



Artículo Aceptado para su pre-publicación / Article Accepted for pre-publication

Título / Title:

¿Es útil el cannabis medicinal para el tratamiento de la fibromialgia? / Is medical cannabis useful for the treatment of fibromyalgia?

Autores / Authors:

Miguel Astráin -, E. García Recio, J. de Santiago -, M. Sánchez -

DOI: [10.20986/resed.2022.4029/2022](https://doi.org/10.20986/resed.2022.4029/2022)

Instrucciones de citación para el artículo / Citation instructions for the article:

Astráin - Miguel, García Recio E. , de Santiago - J., Sánchez - M.. ¿Es útil el cannabis medicinal para el tratamiento de la fibromialgia? / Is medical cannabis useful for the treatment of fibromyalgia?. Rev. Soc. Esp. Dolor. 2022. doi: 10.20986/resed.2022.4029/2022.

Este es un archivo PDF de un manuscrito inédito que ha sido aceptado para su publicación en la Revista de la Sociedad Española del Dolor. Como un servicio a nuestros clientes estamos proporcionando esta primera versión del manuscrito en estado de pre-publicación. El manuscrito será sometido a la corrección de estilo final, composición y revisión de la prueba resultante antes de que se publique en su forma final. Tenga en cuenta que durante el proceso de producción se pueden dar errores lo que podría afectar el contenido final. El copyright y todos los derechos legales que se aplican al artículo pertenecen a la Revista de la Sociedad Española de Dolor.

¿ES ÚTIL EL CANNABIS MEDICINAL PARA EL TRATAMIENTO DE LA FIBROMIALGIA?

IS MEDICAL CANNABIS USEFUL FOR THE TREATMENT OF FIBROMYALGIA?

M. A. Astráin Aguado E. García Recio, J. de Santiago Moraga y M. Sánchez Nicolás

Grupo de Trabajo de la Sociedad Española del Dolor de Fibromialgia. Grupo de Trabajo de la Sociedad Española del Dolor de Cannabinoides. Complejo Hospitalario de Cartagena, España

CORRESPONDENCIA:

M. A. Astráin

mastaguado@gmail.com

DOI: 10.20986/resed.2022.4029/2022

RESUMEN

La fibromialgia es una enfermedad crónica de etiología desconocida hasta la fecha, que asocia una sintomatología muy variada, condicionando severamente la calidad de vida de las personas que la padecen. Clínicamente se caracteriza por presentar dolor musculoesquelético generalizado, cansancio desmesurado para la actividad física realizada, mala higiene del sueño o alteraciones emocionales. Se trata de una patología prevalente, pudiendo llegar a afectar hasta un 2-3 % de la población, en su mayoría mujeres de edad media. El diagnóstico es clínico y habitualmente tardío. Según la literatura, existe una demora de aproximadamente dos años desde el diagnóstico hasta el inicio de un tratamiento adecuado. Durante este tiempo, el consumo de recursos derivados por pruebas innecesarias o pérdida de jornadas laborales la convierte en un problema de salud de primera índole.

Condicionado por esa etiología desconocida, el tratamiento disponible para la fibromialgia no es curativo. Existen diversos tratamientos que han demostrado un efecto beneficioso en la evolución de la enfermedad como una educación del paciente, psicoterapia, ejercicio físico y tratamiento farmacológico. A pesar de su variedad,

ninguno de estos tratamientos consigue de manera efectiva una mejoría permanente y duradera, lo que va a dar lugar a una búsqueda constante por parte de estos pacientes de tratamientos alternativos que les aporten nuevos resultados.

En la actualidad, el cannabis medicinal es uno de esos posibles nuevos tratamientos que goza de una ilusión o esperanza como alternativa del tratamiento analgésico en estos pacientes. Se va a proceder a analizar la situación actual de la enfermedad de la fibromialgia, así como una revisión sistemática sobre la evidencia existente hasta la fecha, entre la fibromialgia y los cannabinoides.

Palabras clave: Fibromialgia, diagnóstico, tratamiento, cannabinoides.

ABSTRACT

Fibromyalgia is a chronic disease of unknown etiology that severely conditions the quality of life of people who suffer from it. It is characterized by general musculoskeletal pain, excessive fatigue for the physical activity performed, poor sleep hygiene or emotional disturbances. It is a very prevalent pathology and can affect up to 2-3 % of the population, mostly middle-aged women. Diagnosis is clinical, based on physical examination and usually it is usually carried out late. According to the literature, there is a delay of approximately two years from diagnosis to the initiation of appropriate treatment. During this time, the consumption of resources derived by unnecessary testing or loss of working hours derivate from the fibromyalgia makes it a major health problem.

Conditioned by that unknown etiology, the available treatment for fibromyalgia is not curative. There are several treatments that have shown a beneficial effect on the evolution of the disease, such as patient education or psychotherapy, physical exercise and pharmacological treatment. Despite their variety, none of these treatments achieves a permanent and lasting improvement. This will lead to a constant search by these patients for alternative treatments that bring them new results.

Currently, medical cannabis is one of those possible new treatments that has a certain illusion or hope as an alternative to these patients. We will proceed to analyze the

current situation of fibromyalgia disease, as well as a systematic review of the evidence existing to date between fibromyalgia and cannabinoids.

Key words: Fibromyalgia, diagnosis, treatment, cannabinoids.

¿QUÉ ES LA FIBROMIALGIA?

Se trata de una enfermedad caracterizada por un dolor crónico generalizado del aparato locomotor asociado a otros síntomas como mala higiene del sueño, cansancio desmesurado para la actividad física realizada, alteraciones cognitivas o emocionales como ansiedad, depresión, etc. Todo ello la convierte en una de las enfermedades que condicionan una peor calidad de vida percibida por las pacientes (1).

El concepto en cuanto a su fisiopatología ha cambiado en los últimos años gracias a los hallazgos realizados que han aportado luz sobre su etiopatogenia, a priori idiopática (2). El dolor propiamente dicho funciona como un sistema de alarma que advierte al cuerpo de una situación potencialmente dañina, este dolor fisiológico es conocido como dolor nociceptivo. En algunas ocasiones el dolor pierde esta función como señal de alarma, ya sea porque persiste tras la retirada del estímulo o porque es iniciado ante un estímulo inocuo; es entonces cuando hablamos de patología. Si es causado por un daño real al sistema nervioso periférico se define como dolor neuropático y si esta situación dolorosa se debe a una alteración en la sensibilidad del sistema de control central del dolor lo llamamos dolor nociplástico. Este tipo de dolor comprende un conjunto de enfermedades que llamamos síndromes de sensibilización central donde se encuentra la fibromialgia (3).

Se sabe que debe de existir un sustrato genético y emocional que predisponga al desarrollo de una desregulación en ciertos receptores neuronales (dopaminérgicos, opioides, noradrenérgicos, cannabinoides, etc.). Este desequilibrio en el sistema nervioso central da como resultado ciertas alteraciones nociplásticas como disminución de señales inhibitorias cerebrales (propias de los receptores ya mencionados) y aumento de señales excitatorias (dependientes de sustancia P y otros neurotransmisores como glutamato), lo que desencadenará la activación de áreas dolorosas cerebrales a nivel central. Del mismo modo, a nivel periférico se produce

una hipersensibilización nerviosa con disminución del umbral de dolor nociceptivo a causa posiblemente de una neuroinflamación prolongada que provoca neuropatía de fibra pequeña.

EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD EN NUESTRA SOCIEDAD

La fibromialgia es una enfermedad muy prevalente en nuestra sociedad, afectando a un 2-3 % de la población, sobre todo mujeres de mediana edad (4). Es la principal causa de lo que se conoce como dolor crónico generalizado, llegando a suponer hasta un 12 % del total de las consultas reumatológicas y representa la tercera afección dolorosa musculoesquelética más común en términos de prevalencia, después del dolor lumbar y la osteoartritis. Se considera que estos datos sufren una infraestimación, ya que los constantes cambios en los criterios diagnósticos y los tratamientos requieren de cierto tiempo para ser asumidos y aplicados correctamente por el ámbito médico (5). El resultado de esta enfermedad tan prevalente e infradiagnosticada es un gasto sanitario tanto de manera directa por la realización de pruebas complementarias innecesarias, visitas a consultas, etc., como de manera indirecta por la pérdida de jornadas laborales que la convierten en un problema de salud de primer orden (6).

DIAGNOSTICAR LA FIBROMIALGIA: ¿ES POSITIVO PARA EL PACIENTE?

En ocasiones se ha propuesto que realizar el diagnóstico de esta enfermedad crónica no llega a ser rentable para los pacientes que la sufren puesto que hablamos de una enfermedad que no es curable y además su tratamiento no es fácil. Por otro lado, ser diagnosticado de fibromialgia puede suponer una etiqueta social que condicione un sentimiento de culpabilidad, tanto con uno mismo como con el entorno más cercano. En cuanto a este tema la evidencia es clara, recomienda su diagnóstico con una calidad fuerte a favor (7), ya que esto va a suponer no solo un alivio para las pacientes que buscan una explicación a su problema, sino también el inicio de tratamiento que mejore la calidad de vida. Al realizarse el diagnóstico también se va a conseguir evitar tratamientos inadecuados y la posible iatrogenia causada por la realización de pruebas

complementarias innecesarias, ya que una característica principal de esta enfermedad es que las pruebas complementarias reumatológicas son normales.

Los criterios diagnósticos han ido cambiando en los últimos 30 años. En el año 1990 la Sociedad Americana de Reumatología promulgaba los primeros criterios (8) que se basaban únicamente en los puntos dolorosos; la misma asociación promulgó actualizaciones de criterios 2010/2011/2016 (9-11), donde ya reconoce la enfermedad como una enfermedad multisíntomas, restando importancia a la clínica dolorosa. Finalmente, los criterios más recientes propuestos han sido publicados en 2018 por un grupo de trabajo de la Sociedad Americana de Dolor (12), donde se subsanaba cierta confusión que generaban los otros criterios y se simplificaba mucho el proceso diagnóstico. El objetivo es hacer un diagnóstico más fácil para la práctica clínica y poder homogeneizar investigaciones sobre la enfermedad. Se vuelve a dar importancia a la definición de puntos dolorosos (escala MSP, requiriendo al menos 6 de 9 puntos) y se simplifican los síntomas acompañantes necesarios que pasan a ser dos: fatiga y/o mala higiene del sueño (ambos deben presentarse con una severidad mínima de moderada o severa). Los expertos que han intervenido en la propuesta de los criterios actuales hacen énfasis en que el diagnóstico de fibromialgia es compatible con cualquier otra enfermedad (7). El hecho de que una paciente sufra esta enfermedad no significa que cualquier síntoma nuevo que experimente sea causa de la misma, sino que dentro de su diagnóstico se establece la posibilidad de ser concomitante con otras enfermedades. Este concepto debe estar presente en cualquier facultativo, y más aún en aquellos que trabajen con este tipo de pacientes.

CÓMO SE TRATA LA FIBROMIALGIA

El tratamiento para la enfermedad es muy variado, donde se recomienda un inicio temprano del tratamiento no farmacológico de manera individualizada. Cada vez resulta más importante la educación inicial de los pacientes haciéndoles partícipes y, a la vez, responsables activos de su tratamiento, consiguiendo mejoría clínica mediante estrategias de autogestión de la enfermedad (13). Dentro de estas medidas iniciales conservadoras, el ejercicio físico aeróbico 20 minutos al día durante al menos 3 veces a la semana es la única indicación con recomendación fuerte a su favor (14), así como

instaurar medidas higiénico-dietéticas que favorezcan una alimentación saludable y un control del índice de masa corporal (15). Abordar el aspecto psicológico es imprescindible, donde la terapia cognitivo-conductual ha demostrado ser una herramienta fundamental que llega a disminuir el dolor (16) y tiene como principal característica que una vez aprendidas estas estrategias perduran en el tiempo junto con su efecto beneficioso. Es importante mencionar que en el futuro se deben establecer estrategias de equipos multidisciplinares que consigan un mayor acceso de las pacientes a servicios de salud mental.

Tratamiento farmacológico

El tratamiento farmacológico es un elemento importante dentro de la estrategia terapéutica. No existe un tratamiento farmacológico *gold standard* y rara vez se llega a emplear dosis máximas de un mismo fármaco, si no que se prefiere combinaciones de los mismos a menores dosis e inicios progresivos en su ingesta. Se consigue así disminuir los efectos secundarios que tienen todos estos fármacos empleados.

Los fármacos son muy variados y de nuevo se recalca la importancia de individualizar y adaptar el mejor tratamiento en cada paciente, ya que se dispone de una gran variedad de estudios y fármacos que han demostrado cierto beneficio en la fibromialgia dependiendo de los síntomas predominantes. Una revisión sistemática sobre los antidepresivos determinó que la amitriptilina ha demostrado beneficio como tratamiento de la enfermedad reduciendo el dolor y la fatiga (17), mientras que la duloxetina o el milnaciprán han demostrado una reducción mayor que el placebo del dolor en fibromialgia (18). Los anticonvulsivos han sido ampliamente estudiados y, aunque los resultados sobre la gabapentina son inciertos (19), la pregabalina sí es un fármaco aceptado por la FDA como tratamiento de la fibromialgia (20). Los pacientes con fibromialgia tienen el sistema endógeno opioide alterado, por lo que los opioides son fármacos generalmente desaconsejados por perfil riesgo beneficio desfavorable (21). Mención especial en este apartado hay que hacer con el tramadol, que ha sido el único fármaco de la familia opioide que ha demostrado cierto beneficio quizás por su acción dual, utilizado solo o combinado con paracetamol. Los analgésicos de primer

escalón no son efectivos para el tratamiento del dolor nociplástico tipo fibromiálgico, aunque sí pueden ser empleados para otro tipo de dolor concomitante nociceptivo en estos pacientes (22). Otros fármacos, como la quetiapina, benzodiazepinas o relajantes musculares, han sido estudiados y han demostrado nuevamente cierto beneficio con baja potencia y estudios en general de baja calidad.

LOS CANNABINOIDES EN LA FIBROMIALGIA

Fibromialgia y sistema endocannabinoide

Como ya se ha mencionado, los pacientes con fibromialgia no disponen de tratamiento curativo y, casi siempre, a pesar de un tratamiento completo, continúan presentando síntomas. Esto desencadena una búsqueda constante de alternativas de tratamiento por parte de los pacientes con el fin de encontrar mejoría en su enfermedad.

Los cannabinoides han sido una de esas alternativas que ha gozado en los últimos años de una mayor relevancia, entorno a ellos se ha creado una especie de ilusión o esperanza como alternativa que mejora la clínica de diversas enfermedades y más concretamente en el tratamiento de patología dolorosa.

El sistema endocannabinoide es un complejo sistema compuesto por receptores y neurotransmisores que controla diversos procesos como el apetito, nocicepción, neuroprotección, inflamación, metabolismo de grasas, regulación del estado de ánimo, etc. Los pacientes con FM tienen diversas alteraciones en estos procesos, por lo que se piensa que estas personas sufren una desregulación de esta vía (23). Parece lógico pensar que si los cannabinoides influyen en estos procesos pueden, por lo tanto, influir en la evolución de la fibromialgia.

Evidencia actual de los cannabinoides en la fibromialgia

El objetivo terapéutico de la fibromialgia va dirigido a mejorar la sintomatología de los pacientes y, por consiguiente, la calidad de vida. Por eso, las intervenciones realizadas en relación con los cannabinoides basan sus resultados en la demostración de una disminución de síntomas. Esto hace que los estudios existentes tengan metodologías

heterogéneas poco comparables entre sí, y como resultado evidencia de baja potencia estadística y baja validez externa.

En los últimos 4 años, los estudios realizados entre la relación de la fibromialgia y los cannabinoides ha experimentado un gran aumento. Esto es debido al furor desatado hacia estas sustancias como posibles alternativas del tratamiento existente de la enfermedad. En el año 2018, una revisión sistemática entre el dolor crónico y los cannabinoides destacaba en un amplio subapartado que la evidencia existente hasta el momento era limitada, con la existencia únicamente de 7 estudios hasta la fecha (24). Dos años más tarde, en 2020, una revisión sistemática realizada específicamente entre cannabinoides y fibromialgia determinó que, a pesar de las lagunas existentes, la ingestión oral de cannabinoides puede ayudar al manejo de dolor crónico fibromiálgico, así como la vía inhalatoria puede ser empleada como alivio de dolor fibromiálgico de inicio rápido (25). Se establece que los fármacos cannabinoides son fármacos seguros y bien tolerados después de comprobar diferentes dosificaciones en estudios. Un concepto importante que se resalta es que el placebo puede ser mala referencia para comparar como grupo control a la hora de estudiar el efecto de los cannabinoides en pacientes con fibromialgia. Finalmente, el año 2021, se publica desde Brasil el primer, y único hasta la fecha, ensayo clínico aleatorizado sobre el efecto de aceite rico en THC en relación al CBD en 17 mujeres con fibromialgia (26). Se les realizó un seguimiento de 8 semanas, donde se constató que el grupo de intervención demostró una reducción de síntomas y mejoría en la calidad de vida conforme al grupo control con placebo. La metodología del estudio ha sido cuestionada, ya que partía de un alto contenido en THC, elemento psicoactivo, a la vez que lo comparaba con la ya comentada mala referencia que es el placebo. Diversas publicaciones se hacen como declaraciones de posición de diversas sociedades científicas en favor del cannabinoide medicinal, pero la limitación existente por falta de legislación condiciona la realización de más estudios.

¿Qué nos dice la evidencia disponible?

Con la literatura existente podemos concluir que a día de hoy que no existen estudios fiables que justifiquen la indicación de cannabinoide medicinal como tratamiento para

el síndrome fibromiálgico, aunque obviamente hay que ser conscientes de que los cannabinoides son una opción con gran potencial como un futuro tratamiento de la enfermedad. Esto será posible una vez se aborden aspectos como la dosificación y relación entre sus componentes idónea, permitiendo una acertada posología. Del mismo modo, a pesar de los últimos avances, debemos indagar más en la fisiopatología de la fibromialgia para terminar de comprender más aún el posible efecto que ciertos medicamentos, entre ellos los cannabinoides, tengan sobre los pacientes.

También en un futuro, si aumentasen las enfermedades para las que el cannabis medicinal esté indicado, se conseguirá aumentar la experiencia clínica y así poder estudiar de manera más fiable los potenciales beneficios que tiene este fármaco. Porque, aunque para el síndrome fibromiálgico a día de hoy no exista evidencia que respalde su uso, el cannabinoide medicinal ha demostrado un uso médico beneficioso en ciertas enfermedades (27). En cuanto a la patología dolorosa, ha demostrado que mejora la calidad de vida de los pacientes y que su uso disminuye la dosis de opiáceos requerida, aunque en este aspecto hay que destacar que no ha demostrado una disminución del dolor de manera directa a largo plazo.

El uso de cannabis no está exento de riesgos, y además un uso crónico de los mismos necesario en enfermedades como la fibromialgia puede suponer una mayor incidencia de complicaciones a largo plazo (28). Conocemos que el cannabis medicinal empleado para el dolor crónico puede provocar una mayor incidencia de psicosis y esquizofrenia, así como otras alteraciones de menor relevancia como deterioro de la memoria y trastornos cognitivos. Esto no debe suponer un miedo a su uso, sino que justifica que este fármaco requiera prescripción médica y seguimiento clínico. Educar a los pacientes sobre el cannabinoide medicinal es primordial para no cometer errores como los que se produjeron en Canadá tras su legalización en pacientes con fibromialgia (29), donde el producto no era respetado como un fármaco que requiere de una posología y ningún paciente que consumía cannabis a diario era capaz de identificar el contenido del fármaco.

CONCLUSIÓN

La fibromialgia es una enfermedad crónica donde un tratamiento multidisciplinar individualizado es básico para conseguir una mejoría clínica. Se deben realizar más estudios que demuestren los factores implicados en el desarrollo de la enfermedad para así conseguir un tratamiento más eficaz y dirigido. Se ha visto que el sistema endocannabinoide juega un papel fundamental en evolución clínica de la fibromialgia, por lo que recientemente ha sido propuesto como diana terapéutica en el tratamiento de la enfermedad. Recientemente la OMS ha reconocido las propiedades terapéuticas de los cannabinoides por lo que pueden ser un tratamiento con gran potencial en estos pacientes. Desgraciadamente, a día de hoy no existe evidencia científica que justifique el uso de cannabinoide para el síndrome fibromiálgico, pero las autoridades deben promover una legislación que descriminalice el cannabis medicinal y así permitir estudios sobre el tema que aumente los conocimientos de los beneficios y sus riesgos del empleo crónico de este medicamento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Perrot S. Fibromyalgia: a misconnection in a multiconnected world? *Eur J Pain*. 2019;23(5):866-73. DOI: 10.1002/ejp.1367.
2. Harris RE, Clauw DJ. How do we know that the pain in fibromyalgia is "real"? *Curr Pain Headache Rep*. 2006;10(6):403-7. DOI: 10.1007/s11916-006-0069-0.
3. Kosek E, Cohen M, Baron R, Gebhart GF, Mico JA, Rice ASC, et al. Do we need a third mechanistic descriptor for chronic pain states? *Pain*. 2016;157(7):1382-6. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000000507.
4. Gracely RH, Grant MA, Giesecke T. Evoked pain measures in fibromyalgia. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2003;17(4):593-609. DOI: 10.1016/S1521-6942(03)00036-6.
5. Häuser W, Sarzi-Puttini P, Fitzcharles MA. Fibromyalgia syndrome: under-, over- and misdiagnosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37 Suppl 116(1):90-7.
6. Lachaine J, Beauchemin C, Landry PA. Clinical and economic characteristics of patients with fibromyalgia syndrome. *Clin J Pain*. 2010;26(4):284-90. DOI: 10.1097/AJP.0b013e3181cf599f.

7. Alcántara Montero A, Sánchez Carnerero CI. Recomendaciones revisadas de la EULAR para el manejo de la fibromialgia. *Semergen*. 2017;43(6):472-3. DOI: 10.1016/j.semereg.2016.07.016.
8. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum*. 1990;33(2):160-72. DOI: 10.1002/art.1780330203.
9. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Häuser W, Katz RS, et al. Fibromyalgia criteria and severity scales for clinical and epidemiological studies: a modification of the ACR preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia. *J Rheumatol*. 2011;38(6):1113-22. DOI: 10.3899/jrheum.100594.
10. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P, et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62(5):600-10. DOI: 10.1002/acr.20140.
11. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Häuser W, Katz RL, et al. 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;46(3):319-29. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2016.08.012.
12. Arnold LM, Bennett RM, Crofford LJ, Dean LE, Clauw DJ, Goldenberg DL, et al. AAPT Diagnostic Criteria for Fibromyalgia. *J Pain*. 2019;20(6):611-28. DOI: 10.1016/j.jpain.2018.10.008.
13. García-Ríos MC, Navarro-Ledesma S, Tapia-Haro RM, Toledano-Moreno S, Casas-Barragán A, Correa-Rodríguez M, et al. Effectiveness of health education in patients with fibromyalgia: a systematic review. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2019;55(2):301-13. DOI: 10.23736/S1973-9087.19.05524-2.
14. Macfarlane GJ, Kronisch C, Dean LE, Atzeni F, Häuser W, Fluß E, et al. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(2):318-28. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209724.
15. Pagliai G, Giangrandi I, Dinu M, Sofi F, Colombini B. Nutritional Interventions in the Management of Fibromyalgia Syndrome. *Nutrients*. 2020;12(9):2525. DOI: 10.3390/nu12092525.

16. Bernardy K, Kloze P, Welsch P, Häuser W. Efficacy, acceptability and safety of Internet-delivered psychological therapies for fibromyalgia syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Pain*. 2019;23(1):3-14. DOI: 10.1002/ejp.1284.
17. Häuser W, Wolfe F, Tölle T, Uçeyler N, Sommer C. The role of antidepressants in the management of fibromyalgia syndrome: a systematic review and meta-analysis. *CNS Drugs*. 2012;26(4):297-307. DOI: 10.2165/11598970-000000000-00000.
18. Calandre EP, Rico-Villademoros F, Slim M. An update on pharmacotherapy for the treatment of fibromyalgia. *Expert Opin Pharmacother*. 2015;16(9):1347-68. DOI: 10.1517/14656566.2015.1047343.
19. Cooper TE, Derry S, Wiffen PJ, Moore RA. Gabapentin for fibromyalgia pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;1(1):CD012188.
20. Alciati A, Atzeni F, Masala IF, Cirillo M, Sciortino D, Perna G, Sarzi-Puttini P. Controlled-release pregabalin in the treatment of fibromyalgia. *Expert Rev Neurother*. 2018;18(8):617-23. DOI: 10.1080/14737175.2018.1508344.
21. Painter JT, Crofford LJ. Chronic opioid use in fibromyalgia syndrome: a clinical review. *J Clin Rheumatol*. 2013;19(2):72-7. DOI: 10.1097/RHU.0b013e3182863447.
22. Clauw DJ, Hassett AL. The role of centralised pain in osteoarthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35 Suppl 107(5):79-84.
23. Levine A, Liktor-Busa E, Lipinski AA, Couture S, Balasubramanian S, Aicher SA, et al. Sex differences in the expression of the endocannabinoid system within V1M cortex and PAG of Sprague Dawley rats. *Biol Sex Differ*. 2021;12(1):60. DOI: 10.1186/s13293-021-00402-2.
24. Stockings E, Campbell G, Hall WD, Nielsen S, Zagic D, Rahman R, et al. Cannabis and cannabinoids for the treatment of people with chronic noncancer pain conditions: a systematic review and meta-analysis of controlled and observational studies. *Pain*. 2018;159(10):1932-54. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001293.

25. Kurlyandchik I, Tiralongo E, Schloss J. Safety and Efficacy of Medicinal Cannabis in the Treatment of Fibromyalgia: A Systematic Review. *J Altern Complement Med.* 2021;27(3):198-213. DOI: 10.1089/acm.2020.0331.
26. Chaves C, Bittencourt PCT, Pelegrini A. Ingestion of a THC-Rich Cannabis Oil in People with Fibromyalgia: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Pain Med.* 2020;21(10):2212-8. DOI: 10.1093/pm/pnaa303.
27. Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, Di Nisio M, Duffy S, Hernandez AV, et al. Cannabinoids for Medical Use: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2015;313(24):2456-73. DOI: 10.1001/jama.2015.6358.
28. Hill KP. Medical Marijuana for Treatment of Chronic Pain and Other Medical and Psychiatric Problems: A Clinical Review. *JAMA.* 2015;313(24):2474-83. DOI: 10.1001/jama.2015.6199.
29. Fitzcharles MA, Rampakakis E, Sampalis JS, Shir Y, Cohen M, Starr M, et al. Use of medical cannabis by patients with fibromyalgia in Canada after cannabis legalisation: a cross-sectional study. *Clin Exp Rheumatol.* 2021;39 Suppl 130(3):115-9. DOI: 10.55563/clinexprheumatol/qcyet7.