

# El cannabis y la osteoartritis, una nueva tendencia para el manejo del dolor reumático crónico.

## Cannabis and osteoarthritis, a new trend for the management of chronic rheumatic pain.

Diana Marcela Cerquera-Gerena<sup>1,a</sup>, Carlos Enrique Mira-Angel<sup>1,a</sup>, Silverio Garzón<sup>2,a</sup>

1. Estudiante de Medicina.
  2. Biólogo, Magíster en Ciencias Biomédicas, Doctor en Ciencias Biomédicas, Profesor Departamento de Ciencias Básicas de la Salud.
- a. Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Pontificia Bolivariana (Colombia).

### CORRESPONDENCIA

Silverio Garzón

ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-7168-023X>

Pontificia Universidad Javeriana Cali (Colombia)

E-mail: [silveriog@javerianacali.edu.co](mailto:silveriog@javerianacali.edu.co)

### CONFLICTO DE INTERESES

Los autores del artículo hacen constar que no existe, de manera directa o indirecta, ningún tipo de conflicto de intereses que pueda poner en peligro la validez de lo comunicado.

RECIBIDO: 07 de junio de 2023.

ACEPTADO: 13 de enero de 2023.

### RESUMEN

La osteoartritis es una patología inflamatoria articular caracterizada por la destrucción del cartílago hialino, provocando dolor de tipo mecánico que causa rigidez en la zona afectada acompañado con disminución de la movilidad. Es una enfermedad que perjudica en gran medida la calidad de vida de quien la padece, en vista de que se presenta un deterioro de las habilidades motoras progresando hasta la incapacidad funcional. Actualmente contamos con una diversa gama de fármacos analgésicos empleados en el dolor reumatológico, entre ellos los más populares son los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y los opioides. Sin embargo, cuando la patología progresa ya estos fármacos no brindan el alivio esperado, además nos enfrentamos a efectos secundarios, adicción por opioides y afectación del estado anímico de la persona; es por ello que el uso del cannabis aparece como otra opción, con el objetivo de buscar medicamentos que ofrezcan mejores resultados. Dentro de este artículo se pretende recopilar la evidencia con respecto a esta nueva tendencia terapéutica y comprender si es viable usar el cannabis como una alternativa segura y efectiva para el manejo del dolor crónico articular.

**Palabras clave:** Osteoartritis, cannabinoides, cannabis medicinal, tetrahidrocannabinol, cannabidiol, manejo del dolor.

### ABSTRACT

Osteoarthritis is an inflammatory joint condition characterized by the destruction of hyaline cartilage, leading to mechanical-type pain causing stiffness in the affected area accompanied by decreased mobility. It significantly impairs the quality of life of those affected, as motor skills deteriorate, progressing to functional disability. Currently, we have a diverse range of analgesic drugs used in rheumatologic pain, among which the most popular are non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and opioids. However, as the condition progresses, these drugs may not provide the expected relief, and we also face side effects, opioid addiction, and affectation of the individual's mood. Therefore, the use of cannabis emerges as another option, aiming to find medications that offer better results. This article intends to compile evidence regarding this new therapeutic trend and understand if using cannabis is a viable and effective alternative for managing chronic joint pain.

**Key words:** Osteoarthritis, cannabinoids, medical cannabis, tetrahidrocannabinol, cannabidiol, pain management.

Cerquera-Gerena DM, Mira-Angel CE, Garzón S. Cerquera-Gerena DM, Mira-Angel CE, Garzón S. El cannabis y la osteoartritis, una nueva tendencia para el manejo del dolor reumático crónico. *Salutem Scientia Spiritus* 2024; 10(1):66-71.



La Revista *Salutem Scientia Spiritus* usa la licencia Creative Commons de Atribución – No comercial – Sin derivar:

Los textos de la revista son posibles de ser descargados en versión PDF siempre que sea reconocida la autoría y el texto no tenga modificaciones de ningún tipo.

## INTRODUCCIÓN

La osteoartritis es la artropatía más común en el mundo y es una de las principales causas de discapacidad por la limitación funcional y dolor crónico en la población. Se caracteriza por comprometer al componente articular con la destrucción del cartilago hialino, acompañado de cambios óseos como la formación de osteofitos que favorecen su degradación.<sup>1</sup>

En Colombia uno de cada cuatro individuos se ven afectados por dolencias de origen reumático, además se estima que estas cifras van en ascenso mundialmente<sup>2</sup> actualmente, la terapia farmacológica para el manejo del dolor ocasionado por esta patología está dado por paracetamol, antiinflamatorios no esteroideos (AINES), corticoesteroides y opioides.<sup>3</sup> Sin embargo la literatura respalda fuertemente que se deben evaluar nuevas propuestas para el manejo del dolor dado a que la mayoría de pacientes no tiene una mejoría en su dolor a largo plazo con estos esquemas tradicionales, además se pretende disminuir la dosis de opiáceos; por lo cual es de atracción general determinar otras alternativas terapéuticas, entre ellas se ha generado una nueva tendencia hacia el uso de cannabis. Se ha descrito ampliamente la gran problemática mundial que implica el uso y abuso de fármacos opioides que hacen parte del manejo más frecuentemente utilizado para el dolor crónico por osteoartritis, junto a su amplio abanico de efectos adversos que incluyen somnolencia, mareos, náuseas, vómitos, constipación, tolerancia y depresión respiratoria, resaltando la dependencia física y la adicción.<sup>4</sup>

El cannabis como sustancia medicinal viene en diversas presentaciones, en general se puede administrar por vía oral, sublingual o tópica. Con respecto a sus características moleculares, el cannabis comprende dos componentes activos que son; THC o delta-9-tetrahidrocannabinol y CBD o cannabidiol. El THC actúa sobre los receptores de membrana celular unidos a la proteína G conocidos como CB1 y CB2. El primero se encuentra de forma predominante en sistema nervioso central y periférico, además se ha determinado, aunque en menor medida, su presencia en tejidos no nerviosos como útero, próstata, bazo, amígdalas y tracto gastrointestinal.<sup>5-8</sup> Por su parte el receptor CB2 se encuentra de forma predominante en el sistema inmune principalmente en la serie linfocítica y macrófagos. Se hallan en menor proporción en sistema nervioso central y periférico como en tracto gastrointestinal.<sup>4</sup> Con respecto a sus funciones se ha demostrado que el receptor CB1 juega un rol en la respuesta al estrés, regulación del apetito, actividad cardiovascular. por otra parte, el receptor CB2 ha sido el principalmente asociado a la regulación de la respuesta inmune y al alivio del dolor por lo que tendrá una especial atención dentro del abordaje de la nocicepción en pacientes con osteoartritis.<sup>7</sup>

Con respecto al efecto biológico del THC y CBD se ha reconocido al THC como agente psicotrópico, diferente al CBD se ha

categorizado como no psicotrópico, pueden comportarse como agonistas y antagonistas parciales de los receptores CB1 y CB2, sin embargo, estas moléculas no solo se limitan a los receptores cannabinoides. se ha demostrado su efecto biológico frente a los receptores de potencial transitorio TRPV1 y TRPV2, TRPA1 además de receptores de serotonina 5HT2.<sup>8</sup>

En cuanto a su farmacodinamia, tanto el THC como el CBD tienen efectos analgésicos, antiinflamatorios, ansiolíticos y antipsicóticos. El THC puede reducir la percepción del dolor a través de la activación de los receptores cannabinoides, mientras que el CBD puede reducir la inflamación y el dolor a través de la modulación de la respuesta inmune y la inhibición de la actividad de la enzima COX-2. Además, el CBD puede reducir los síntomas de ansiedad y psicosis al afectar la señalización del neurotransmisor GABA y la actividad del receptor de serotonina 5-HT1A.<sup>9</sup> En un estudio experimental realizado en ratas, se pudo concluir que la aplicación local de CBD alrededor de la articulación inhibió el dolor y la sensibilización periférica específicamente de la osteoartritis, evidenciándose una reducción de leucocitos y la hiperemia articular.<sup>10</sup> Por lo tanto, este sistema puede proporcionar efectos terapéuticos para el manejo del dolor e inflamación al reducir la cascada inflamatoria.<sup>8</sup> Por otro lado, el CBD es capaz de reducir los efectos psicotrópicos del THC y actúa modulando de forma alostérica negativa sobre receptores CB1 o CB2.

Aún existen muchos interrogantes con respecto al mecanismo específico de la modulación del dolor con cannabinoides, se ha establecido que el efecto biológico de estas moléculas sobre el dolor articular involucra principalmente la activación de receptores CB2, que gracias a su acción inflamatoria permiten modular la nocicepción. Por el contrario, cuando hay un estímulo de receptores CB1 se incentiva una respuesta proinflamatoria. Por esta razón, se ha propuesto un manejo con antagonismo de receptores CB1 propendiendo que como consecuencia de esta interacción se genere un efecto antiinflamatorio local.<sup>11</sup> Pese a que se ha establecido una terapéutica clara para el manejo del dolor en pacientes con osteoartritis esta no ha mostrado la efectividad deseada. Además, el uso de ciertos fármacos como los opiáceos han traído consigo una problemática de salud pública catastrófica como lo es el uso y abuso de estos medicamentos en países como Estados Unidos.<sup>4</sup> Por tanto, esta revisión de la literatura tiene como finalidad establecer si el cannabis puede ser una alternativa de tratamiento segura y eficaz para el manejo del dolor en pacientes con osteoartritis.

### Planteamiento del problema

La osteoartritis es la artropatía más común en el mundo y es una de las principales causas de discapacidad en la población. Es la patología más importante dentro de las enfermedades producto del desgaste de las estructuras propias del sistema locomotor, con

un crecimiento exponencial que hace que a la edad de 80 años afecte a uno de cada tres individuos en Colombia.<sup>1</sup> y 302 millones de personas a nivel mundial.<sup>13</sup>

Además hace parte de las 10 patologías más incapacitantes con pérdida laboral,<sup>12</sup> por lo que es un gasto continuo e importante para el sistema de salud. Para el desarrollo de este síndrome existen factores de riesgo modificables que también van en aumento, como exceso de consumo de alcohol, tabaquismo, actividades de alto impacto articular, síndrome metabólico, obesidad y sedentarismo que predisponen a músculos más débiles incapaces de estabilizar adecuadamente el componente articular predisponiendo al desgaste e inflamación crónica.<sup>14</sup>

Anteriormente se pensaba que era una patología netamente degenerativa, sin embargo, en la actualidad se sabe que es principalmente inflamatoria con un componente multifactorial, entrando a jugar citoquinas y factores inflamatorios que contribuyen al mantenimiento del daño articular. Al día de hoy se cuenta con una amplia gama de fármacos analgésicos empleados en el dolor reumatológico ocasionado por la artrosis (también llamada osteoartritis) como por ejemplo los antiinflamatorios no esteroideos (AINES), siendo los más populares el ibuprofeno y el naproxeno.<sup>3</sup> Sin embargo, siempre ha sido controvertido el verdadero alivio del dolor con estos fármacos, por ello en la última década se ha popularizado nuevas opciones de tratamiento alrededor del mundo, entre ellas aparece el uso de cannabis como terapia alternativa en el manejo del dolor reumático ocasionado por osteoartritis. Dentro de nuestro manuscrito buscamos recopilar la evidencia con respecto a esta nueva tendencia terapéutica y si en verdad puede ser una alternativa segura y efectiva para el manejo del dolor crónico articular.

### MATERIALES Y MÉTODOS

#### Búsqueda de literatura

Se realizó una búsqueda de la literatura publicada en las bases de datos electrónicas MEDLINE, PubMed, Scopus y Web of Science utilizando términos de búsqueda: “cannabis”, “dolor articular”, “osteoartritis”, “cannabinoides”, “terapia con cannabis” y “manejo del dolor”.

#### Criterios de inclusión y exclusión

Se incluyen estudios que examinan el uso de cannabis y sus componentes en el manejo del dolor articular en pacientes con osteoartritis. Los estudios comprenden ensayos clínicos, estudios observacionales o revisiones sistemáticas, metaanálisis y reportes de casos publicados en inglés o español en los últimos 10 años. Se excluyen los estudios que se centran en el uso de cannabis para otras condiciones de dolor.

#### Evaluación de la calidad de los estudios

Se evaluará la calidad de los estudios incluidos utilizando la herramienta *Cochrane Risk of Bias* para los ensayos clínicos y la herramienta ROBINS-I para los estudios observacionales.

- Análisis de los datos: Se realizó una síntesis narrativa de los resultados en los estudios incluidos.
- Evaluación de la heterogeneidad y la calidad de la evidencia: Se evaluó la heterogeneidad de los estudios incluidos utilizando la herramienta I<sup>2</sup> y se empleó la herramienta GRADE para evaluar la calidad de la evidencia.
- Identificación de brechas en la literatura: Se identificarán las lagunas en la literatura y se discutirán las limitaciones de los estudios incluidos.

### RESULTADOS

Se incluyeron un total de siete estudios que examinaron el uso de cannabis y sus componentes en el manejo del dolor articular en pacientes con osteoartritis. Un estudio fue un metaanálisis, otra revisión sistemática, un reporte de caso, dos encuestas en retrospectiva y dos ensayos clínicos. En la Tabla 1 se pueden observar los estudios analizados con sus principales conclusiones.

### DISCUSIÓN

La osteoartritis es una enfermedad degenerativa de las articulaciones que puede causar dolor crónico y discapacidad en los pacientes afectados. Aunque existen varias opciones de tratamiento para el dolor articular en pacientes con osteoartritis como los analgésicos opiáceos y no opiáceos, la terapia con cannabis ha surgido como una opción prometedora en los últimos años, considerando puntos positivos como la reducción de la administración de opioides; ampliamente reconocidos por sus graves efectos adversos y posibilidad de generar dependencia. Además de brindar una mejor calidad de vida dentro de un perfil de seguridad más favorable que comprende menos efectos secundarios.<sup>22</sup>

Los resultados de esta revisión indican que el cannabis cuenta con varios puntos positivos, entre ellos reducir el dolor articular tipo crónico en algunos de los pacientes, mejorar la calidad de vida al disminuir la cantidad de medicamentos que se administran y reducir el riesgo de adicción a los opiáceos en pacientes con osteoartritis.<sup>22</sup> Sin embargo, es importante señalar que se identificaron limitaciones importantes en la literatura, como por ejemplo que al día de hoy existen muy pocos estudios clínicos, el tamaño de muestra es pequeño en algunos de los estudios, hay falta de estandarización en la dosificación, y falta de información para determinar cómo formular el cannabis; además, un gran número de estudios sobre la efectividad de estas moléculas en el manejo del dolor fueron realizados en animales. Por lo tanto, concluimos

**Tabla 1.** Artículos tenidos en cuenta en los resultados.

Título	Autores	Año	Métodos	Conclusiones
Assessment of Medical Cannabis in Patients With Osteoarthritis of the Thumb Basal Joint	Fader, Zachary, Scharf, De-George <sup>17</sup>	2021	Encuesta realizada retrospectivamente en 103 pacientes con osteoartritis de la articulación basal del pulgar.	El 48% de los pacientes que usaban cannabis oral y el 33% que usaban cannabis tópico afirmaron que el producto era efectivo para aliviar el dolor y, en consecuencia, valía la pena el costo financiero. En conclusión hay informes mixtos sobre la eficacia.
Expression of Cannabinoid Receptors in Human Osteoarthritic Cartilage: Implications for Future Therapies	Dunn, Wilkinson, Crawford, Bunning, Le Maitre <sup>18</sup>	2016	Se clasificó histológicamente la expresión y localización de los receptores de cannabinoides dentro del cartilago humano con osteoartritis y en el hueso subyacente se determinaron inmunohistoquímicamente.	Se demostró que los condrocitos de las articulaciones con artrosis expresan una amplia gama de receptores de cannabinoides incluso en tejidos degenerados, lo que demuestra que estas células pueden responder a los cannabinoides. Los cannabinoides diseñados para unirse a los receptores que inhiben las vías catabólicas y del dolor dentro de la articulación artrítica, evitan los efectos psicoactivos y proporcionan terapias potenciales para la artritis.
Characterisation of the cannabinoid receptor system in synovial tissue and fluid in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis	Richardson, Pearson, Kurian, Latif, Garle, Barrett, Kendall, Scammell, Reeve, Chapman <sup>19</sup>	2008	Se incluyeron en este estudio 32 pacientes con osteoartritis y 13 con artritis sometidos a artroplastia total de rodilla, se compararon los niveles de endocannabinoides en el líquido sinovial de los pacientes y de voluntarios sanos no inflamados.	Los datos predicen que el sistema receptor de cannabinoides presente en el sinovio puede ser un objetivo terapéutico importante para el tratamiento del dolor y la inflamación asociados con la OA y la AR
Evidencia científica actualizada del tratamiento con cannabis medicinal en pacientes con dolor crónico	García-Henares, Moraga <sup>20</sup>	2022	Revisión de Metaanálisis y revisión sistemática	Existe evidencia terapéutica para el uso analgésico de cannabis de baja calidad y heterogénea. Hay evidencia de buena calidad para mejoras pequeñas de dolor. Se requiere más investigación.
The Utility of Cannabis-Based Medicine in Chronic Pain Management: A Case Report	Maurer, Imperato, Juybari, Kincaid, Koons <sup>21</sup>	2022	Reporte de caso: Paciente con dolor crónico que se le administra cannabis vía sublingual, 6 mg de CBD y 6 mg THC 3 veces al día.	El dolor ha sido controlado en conjunto con Gabapentina. Después de casi un año no ha requerido retomar tratamiento con AINES ni con opioides.
Efficacy, tolerability and safety of cannabinoids in chronic pain associated with rheumatic diseases (fibromyalgia syndrome, back pain, osteoarthritis, rheumatoid arthritis)	Fitzcharles, Baerwald, Ablin, Häuser <sup>22</sup>	2016	Revisión sistemática de ensayos controlados aleatorios hasta abril 2015	Actualmente, no hay evidencia suficiente para recomendar ninguna preparación de cannabinoides para el control de los síntomas en pacientes con dolor crónico asociado con enfermedades reumáticas.
Medical Cannabis Use Is Associated With Decreased Opiate Medication Use in a Retrospective Cross-Sectional Survey of Patients With Chronic Pain	Boehnke, Litinas, Clauw <sup>23</sup>	2016	Encuesta transversal retrospectiva de pacientes con dolor crónico	La hipótesis principal del estudio, donde los pacientes declararían que el cannabis les aliviaba más el dolor si tenían un dolor más centralizado, no se confirmó, sin embargo los pacientes con dolor crónico informaron una disminución significativa de los efectos secundarios de la medicación que afectaban a su funcionamiento diario (incluidos los opiáceos), disminuciones en el número total de medicamentos que tomaban y mejoras en la calidad de vida.

que para lograr recetar el cannabis en las consultas médicas para el manejo del dolor por osteoartritis se requiere de más estudios en humanos para establecer la eficacia, estandarización y seguridad del uso de cannabis en pacientes con osteoartritis.

Además, se debe tener en cuenta que el uso de cannabis puede tener efectos secundarios, como somnolencia, mareo y sequedad de boca.<sup>23</sup> Es importante considerar el abanico de efectos secundarios estableciendo los riesgos y beneficios del uso de cannabis para el manejo del dolor articular en pacientes con osteoartritis, se debe individualizar a cada paciente y determinar cuál será la mejor opción de tratamiento dentro de un manejo integral.

### CONCLUSIONES

En conclusión, el manejo del dolor articular específicamente para osteoartritis, a base de cannabis se perfila como una opción prometedora para estos pacientes en aras de encontrar alternativas farmacológicas por la problemática naciente del manejo conservador; como se observa por ejemplo con el uso y abuso de opiáceos. Sin embargo, para garantizar que el cannabis pueda emplearse de forma segura en el manejo del dolor articular por osteoartritis se necesita más investigación para establecer la eficacia y seguridad del uso de cannabis en la población descrita, que permita abordar las limitaciones importantes identificadas en la literatura.

### RECOMENDACIONES

Al concluir que el cannabis es un tratamiento potencial para el dolor articular, se puede recomendar a los lectores que en futuros estudios se enfoque en estratificar la eficacia del tratamiento. En caso de que se logre demostrar que el impacto de esta sustancia mejora la calidad de vida sustancialmente, sería necesario crear un sistema de dosificación para estandarizar la cantidad de medicación que se administrará a cada paciente para lograr un efecto terapéutico. Además, la misma estandarización permitirá prevenir sobredosificación y/o efectos tóxicos.

### REFERENCIAS

1. Góngora YL, Friol JE, Rodríguez EM, González JL, Castellanos M, Álvarez R. Calidad de vida en pacientes con osteoartrosis de cadera y rodilla. *Rev Cubana Reumatol.* 2006; 8(9y10):23-42.
2. Londoño J, Peláez Ballestas I, Cuervo F, Angarita I, Giraldo R, Rueda JC, *et al.* Prevalencia de la enfermedad reumática en Colombia, según estrategia COPCORD-Asociación Colombiana de Reumatología. Estudio de prevalencia de enfermedad reumática en población colombiana mayor de 18 años. *Rev Colomb Reumatol.* 2018; 25(4):245-56.
3. Coordinadores F, José J, Sendín R, Ingrid D, Parera M, Basallote SG, *et al.* Guía de Buena Práctica Clínica en Artrosis. Cgcom.es. Disponible en: [https://www.cgcom.es/sites/main/files/mig/guia\\_artrosis\\_edicion2.pdf](https://www.cgcom.es/sites/main/files/mig/guia_artrosis_edicion2.pdf)
4. Benyamin R, Trescot AM, Datta S, Buenaventura R, Adlaka R, Sehgal N, Glaser SE, Vallejo R. Opioid complications and side effects. *Pain Physician.* 2008; 11(2 Suppl):S105-20.
5. Anastasiou C, Yazdany J. Review of publications evaluating opioid use in patients with inflammatory rheumatic disease. *Curr Opin Rheumatol.* 2022 Mar 1;34(2):95-102. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000868.
6. Schaiquevich P, Riva N, Maldonado C, Vázquez M, Cáceres-Guido P. Farmacología clínica de cannabidiol en epilepsias refractarias. *Farm Hosp.* 2020; 44(5): 22-229. DOI: 10.7399/fh.11390.
7. Grotenhermen F. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids. *Clin Pharmacokinet.* 2003; 42(4):327-60. DOI: 10.2165/00003088-200342040-00003.
8. Amin MR, Ali DW. Pharmacology of Medical Cannabis. *Adv Exp Med Biol.* 2019; 1162:151-165. DOI: 10.1007/978-3-030-21737-2\_8
9. Atakan Z. Cannabis, a complex plant: different compounds and different effects on individuals. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology.* 2012, 2(6):241-254. DOI: 10.1177/2045125312457586
10. Philpott HT, O'Brien M, McDougall JJ. Attenuation of early phase inflammation by cannabidiol prevents pain and nerve damage in rat osteoarthritis. *European Journal of Pain.* 2018; 22(3):436-448. DOI: 10.1002/ejp.1140
11. Lowin T, Schneider M, Pongratz G. Joints for joints: cannabinoids in the treatment of rheumatoid arthritis. *Current Opinion in Rheumatology.* 2019; 31(3):271-8.
12. Vidal Fuentes J. Artrosis y dolor: la complejidad e impacto de un síntoma. *Rev Soc Esp Dolor.* 2021; 28:1-3.
13. Mayoral Rojas V. Epidemiología, repercusión clínica y objetivos terapéuticos. *Rev Soc Esp Dolor.* 2021; 28:4-10.
14. Mandl LA. Osteoarthritis year in review 2018: clinical. *Osteoarthritis Cartilage.* 2019 Mar;27(3):359-364. DOI: 10.1016/j.joca.2018.11.001. Epub 2018 Nov 16. PMID: 30453055
15. Fader L, Scharf Z, DeGeorge BR Jr. Assessment of Medical Cannabis in Patients With Osteoarthritis of the Thumb Basal Joint. *J Hand Surg Am.* 2023; 48(3):257-262.e1. DOI: 10.1016/j.jhsa.2021.10.018.
16. Dunn SL, Wilkinson JM, Crawford A, Bunning RAD, Le Maitre CL. Expression of Cannabinoid Receptors in Human Osteoarthritic Cartilage: Implications for Future Therapies. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2016; 1(1):3-15. DOI: 10.1089/can.2015.0001
17. Richardson D, Pearson RG, Kurian N, Latif ML, Garle MJ, Barrett DA, Kendall DA, Scammell BE, Reeve AJ, Chapman V. Characterisation of the cannabinoid receptor system in synovial tissue and fluid in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2008; 10(2):R43. DOI: 10.1186/ar2401
18. García-Henares JF, de Santiago-Moraga J. Evidencia científica actualizada del tratamiento con cannabis medicinal en pacientes con dolor crónico. *Rev Soc Esp Dolor.* 2022; 29(Suppl 1):10-13. DOI: 10.20986/reesed.2022.4024/2022.

19. Maurer GE, Imperato NS, Juybari CM, Kincaid H, Koons A. The Utility of Cannabis-Based Medicine in Chronic Pain Management: A Case Report. *Cureus*. 2022; 14(11):e31555. DOI: 10.7759/cureus.31555
20. Fitzcharles MA, Baerwald C, Ablin J, Häuser W. Efficacy, tolerability and safety of cannabinoids in chronic pain associated with rheumatic diseases (fibromyalgia syndrome, back pain, osteoarthritis, rheumatoid arthritis): A systematic review of randomized controlled trials. *Schmerz*. 2016; 30(1):47-61. DOI: 10.1007/s00482-015-0084-3
21. Boehnke KF, Litinas E, Clauw DJ. Medical Cannabis Use Is Associated With Decreased Opiate Medication Use in a Retrospective Cross-Sectional Survey of Patients With Chronic Pain. *J Pain*. 2016; 17(6):739-44. DOI: 10.1016/j.jpain.2016.03.002
22. Boehnke KF, Litinas E, Clauw DJ. Medical Cannabis Use Is Associated With Decreased Opiate Medication Use in a Retrospective Cross-Sectional Survey of Patients With Chronic Pain. *J Pain*. 2016; 17(6):739-44. DOI: 10.1016/j.jpain.2016.03.002
23. Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, Di Nisio M, Duffy S, Hernandez AV, Keurentjes JC, Lang S, Misso K, Ryder S, Schmidtkofer S, Westwood M, Kleijnen J. Cannabinoids for Medical Use: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2015; 313(24):2456-73. DOI: 10.1001/jama.2015.6358