

cannabinoide endógeno (eCB) – endogenous cannabinoid (eCB)

Authored by
memjavad

January 25, 2026

RECOMMENDED CITATION

memjavad (2026). *cannabinoide endógeno (eCB) – endogenous cannabinoid (eCB)*.
Spanish Psychological Databases. Retrieved from
<https://spanish.arabpsychology.com/?p=8588>

Cannabinoide Endógeno (eCB)

Primary Disciplinary Field(s): Neurociencia, Farmacología, Fisiología Molecular

1. Definición Central

Los cannabinoides endógenos, comúnmente abreviados como **eCB**, son una clase de lípidos bioactivos de origen natural producidos por el cuerpo humano y de otros mamíferos. Estos compuestos actúan como **neurotransmisores retrógrados** y neuromoduladores, desempeñando un papel crucial en la regulación de la homeostasis fisiológica. Son los ligandos intrínsecos del **sistema endocannabinoide** (SEC), un sistema de señalización lipídico ubicuo que modula una vasta gama de funciones corporales y cerebrales, incluyendo el procesamiento del dolor, la regulación del apetito, el estado de ánimo, la memoria y la respuesta inflamatoria. A diferencia de los neurotransmisores clásicos que se almacenan en vesículas y se liberan de manera anterógrada, los eCBs son moléculas lipofílicas sintetizadas "a demanda" en la membrana postsináptica y liberadas para actuar sobre los receptores cannabinoides ubicados predominantemente en la membrana presináptica, lo que les confiere una función única en la modulación de la comunicación sináptica.

La identificación de un eCB requiere el cumplimiento de varios criterios estrictos, que incluyen la presencia de una vía de síntesis enzimática específica, un mecanismo de liberación regulado por la actividad neuronal, la afinidad por los **receptores cannabinoides** (principalmente CB1 y CB2), y mecanismos específicos para su inactivación y degradación. Los dos eCBs más estudiados y mejor caracterizados son la **anandamida** (AEA, N-araquidonoiletanolamida) y el **2-araquidonoilglicerol** (2-AG). Aunque estructuralmente distintos de los cannabinoides vegetales (fitocannabinoides) como el Δ 9-tetrahidrocannabinol (THC), los eCBs comparten la capacidad de modular la actividad de los mismos receptores. Esta similitud resalta la importancia evolutiva y la conservación de este sistema de señalización lipídica en la biología fundamental de los mamíferos, actuando como un mecanismo de control fino y constante, esencial para mantener el equilibrio interno del organismo frente a desafíos ambientales o estrés interno.

Es fundamental destacar que la naturaleza lipídica de los eCBs les permite difundir rápidamente a través de las membranas celulares, facilitando una señalización rápida y localizada que es crucial para la plasticidad sináptica a corto y largo plazo. Este mecanismo de señalización retrógrada, donde el mensaje fluye desde la neurona postsináptica a la presináptica para inhibir la liberación de neurotransmisores, ha revolucionado la neurobiología al proporcionar una explicación para la modulación de la fuerza sináptica, ofreciendo así nuevos y prometedores objetivos terapéuticos para una multitud de trastornos neurológicos, psiquiátricos y metabólicos.

2. Etimología y Desarrollo Histórico

El origen del estudio de los cannabinoides endógenos se remonta a la investigación farmacológica de los efectos del *Cannabis sativa*. El término "cannabinoide" se acuñó inicialmente para referirse a los compuestos químicos únicos encontrados en esta planta. Sin embargo, el concepto de un sistema biológico interno que respondiera específicamente a estos compuestos exógenos solo pudo concretarse tras el descubrimiento de su objetivo molecular. El hito fundacional se estableció en 1988, cuando el equipo de Allyn Howlett identificó y clonó el primer **receptor cannabinoide**, conocido como [CB1](#), el cual demostró una alta expresión en el sistema nervioso central. Este descubrimiento fue la prueba indirecta de que el cuerpo debía producir sus propios ligandos para activar dicho receptor.

El verdadero avance que inauguró el campo de la endocannabinología ocurrió en 1992, cuando el químico israelí Raphael Mechoulam y sus colaboradores lograron aislar e identificar el primer cannabinoide endógeno a partir de tejido cerebral porcino. Lo nombraron **anandamida** (AEA), un nombre derivado de la palabra sánscrita *ananda*, que significa "felicidad" o "bienaventuranza", una elección que buscaba reflejar los efectos moduladores del compuesto sobre el estado de ánimo y la percepción. Este hallazgo confirmó que el cerebro posee su propio sistema intrínseco de señalización lipídica capaz de imitar los efectos del cannabis. Posteriormente, en 1995, el segundo eCB principal y generalmente más abundante, el **2-araquidonoilglicerol** (2-AG), fue descubierto casi simultáneamente por el grupo de Mechoulam y el equipo de Shimon Ben-Shabat, siendo rápidamente reconocido por su potente actividad agonista tanto en los receptores CB1 como CB2.

El desarrollo histórico subsiguiente se centró en la elucidación de la compleja maquinaria enzimática responsable de la vida útil extremadamente corta de estos lípidos. La identificación de enzimas clave como la **hidrolasa de amida de ácidos grasos** (FAAH), que degrada la AEA, y la **monoacilglicerol lipasa** (MAGL), que degrada el 2-AG, fue crucial. Estos descubrimientos no solo definieron completamente el ciclo de vida de los eCBs, sino que también abrieron nuevas y fascinantes vías para la intervención farmacológica. La comprensión integrada de receptores, ligandos y enzimas transformó el sistema endocannabinoide de una mera curiosidad biológica a un objetivo farmacológico legítimo y complejo, esencial para la comprensión de la neurobiología y la fisiología modernas.

3. Componentes Clave: El Sistema Endocannabinoide

Los eCBs no operan de forma aislada; son parte integral de un sistema de señalización lipídico mucho más amplio y fundamental: el **Sistema Endocannabinoide (SEC)**. Este sistema se define funcionalmente por la interacción entre tres componentes esenciales: los ligandos endógenos (los eCBs), los receptores cannabinoides a los que se unen, y las enzimas responsables de su

síntesis, liberación y metabolismo. El SEC se distribuye por casi todos los sistemas orgánicos, actuando como un regulador maestro del equilibrio biológico y la adaptación.

Los **receptores cannabinoides** son proteínas transmembrana acopladas a proteínas G (GPCRs) y constituyen el blanco molecular de los eCBs. El [Receptor CB1](#) es uno de los receptores GPCR más abundantes en el sistema nervioso central (SNC), donde su localización presináptica es clave. Su activación resulta en la inhibición de la liberación de neurotransmisores, funcionando como un "freno" autorregulador en la comunicación sináptica. La alta densidad de CB1 en estructuras cerebrales como el hipocampo, los ganglios basales y el cerebelo explica la profunda influencia de los eCBs en la cognición, el movimiento y la coordinación. Por su parte, el **Receptor CB2** se encuentra primariamente en las células del sistema inmunitario y hematopoyético, incluyendo el bazo, las amígdalas y las células microgliales. Su activación modula la liberación de citoquinas y desempeña un papel crucial en la [inflamación](#) y la inmunomodulación, siendo un objetivo terapéutico atractivo para condiciones inflamatorias y neuropáticas al estar menos asociado con efectos psicoactivos centrales.

Las enzimas metabólicas completan el ciclo de señalización al garantizar la síntesis rápida y la inactivación veloz, lo que permite la señalización *a demanda*. La síntesis de AEA está mediada principalmente por la enzima N-acilfosfatidiletanolamina-fosfolipasa D (NAPE-PLD), mientras que el 2-AG es producido por la diacilglicerol lipasa (DAGL). La inactivación de AEA está mediada por la **hidrolasa de amida de ácidos grasos** (FAAH), y la del 2-AG es llevada a cabo por la **monoacilglicerol lipasa** (MAGL). La manipulación selectiva de estas enzimas, por ejemplo, mediante el desarrollo de inhibidores para prolongar la acción de los eCBs endógenos, representa una de las estrategias farmacológicas más prometedoras para modular el SEC de manera terapéutica sin la activación sistémica y los efectos secundarios asociados a los agonistas directos de los receptores.

4. Síntesis y Metabolismo de los eCB

La señalización endocannabinoide se distingue por su naturaleza transitoria y localizada, asegurada por la síntesis y liberación bajo demanda, un mecanismo radicalmente diferente al de los neurotransmisores clásicos. Este proceso es típicamente desencadenado por la actividad neuronal intensa, que se traduce en un aumento transitorio de los niveles de calcio intracelular o por la activación de receptores acoplados a proteína Gq/11 en la neurona postsináptica. Esta síntesis *de novo* a partir de precursores lipídicos de membrana es lo que permite que la señalización eCBs actúe como un mecanismo de retroalimentación negativa que modula la sinapsis que la generó.

La síntesis de **anandamida (AEA)** comienza con la N-acilfosfatidiletanolamina (NAPE), un precursor lipídico. La vía principal implica la hidrólisis de NAPE por la enzima NAPE-PLD,

liberando AEA y ácido fosfatídico. Una vez liberada al espacio sináptico, la AEA se une a los receptores CB1 presinápticos para ejercer su función moduladora. Su señalización debe terminar rápidamente para mantener la precisión sináptica; esto se logra mediante la recaptación celular (a través de un transportador aún no completamente identificado) y la posterior hidrólisis intracelular por la enzima clave, la **FAAH**, que la descompone en ácido araquidónico y etanolamina. La FAAH es, por lo tanto, el principal regulador de los niveles de AEA en el SNC, y su inhibición farmacológica ha sido intensamente investigada como una vía para potenciar los efectos analgésicos y ansiolíticos de la anandamida endógena.

El **2-araquidonoilglicerol (2-AG)**, que en muchas regiones cerebrales es el eCB más concentrado y funcionalmente relevante, sigue una vía biosintética distinta. Sus precursores son los fosfolípidos de inositol. La activación de la fosfolipasa C (PLC) genera diacilglicerol (DAG), el cual es luego hidrolizado por la enzima **DAGL** (Diacilglicerol Lipasa, en sus isoformas α y β) para producir 2-AG. Al ser liberado, el 2-AG interactúa potentemente con ambos receptores, CB1 y CB2. Su inactivación es extremadamente rápida, siendo mediada primariamente por la **MAGL** (Monoacilglicerol Lipasa), que lo hidroliza en ácido araquidónico y glicerol. Debido a su papel dominante en la depresión a largo plazo y la regulación de la liberación de neurotransmisores, la inhibición de MAGL representa otra estrategia terapéutica clave, aunque su impacto metabólico debe ser cuidadosamente considerado debido a la amplia participación de 2-AG en la señalización lipídica.

5. Funciones Fisiológicas

El espectro de acción fisiológica de los eCBs es excepcionalmente amplio, abarcando la modulación de procesos cognitivos, emocionales, metabólicos e inmunológicos. En el SNC, los eCBs son esenciales para la **plasticidad sináptica**. Actúan como un mecanismo de retroalimentación negativa que regula la excitabilidad neuronal, un proceso crucial para la adaptación y el aprendizaje. Esta función es crítica en fenómenos como la depresión a largo plazo (LTD) mediada por CB1, que permite el "olvido" adaptativo de información irrelevante o la extinción de memorias aversivas, como las asociadas al miedo. Al frenar la liberación excesiva de neurotransmisores excitatorios, los eCBs mantienen la estabilidad y el equilibrio neuronal.

En el sistema periférico, los eCBs son actores clave en la modulación de la **nocicepción** y el **dolor**. La activación de los receptores CB1 y CB2, tanto a nivel espinal como en las terminaciones nerviosas periféricas, puede reducir la sensibilidad al dolor al inhibir la liberación de sustancias pro-nociceptivas. Además, el SEC ejerce una profunda influencia en el control del **metabolismo energético** y la conducta alimentaria. La activación del CB1 en áreas hipotalámicas y en el tejido adiposo promueve la ingesta de alimentos (efecto orexigénico) y favorece la lipogénesis y el almacenamiento de energía. Una desregulación o hiperactivación crónica de este sistema metabólico se ha asociado directamente con la patogénesis de la obesidad, la diabetes tipo 2 y el

síndrome metabólico, lo que subraya su importancia clínica.

Otras funciones vitales incluyen la **inmunomodulación** y la **neuroprotección**. El 2-AG y la AEA, a través de la activación de CB2 en células inmunes y microgliales, pueden mitigar la respuesta inflamatoria excesiva y limitar el daño tisular. Esta propiedad antiinflamatoria sugiere un papel terapéutico en enfermedades autoinmunes y en la progresión de trastornos neurodegenerativos. En resumen, la ubicuidad funcional de los eCBs confirma que el SEC no es un sistema auxiliar, sino un sistema homeostático fundamental cuya disfunción contribuye significativamente a la etiología de una amplia variedad de patologías.

6. Importancia Clínica y Aplicaciones Farmacológicas

Dada su vasta distribución y su papel central como reguladores homeostáticos, los cannabinoides endógenos y sus enzimas metabólicas representan objetivos farmacológicos de inmenso interés para el tratamiento de diversas enfermedades. La principal estrategia terapéutica busca restaurar el equilibrio del SEC, ya sea mediante el aumento de los niveles de eCBs o mediante la modulación de la actividad de sus receptores.

Una de las áreas de mayor investigación es el **manejo del dolor crónico**, la ansiedad y los trastornos por estrés postraumático. Los inhibidores de la FAAH, diseñados para inhibir la degradación de la AEA y, por ende, aumentar su concentración endógena, han sido desarrollados como potenciales analgésicos y ansiolíticos. La ventaja teórica de esta aproximación es que se espera una modulación más fisiológica y localizada de la señalización, minimizando los efectos psicoactivos sistémicos asociados a los agonistas directos del receptor CB1. Sin embargo, los ensayos clínicos con estos inhibidores han sido complejos, y la traducción de los prometedores resultados preclínicos a la clínica humana ha demostrado ser un desafío, lo que enfatiza la necesidad de una comprensión más profunda de la compartimentalización de la señalización endocannabinoide.

En el campo de la neurología, la modulación de los eCBs es relevante para tratar la **esclerosis múltiple**, el Parkinson y ciertas formas de epilepsia refractaria. Los eCBs pueden ejercer efectos neuroprotectores al reducir la excitotoxicidad y la inflamación neuronal. Además, la modulación de CB2 ha sido objeto de intensa investigación para el tratamiento de trastornos inflamatorios e inmunológicos, buscando explotar su capacidad para suprimir la liberación de citoquinas proinflamatorias. Finalmente, el SEC también tiene implicaciones en oncología, donde la modulación de sus componentes puede influir en la proliferación, diferenciación y migración de células cancerosas, abriendo nuevas vías para terapias adyuvantes.

7. Debates y Direcciones Futuras

A pesar de los avances, el campo de los eCBs aún enfrenta importantes debates científicos y

desafíos metodológicos que limitan el desarrollo de fármacos perfectos. Uno de los principales problemas es la identificación precisa de los mecanismos de transporte de los eCBs. Aunque la existencia de un **transportador de anandamida** específico para la recaptación celular es funcionalmente necesaria para la rápida terminación de la señal, la identidad molecular de este transportador sigue siendo elusiva. La falta de caracterización bioquímica inequívoca de este objetivo ha obstaculizado el desarrollo de inhibidores de la recaptación altamente específicos.

Otro debate crucial se centra en la selectividad y los efectos fuera del objetivo (off-target) de los moduladores enzimáticos. Por ejemplo, aunque la inhibición de MAGL aumenta significativamente los niveles de 2-AG, esta enzima también participa en el metabolismo de otros lípidos esenciales, lo que puede llevar a la acumulación de metabolitos no deseados y a efectos adversos inesperados, como la esteatosis hepática observada en algunos modelos animales. Además, la complejidad del SEC se incrementa por la evidencia de que los eCBs pueden interactuar con otros sistemas de receptores, como los receptores transitorios de potencial vanilloide (TRPV1) y los receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPARs), lo que añade capas de interacción que deben ser consideradas en el diseño de nuevas terapias.

Las direcciones futuras se orientan hacia el desarrollo de herramientas farmacológicas más sofisticadas, como los **moduladores alostéricos positivos** (PAMs) de los receptores cannabinoides. Estos compuestos no activan directamente el receptor, sino que amplifican la señalización de los eCBs endógenos solo cuando están presentes, prometiendo una regulación más fisiológica, menor riesgo de desensibilización y una reducción en los efectos secundarios. La investigación se está expandiendo también para comprender mejor los "endocannabinoides extendidos" (como la oleoiletanolamida, OEA, y la palmitoiletanolamida, PEA), que, si bien tienen baja afinidad por CB1/CB2, comparten vías metabólicas con la AEA y ejercen efectos funcionales superpuestos, especialmente en la inflamación, el dolor y el metabolismo. La plena comprensión de la interacción entre estos diversos componentes del sistema endocannabinoide extendido será fundamental para desbloquear su potencial terapéutico completo.

8. Lecturas Adicionales

[Sistema Endocannabinoide - Wikipedia](#)

[Anandamida - Wikipedia](#)

[2-Araquidonoilglicerol - Wikipedia](#)

[The Endocannabinoid System: An Overview \(Artículo de Revisión en Inglés\)](#)

[Endocannabinoid System - ScienceDirect Topics \(Referencia Académica\)](#)