamiento farmacológico de la fibromialgia.

ANTIDEPRESIVOS	<ul style="list-style-type: none"> - La amitriptilina (antidepresivo tricíclico) ayuda en la disminución del dolor y la fatiga. - Duloxetina (inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina) y milnacipran (inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina) favorecen la reducción del dolor.
ANTICONVULSIVOS	<ul style="list-style-type: none"> - Los resultados del uso de gabapentina aún se encuentran en discusión. - El uso de pregabalina ha demostrado seguridad y cierta eficacia en pacientes con FM.
RELAJANTES MUSCULARES	<ul style="list-style-type: none"> - Ciclobenzaprina ayuda en el dolor y en los trastornos del sueño en pacientes con FM, pero no tiene efecto sobre la fatiga
FÁRMACOS ANALGÉSICOS	<ul style="list-style-type: none"> - Preferiblemente el uso de opioides debe evitarse, varias investigaciones han demostrado que el tramadol es favorable en pacientes con FM, ya que actúa como un “agonista débil” de los receptores de opioides μ.
FÁRMACOS HIPNÓTICOS Y ANTIPSICÓTICOS	<ul style="list-style-type: none"> - Benzodiazepinas y zolpidem se usan fundamentalmente para mejorar los trastornos del sueño.

	- Quetiapina ha mostrado eficacia sobre el dolor, trastornos del sueño y trastornos psicológicos (depresión y ansiedad) vinculados con la FM
--	--

Adaptado por: 12. Sarzi P, Giorgi V, Marotto D, Atzeni F. Fibromyalgia: an update on clinical characteristics, aetiopathogenesis and treatment. *Nat Rev Rheumatol* [Internet].2020;16(11):645-660.

3.3.2.1 Cannabinoides

Existen tres subtipos de cannabis como son *c. sativa*, *c. indica* y *c. ruderalis*, siendo la primera la más usada terapéuticamente, de la cual destacan los fitocannabinoides como el delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) y cannabidiol (CBD). El uso de cannabis se ha ido introduciendo como una opción terapéutica nueva principalmente en enfermedades reumatológicas debido a sus propiedades “antiinflamatorias y actividad inmunomoduladora”, usados fundamentalmente para la reducción del dolor y los síntomas cognitivos (15,16).

Además, se conoce que la utilización de cannabis se lo ha vinculado con una disminución de la utilización de opioides y una mejora en la calidad de vida y se lo considera como una terapia prometedora en pacientes a los que se ha asociado el dolor crónico (13).

El CBD ha sido considerado como una alternativa segura a otros fármacos para disminuir los síntomas (como el dolor, estado de ánimo y sueño) que padecen algunos pacientes con FM, debido a que se ha planteado propiedades antioxidantes, contra la inflamación y analgesicas. El THC funciona como un “agonista parcial” de los receptores cannabinoides a nivel central, impidiendo la activación de neuronas por el dolor, además se ha visto que este es responsable de los efectos psicoactivos y el CBD disminuye los efectos producidos en el sistema nervioso central del THC, esto implica que se deba aplicar dosis menores de THC y dosis mayores de CBD (17,18).

Investigaciones recientes, en mujeres resistentes al tratamiento convencional de FM, se encontró mejoría a corto plazo en su nivel de vida mediante sus mecanismos sobre el dolor, alteraciones del sueño y los efectos físicos y psicológicos con el uso de cannabis medicinal. En su mayoría, las investigaciones realizadas para demostrar los beneficios de los cannabinoides han usado nabilona, encontrando que este mejora considerablemente el dolor producido por la enfermedad, aunque no tuvo significancia estadística (15,19).

3.4 EVIDENCIA ACTUAL DEL CANNABIS EN LA CLÍNICA DE LA FIBROMIALGIA

El tratamiento enfocado en la fibromialgia engloba varias terapias que resultan beneficiosos para la mejora del paciente. Por lo tanto, existe cierta gama de tratamientos como es el caso de la fisioterapia, farmacología, psicología y la terapia conductual cognitiva. Dentro

de la primera línea, está enfocada la fisioterapia, ya que el ejercicio físico en una herramienta útil, sobre todo si son ejercicios aeróbicos, ya que permiten al paciente adentrarse a una sensación de bienestar y mejoría, con ayuda de un control mental y de respiración (20).

Sin embargo, al no encontrar una mejoría completa, se brinda tratamiento farmacológico al paciente, el cual, dentro de estos encontramos a los antidepresivos tricíclicos, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y norepinefrina, analgésicos, y anticonvulsivantes, estos han sido útiles para disminuir la sintomatología de los pacientes que presentan fibromialgia. Por otra parte, la medicina tradicional ha sido tema de discusión al momento de administrar herbolarios en este caso el cannabis, sobre todo en patologías reumáticas como la fibromialgia, osteoartritis, artritis reumatoide, dolor de espalda, entre otras (20).

Desde la antigüedad, y según estudios realizados en pacientes que consumen cannabis, indica cómo ha influido en la eficacia, seguridad y tolerancia de su consumo. Es decir, pacientes que presentan dolor neuropático y musculoesquelético provocado por una lesión, han experimentado un control de dolor al ingerir cannabis, siendo lo contrario a los pacientes que no consumen el mismo (cammeron 2020). No obstante, es necesario tener en consideración el criterio de seguridad ya que al ser una droga puede generar dependencia, y producir síntomas psicóticos (21).

Es por eso que se debe conocer los componentes activos del cannabis, y saber cual es el que mejor se ajusta al tratamiento de fibromialgia. Sin embargo, debemos conocer dos situaciones fundamentales, los dos receptores y los tres tipos de ligados, dentro de los receptores más actuales encontrados son el cannabinoide tipo 1 (CB1) y tipo 2 (CB2). El receptor tipo 1, se encuentra principalmente en los ganglios basales, hipotálamo, cerebelo, corteza cerebral, amígdala y en poca cantidad se puede encontrar en el hipocampo, y se encarga de regular el crecimiento de células cerebrales y migración de células madre (21).

Por otra parte, el receptor tipo 2 se encuentra en el bazo, corazón, riñones, vasos sanguíneos, sistema nervioso, intestino, órganos reproductores, amígdalas y células inmunitarias de todo el cuerpo, dentro de estas se incluyen las células b, células asesinas naturales, células t, monocitos, al presentar traumatismo o enfermedad degenerativo, el cerebro tiende a presentar daños a nivel del CB2. Además, se ha evidenciado la existencia de otros receptores el cual se unen a ligados cannabinoides, este es el caso del receptor acoplado a la proteína G55 (GPR55), estos se encuentran presentes en el putamen y en el núcleo caudado (21,22).

Por otra parte, existen tres tipos de ligados de cannabinoides que se dividen en fito, el cual, son derivados de la planta y los cannabinoides sintéticos o endógenos, que son

endocannabinoides. El cannabis posee más de cien fitocannabinoides que se han logrado identificar hasta la actualidad, y se conocen como cannabidiol (CBD), cannabinol (CBN), tetrahidrocannabinol (THC) y cannabigerol (CBG) (22).

Los fitocannabinoides más relevantes y bien caracterizados, son los tetrahidrocannabinol y el cannabidiol. El tetrahidrocannabinol, es un agonista parcial del receptor CB1 y es considerado muy lipofílico, además reduce las citocinas, el factor de necrosis tumoral, interleuquinas 1 y 6, elevando la interleuquina 10, por lo que ocasiona una gran variedad de efectos, dentro de ellos, encontramos las alteraciones cognitivas y funciones motoras, analgésicas y efectos psicotrópicos, sin embargo, posee un fuerte efecto analgésico, además genera un aumento de apetito, alivio de náuseas y vómitos, reduce espasmos y ayuda a conciliar el sueño (22).

Por otra parte, el cannabidiol, se encuentra en mayor cantidad dentro de esta planta y es el más considerado para aliviar sintomatología presente en la fibromialgia, ya que este produce un efecto analgésico, antidepresivo, neuro protector, antioxidante y antiinflamatorio. Es por eso, que se debe potenciar el tipo THC y CBD, ya que el THC nos brinda un efecto relajante y estimula el efecto del CBD, esto para combatir contra el insomnio y disminuir la intensidad del dolor, todo esto con la correcta dosis para mejorar la tolerancia del tratamiento y evitar el efecto psicotrópico de esta planta (23).

El sistema cannabinoide se ha enlistado como uno de los sistemas endógenos el cual modula la percepción del dolor. Dentro de los fármacos que se encuentran en el mercado y han sido aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA), son: Cesamet® (Nabilon), Marinol® (THC + dronabinol) y Sativex® (THC + CBD). Estos fármacos son indicados como tratamiento para manejar el dolor neuropático y la espasticidad generada en otras enfermedades reumáticas como es el caso de la esclerosis múltiple (24).

El fármaco nabilon es un componente muy beneficioso usado como analgésico y mejora la ansiedad y alteración del sueño en pacientes con fibromialgia, además puede ser útil para tratar vómitos y náuseas en pacientes con cáncer, el cual cursan por quimioterapia. En un estudio realizado en 40 personas, se administró la primera dosis 0.5mg vía oral a la hora de acostarse y luego fue aumentando hasta alcanzar 1mg dos veces al día por 4 semanas, como resultado obtuvieron un tratamiento útil y tolerable para el dolor de fibromialgia y de forma notable la ansiedad (25).

Dentro de los cannabinoides sintéticos, encontramos la mayoría como agonistas de los receptores de cannabinoides, como es el caso del Marinol, que se usa clínicamente como tratamiento para pacientes con náuseas y vómitos provocados por la quimioterapia, condiciones

de dolor esclerosis múltiple, cuidados paliativos y glaucoma. Sin embargo, también se ha visto efectivo para pacientes con anorexia que presenten pérdida de peso sobre todo en pacientes con VIH (25).

Los naximoles, o también conocidos como Sativex es un spray oral mucoso, que contiene extractos de CBD y THC, derivado de la planta del cannabis que está aprobado para el tratamiento de la esclerosis múltiple, y también es usada para la fibromialgia, ya que esta brinda alivio del dolor y además sugiere que pudiera modular los canales periféricos sensibles al frío (26).

Por otra parte, aunque no forme parte del tratamiento efectivo para la fibromialgia, se ha observado de Epidiolex® es un cannabidiol puro de alta grado farmacéutico de igual manera aprobado por la FDA, pero en este caso es usado como tratamiento para la epilepsia (26).

3.5 EFECTOS ADVERSOS DEL CANNABIS Y LA CONTROVERSIA DE SU USO

Existen indicaciones para el consumo de cannabis legalmente, sin embargo, actualmente la fibromialgia no forma parte de esta, pero pueden ser legales por seguimiento de subespecialidades como el manejo de dolor, síntomas gastrointestinales y estados de ánimo (27).

Por otro lado, el cannabis medicinal (CM) según los pacientes estudiados reportan efectos adversos inferiores a los medicamentos tradicionales de los cuales se destacan la sequedad de boca, enrojecimiento de los ojos y sensación de hambre (28). De igual manera, el CM es un producto elaborado en instalaciones bajo buena prácticas de manufactura y considerado de grado farmacéutico, legal y estandarizado en cantidades de delta-9-tetrahidrocannabidiol (THC) y cannabidiol (CBD) (28).

El tratamiento de elección es la duloxetina para el dolor musculoesquelético crónico de la fibromialgia, sin embargo, una encuesta realizado a pacientes con tratamiento de CM indican que la duloxetina es ineficaz relacionado al mejoramiento de la calidad de vida que brinda el CM (28, 29). Sin embargo, solo cuatro de los países revisados han autorizado completamente su uso médico: Canadá, Alemania, Israel y los Países Bajos, junto con más del 50% de los estados de los Estados Unidos (29).

Actualmente, el cannabis es cada vez más popular con fines médicos y un número creciente de países legalizaron o están encaminadas a legalizar el cannabis con fines medicinales siendo una de las limitaciones que el efecto de los cannabinoides para aliviar el dolor crónico parece disminuir con el tiempo. El creciente interés en el uso de cannabis y productos cannabinoides está obligando a los países a regular el cultivo y el uso seguro de

cannabis y productos de cannabis con fines médicos. El principal marco regulatorio lo proporcionan las convenciones de la ONU, mientras que la legislación de la UE solo se aplica a los medicamentos cuya venta está permitida (30,31).

Los pacientes que sufren FM y otras afecciones como artritis y síntomas relacionados buscan controlar el dolor crónico acudiendo al uso de cannabis cuyo componente el THC tiene efectos analgésicos, inducción del sueño y estimula el apetito aunque su dosis altas causa intoxicación, alteraciones de estado de ánimo y problemas de memoria sin embargo el CBD no es intoxicante en dosis altas, anticonvulsivante, mejora la ansiedad y ayuda en el manejo de adicción a la heroína además de tener efectos antiinflamatorios y analgésicos (32).

La razón por la cual los pacientes con FM acuden al uso de cannabis se evidencia en un estudio observacional longitudinal de 11 años donde se concluye un incremento de uso de fármacos típicos (duloxetina, pregabalina, milnacipran), sin embargo, los síntomas de dolor, fatiga y discapacidad no mejoraron, de igual forma un informe del consumidor concluyó que estos fármacos se calificaron entre los 10 más dañinos (33).

La evidencia reciente sugiere que el cannabis podría ser una terapia eficaz para la fibromialgia el cual interactúa con el sistema nervioso central (SNC) a través de receptores endocannabinoides y moléculas de señalización y produce efectos analgésicos y psicoactivos donde el THC actúa como un agonista de los receptores endocannabinoides (33).

La mayoría de los estados en EE.UU permiten su uso para la enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), caquexia/síndrome de desgaste, cáncer, enfermedad de Crohn, epilepsia y convulsiones, glaucoma, infección por hepatitis C, SIDA, esclerosis múltiple (EM) con espasticidad muscular, severa y crónica. dolor, náuseas intensas y trastorno de estrés postraumático (TEPT) (34).

La farmacocinética del CBD varía según las diferentes vías de administración, como fumar, oral, mucosa, rectal, transcutánea e intravenosa, y se demostró que la inhalación es más eficaz para el dolor neuropático cuando las concentraciones de THC son inferiores al 10 %, asimismo los parches transcutáneos pueden reducir la necesidad de dosificación frecuente y tienen menos potencial de abuso (34).

El tratamiento de los pacientes con fibromialgia se trata con un enfoque multidisciplinario, por lo que los cannabinoides están emergiendo como una tendencia junto con las opciones farmacológicas y no farmacológicas más tradicionales aunque los datos clínicos para el tratamiento de la fibromialgia con cannabinoides son escasos, sin embargo, los datos preclínicos respaldan una base molecular para los efectos analgésicos de los cannabinoides afectando la percepción del dolor y ejerciendo efectos inmunomoduladores (35).

En Israel, los cuestionarios anónimos basados en Internet han sugerido que el consumo de cannabis medicinal entre los pacientes con fibromialgia es bastante común. Además los Cohortes clínicas más pequeñas de pacientes con fibromialgia en esta región también informaron efectos favorables del tratamiento con cannabis medicinal (36).

Sin embargo, el uso de cannabis y CBD en la fibromialgia no está exento de riesgos donde estudios sobre usuarios de cannabis encontraron una mayor incidencia de psicosis y esquizofrenia, así como asociada con otros trastornos psiquiátricos además se asocia con deterioro de la memoria, retrasos cognitivos y del desarrollo, particularmente en pacientes más jóvenes por lo que la selección de pacientes en las cuales se resultaron más beneficios que daños es importante (37).

En un estudio experimental en ratones se reporta que el aceite de cannabis de amplio espectro, independientemente de la vía de administración, es eficaz para mitigar la hiperalgia mecánica y la alodinia por el calor inducida por reserpina en ratones, un mecanismo similar a la fibromialgia por lo que se evidencia su efectividad como posible tratamiento en el futuro (38).

En una revisión de efectos medicamentos a base de cannabis para el dolor neuropático crónico en adultos hubo evidencia de calidad moderada de que un porcentaje considerable de pacientes abandonaron el tratamiento debido a los eventos adversos con los medicamentos a base de cannabis en comparación con el placebo (38).

Sin embargo, existen otros estudios publicados y metaanálisis sobre el uso de CM por parte de pacientes con dolor crónico con CM dio como resultado mejoras en el dolor y los resultados funcionales y una reducción significativa en el uso de opioides asimismo existe un potencial de marihuana medicinal en una dosis baja con analgésicos tradicionales para el dolor neuropático refractario (39).

De igual manera varios autores de los estudios seleccionados sugieren colectivamente que el cannabis medicinal es una opción de tratamiento segura y eficaz para pacientes con fibromialgia, con informes de mejoras significativas en la intensidad/gravedad del dolor. Por lo mencionado anteriormente, es necesario estudios futuros para evaluar los beneficios a largo plazo, y estudios con diferentes variedades de cannabinoides asociados con un período de lavado para mejorar la evidencia de la acción del cannabis en esta condición de salud (39).

4 CONCLUSIONES

La fibromialgia sigue siendo una de las causas de dolor crónico e incapacitante a nivel mundial, considerándose un problema de salud pública, y afectando considerablemente el nivel socioeconómico de los pacientes. Es por eso, que se ha buscado otras alternativas terapéuticas que ayuden a mejorar la calidad de vida del paciente, por lo que, investigaciones recientes han visto la necesidad de implementar el cannabis como tratamiento alternativo debido a su costo-beneficio, además de que es efectivo para aliviar el dolor, trastornos psicológicos y alteraciones del sueño.

Sin embargo, al ser una droga psicógena produce efectos nocivos que alteran el nivel de consciencia. No obstante, existen diferentes cannabinoides que no se encuentran en su forma pura para que tengan los efectos mencionados anteriormente, es por eso, que en países legalizados, el cannabinoide pasa por una verificación y selección bajo normas de calidad, por lo que se podría considerar como cannabinoide puro, pero a nivel en países no legalizados, el cannabinoide esta mezclado por las cruza que existen, ya se ha sea entre sintético y droga, dando como resultado un elevado TCH, lo cual resulta perjudicial causando efectos indeseados, además que su uso se ha visto restringido debido a la falta de confiabilidad y calidez de estudios que recientemente se han publicado.

REFERENCIAS

1. Maffei M. Fibromyalgia: Recent Advances in Diagnosis, Classification, Pharmacotherapy and Alternative Remedies. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2022; 21 (21): 7877. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33114203/>
2. Gómez D, García H. Medical cannabis: Critical points for clinical application. *Biomédica* [Internet]. 2022; 42 (3): 450-459. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9536813/>
3. Breijyeh Z, Jubeh B, Bufo S, Karaman R, Scrano L. Cannabis: A toxin-producing plant with potential therapeutic uses. *Toxins (Basel)* [internet]. 2021;13(2):117. Available from: <https://doi.org/10.3390/toxins13020117>
4. Fraguas A, Torres A. Medical use of Cannabinoids. *Drugs* [internet]. 2018;78 (16):1665-1703. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40265-018-0996-1>
5. Agar M. Medicinal cannabinoids in palliative care. *Br J Clin Pharmacol* [internet]. 2018;84(11):2491–2494. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6177711/>
6. MacCallum C, Russo E. Practical considerations in medical cannabis administración and dosing. *Eur J Interna Med* [Internet]. 2018;49:12–19. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2018.01.004>
7. Sharon H, Goldway N, Goor I, Eisenberg E, Brill, S. Personal experience and attitudes of pain medicine specialists in Israel regarding the medical use of cannabis for chronic pain?. *J Pain Res* [Internet]. 2018;11:1411-1419. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6074811/>
8. Pellati F, Borgonetti V, Brighenti V, Biagi M, Benvenuti S, Corsi L. Cannabis sativa L. and Nonpsychoactive Cannabinoids: Their Chemistry and Role against Oxidative Stress, Inflammation, and Cancer. *BioMed Research International* [Internet]. 2018:15. Available from: <https://doi.org/10.1155/2018/1691428>
9. Legare C, Raup W, Vrana k. Therapeutic Potential of Cannabis, Cannabidiol, and Cannabinoid-Based Pharmaceuticals. *Pharmacology* [Internet]. 2022;107:131–149. Available from: <https://doi.org/10.1159/000521683>
10. Mlost J, Bryk M, Starowicz K. Cannabidiol for Pain Treatment: Focus on Pharmacology and Mechanism of Action. *Int. J. Mol. Sci* [Internet]. 2020;21(22):8870. Available from: <https://doi.org/10.3390/ijms21228870>
11. Kesner A, Lovinger D. Cannabinoids, Endocannabinoids and Sleep. *Front. Mol. Neurosci* [Internet]. 2020. Available from: <https://doi.org/10.3389/fnmol.2020.00125>
12. Chayasirisobhon S. Mechanisms of Action and Pharmacokinetics of Cannabis. *Perm J* [Internet]. 2021; 25: 1-4. Available from: <https://doi.org/10.7812/TPP/19.200>
13. Sarzi P, Giorgi V, Marotto D, Atzeni F. Fibromyalgia: an update on clinical characteristics, aetiopathogenesis and treatment. *Nat Rev Rheumatol*

[Internet].2020;16(11):645-660. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41584-020-00506-w>

14. Kurlyandchik I, Tiralongo E, Schloss J. Safety and Efficacy of Medicinal Cannabis in the Treatment of Fibromyalgia: A Systematic Review. *J Altern Complement Med* [Internet]. 2021;27(3):198-213. Available from: <https://doi.org/10.1089/acm.2020.0331>
15. Valentino E, Fetter E, Orbell S. Treatment preferences in fibromyalgia patients: A cross-sectional web-based survey. *Europa j of pain* [Internet]. 2020;24(7): 1290-1300. Available from: <https://doi.org/10.1002/ejp.157>
16. Sarzi P, Batticciotto A, Atzeni F, Bazzichi L, Di M, Salaffi F, et al. Medical cannabis and cannabinoids in rheumatology: where are we now? *Expert Rev Clin Immunol* [Internet]. 2019;15(10):1019-1032. Available from: <https://doi.org/10.1080/1744666x.2019.1665997>
17. Sarzi P, Ablin J, Trabelsi A, Fitzcharles M, Marotto D, Häuser W. Cannabinoids in the treatment of rheumatic diseases: Pros and cons. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2019;18(12):102409. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2019.102409>
18. Boehnke K, Häuser W, Fitzcharles M. Cannabidiol (CBD) in Rheumatic Diseases (Musculoskeletal Pain). *Curr Rheumatol Rep* [Internet]. 2022;24(7):238-246. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11926-022-01077-3>
19. Mayorga H, Torres M, Flórez D, Gomezese O. 2021 Efficacy of cannabinoids in fibromyalgia: a literature review. *Colombianos Journal of Anesthesiology* [Internet]. 2021;49(980). Available from: <https://doi.org/10.5554/22562087.e980>
20. Hershkovich O, Hayun Y, Oscar N, Shtein A, Lotan R. The role of cannabis in treatment-resistant fibromyalgia women. *Pain Pract* [Internet]. 2022. Available from: <https://doi.org/10.1111/papr.13179>
21. Liras B, Buskila D, Nissanholtz R. Review of Fibromyalgia (FM) Syndrome Treatments. *Int. J. Environ. Res. Public Health* [Internet]. 2022;19(19):12106. Available from: <https://doi.org/10.3390/ijerph191912106>
22. Cameron E, Hemingway S. Cannabinoids for fibromyalgia pain: a critical review of recent studies (2015–2019). *Cameron and Hemingway Journal of Cannabis Research* [Internet]. 2020;2(19):1-11. Available from: <https://doi.org/10.1186/s42238-020-00024-2>
23. Bourke S, Katrin A, Saoirse E, Nutt D, Finn D. Cannabinoids and the endocannabinoid system in fibromyalgia: A review of preclinical and clinical research. *P & T* [Internet]. 2022; 240: 108216. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2022.108216>
24. Nachnani R, Wesley M, Raup k, Kent E. The Pharmacological Case for Cannabigerol. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* [Internet]. 2021;376(2):204-212. Available from: DOI: <https://doi.org/10.1124/jpet.120.000340>
25. Pascual D, Sánchez M, García M, Goicoichea C. Chronic pain and cannabinoids. Great expectations or a christmas carol. *Biochemical Pharmacology* [Internet]. 218;157:33-42. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2018.07.033>

26. Kayode S, Adrish A, Muhammad R, Muhammad D, et al. Therapeutic uses of medical cannabis: An overview of its functions in disease management. *J. Med. Sci* [Internet]. 2022;22:1-9. Available from: https://www.researchgate.net/profile/Muhammad-Akram-88/publication/365993298_Therapeutic_Uses_of_Medical_Cannabis_An_Overview_of_its_Functions_in_Disease_Management/links/638bba532c563722f23588f8/Therapeutic-Uses-of-Medical-Cannabis-An-Overview-of-its-Functions-in-Disease-Management.pdf
27. Turri M, Teatini F, Donato F, Zanette G, et al. Pain Modulation after Oromucosal Cannabinoid Spray (SATIVEX®) in Patients with Multiple Sclerosis: A Study with Quantitative Sensory Testing and Laser-Evoked Potentials. *Medicines* [Internet]. 2018; 5(3): 59. Available from: <https://doi.org/10.3390/medicines5030059>
28. Habib G, Artul S. Medical Cannabis for the Treatment of Fibromyalgia. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology* [Internet]. 2018;24(5):255–8. Available from: <https://doi.org/10.1097/rhu.000000000000070>
29. Van de Donk T, Niesters M, Kowal M, 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* [Internet]. 2018;160(4):860–9. Available from: <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001464>
30. Abuhasira R, Shbiro L, Landschaft Y. Medical use of cannabis and cannabinoids containing products – Regulations in Europe and North America. *European Journal of Internal Medicine* [Internet]. 2018;49:2–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2018.01.001>
31. Fitzcharles M, Rampakakis E, Sampalis J, Shir Y, et al. Use of medical cannabis by patients with fibromyalgia in Canada after cannabis legalisation: a cross-sectional study. *Clin Exp Rheumatol* [Internet]. 2021;39(130): S115-S119. Available from: <https://doi.org/10.55563/clinexprheumatol/qcyet>
32. Boehnke K, Gagnier J, Matallana L, Williams D. Substituting Cannabidiol for Opioids and Pain Medications Among Individuals With Fibromyalgia: A Large Online Survey. *The Journal of Pain* [Internet]. 2022;22(11):1418–1428 Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2021.04.011>
33. Ebbert J, Scharf E, Hurt R. Medical Cannabis. *Mayo Clinic Proceedings* [Internet]. 2018; 93(12):1842–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.09.005>
34. Linsohn E, Hill K. Clinical uses of cannabis and cannabinoids in the United States. *Journal of the Neurological Sciences* [Internet]. 2020;411:116717. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.116717>
35. Katz D, Katz I, Porat B, Shoenfeld Y. Cannabinoids for the treatment of rheumatic diseases — where do we stand? *Nature Reviews Rheumatology* [Internet]. 2018;14(8):488–98. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41584-018-0025-5>
36. Berger A, Keefe J, Winnick A, Gilbert E, Eskander J, Yazdi C, et al. Cannabis and cannabidiol (CBD) for the treatment of fibromyalgia. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology* [Internet]. 2020;34(3):617–31. Available from:

<https://doi.org/10.1016/j.bpa.2020.08.010>

37. Ferrarini E, Paes R, Baldasso G, Assis P, et al. Broad-spectrum cannabis oil ameliorates reserpine-induced fibromyalgia model in mice. *Biomedicine & Pharmacotherapy* [Internet]. 2022;154:113552. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113552>
38. Mücke M, Phillips T, Radbruch L, Petzke F, Häuser W. Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2018;20(7). Available from: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd012182.pub2>
39. Mazza M. Medical cannabis for the treatment of fibromyalgia syndrome: a retrospective, open-label case series. *Journal of Cannabis Research* [Internet]. 2021;3 (1). Available from: <https://doi.org/10.1186/s42238-021-00060-6>
40. Chaves C, Bittencourt P, Pelegri A. Ingestion of a THC-Rich Cannabis Oil in People with Fibromyalgia: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Pain Medicine* [Internet]. 2020;21(10):2212–8. Available from: <https://doi.org/10.1093/pm/pnaa303>