

endocannabinoides – endocannabinoid

Authored by
memjavad

January 25, 2026

RECOMMENDED CITATION

memjavad (2026). *endocannabinoides – endocannabinoid*. Spanish Psychological Databases. Retrieved from <https://spanish.arabpsychology.com/?p=8576>

Endocannabinoide

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

1. Definición Central y Función General

El término **endocannabinoide** (eCB) se refiere a las moléculas de señalización endógenas, basadas en lípidos, que actúan como neurotransmisores o neuromoduladores dentro del sistema nervioso central y periférico. Estas moléculas son producidas por el organismo bajo demanda y no se almacenan en vesículas sinápticas, distinguiéndose de los neurotransmisores clásicos. El sistema que las utiliza, conocido como el **Sistema Endocannabinoide (SEC)**, constituye una red de comunicación celular vital, esencial para el mantenimiento de la estabilidad interna del cuerpo, o **homeostasis**. Su descubrimiento revolucionó la neurofarmacología al revelar un mecanismo de señalización neuronal completamente nuevo.

La función principal de los endocannabinoides es actuar como reguladores descendentes, modulando la actividad sináptica y controlando la liberación de otros neurotransmisores. A través de este mecanismo de retroalimentación negativa, el SEC ajusta procesos fisiológicos complejos que incluyen el dolor, el estado de ánimo, el apetito, la memoria y la función inmunológica. Su naturaleza lipídica les permite interactuar con receptores específicos incrustados en las membranas celulares, desencadenando cascadas de señalización intracelular que influyen en la excitabilidad neuronal a corto y largo plazo.

Los dos endocannabinoides mejor caracterizados son la **Anandamida** (AEA), cuyo nombre deriva del sánscrito "ananda" (felicidad o dicha), y el **2-Araquidonoilglicerol** (2-AG). Aunque ambos son lípidos derivados del ácido araquidónico, presentan perfiles de actividad y distribución enzimática distintos, sugiriendo que cumplen funciones fisiológicas complementarias, pero no siempre redundantes. El AEA tiende a tener una afinidad parcial por el receptor CB1, mientras que el 2-AG es generalmente considerado un agonista total de ambos receptores, CB1 y CB2, y está presente en concentraciones mucho mayores en el cerebro.

2. Etimología y Descubrimiento Histórico

La etimología del término **endocannabinoide** es crucial para entender su contexto científico. El prefijo "endo-" indica su origen endógeno o interno, mientras que "cannabinoide" deriva de la planta *Cannabis sativa*. Paradójicamente, el sistema fue identificado no buscando moléculas internas, sino estudiando los efectos farmacológicos del principal compuesto psicoactivo de la planta, el delta-9-tetrahidrocannabinol (THC), aislado e identificado por el Dr. Raphael Mechoulam en 1964. Este trabajo inicial sentó las bases para la posterior búsqueda de los sitios de acción de estos compuestos exógenos en el cuerpo humano.

El camino hacia el descubrimiento del SEC comenzó formalmente con la identificación y clonación de los receptores cannabinoides a finales de los años ochenta y principios de los noventa. El [receptor cannabinoide tipo 1 \(CB1\)](#) fue clonado en 1988 por Allyn Howlett, revelando que el cerebro poseía un sistema de comunicación dedicado a responder a los cannabinoides. Poco después, en 1993, se identificó el [receptor cannabinoide tipo 2 \(CB2\)](#), predominantemente asociado a células del sistema inmunológico en la periferia.

Una vez que se identificaron los receptores, la pregunta lógica fue: ¿cuáles son los ligandos naturales que activa este sistema en el cuerpo? La respuesta llegó en 1992, cuando Devane, Breuer y Mechoulam aislaron la primera molécula endógena que se unía al receptor CB1, nombrándola Anandamida. En 1995, se identificó el segundo y más abundante endocannabinoide, el 2-AG, por Mechoulam y Sugiura. Estos descubrimientos confirmaron la existencia de un complejo sistema de señalización lipídica inherente a la fisiología de los mamíferos, mucho antes de la interacción humana con la planta de cannabis.

3. Componentes Clave del Sistema Endocannabinoide (SEC)

El Sistema Endocannabinoide se compone de una tríada funcional interconectada: los **endocannabinoides** (ligandos), los **receptores cannabinoides** (sitios de acción) y las **enzimas** (responsables de la síntesis y degradación). La interacción dinámica de estos tres elementos permite al SEC ejercer un control fino sobre la comunicación intercelular, ajustándose rápidamente a las demandas fisiológicas momentáneas.

Los receptores cannabinoides, ambos pertenecientes a la familia de los receptores acoplados a proteínas G (GPCRs), son fundamentales para mediar los efectos de los endocannabinoides. El receptor **CB1** posee la distribución más amplia de todos los GPCRs en el sistema nervioso central, siendo crucial para la memoria, el control motor, la nocicepción y el estado de ánimo. Su localización predominantemente presináptica le permite inhibir la liberación de neurotransmisores. Por otro lado, el receptor **CB2** se encuentra principalmente en células inmunes y tejidos periféricos, donde modula la inflamación, la respuesta inmune y el dolor periférico. Además, existe un creciente interés en otros receptores no clásicos, como el [TRPV1](#) (Transient Receptor Potential Vanilloid 1), que también interactúa con los endocannabinoides.

Las enzimas reguladoras son esenciales para el control temporal y espacial de la señalización endocannabinoide. Debido a que los eCBs son sintetizados bajo demanda, su desactivación debe ser rápida y eficiente. La **Amida Hidrolasa de Ácidos Grasos (FAAH)** es la enzima principal responsable de la degradación de la Anandamida. En contraste, el **Monoacilglicerol Lipasa (MAGL)** es la enzima clave que hidroliza el 2-AG. La síntesis ocurre a través de enzimas como la N-acilfosfatidiletanolamina-fosfolipasa D (NAPE-PLD) para AEA y la Diacilglicerol Lipasa (DAGL) para 2-AG. La manipulación farmacológica de estas enzimas de degradación representa una

estrategia terapéutica prometedora para potenciar selectivamente el tono endocannabinoide endógeno.

4. Mecanismos de Acción y Señalización Retrógrada

El mecanismo de acción de los endocannabinoides es notablemente atípico en la neurotransmisión, siendo el ejemplo más claro de **señalización retrógrada**. En la sinapsis clásica, los neurotransmisores son liberados desde la neurona presináptica y actúan sobre la neurona postsináptica. Los endocannabinoides invierten este flujo: son sintetizados y liberados por la neurona postsináptica en respuesta a una intensa despolarización o un gran influjo de calcio. Una vez liberados, viajan a través de la hendidura sináptica hacia la neurona presináptica.

Al llegar a la neurona presináptica, los eCBs activan los receptores CB1. Dado que los receptores CB1 son inhibidores (acoplados a proteínas Gi/o), su activación conduce a la supresión de la liberación de neurotransmisores presinápticos. Este proceso, conocido como **Despolarización-Inducida de la Supresión de la Inhibición (DSI)** o **Supresión de la Excitación (DSE)**, sirve como un mecanismo de retroalimentación negativa que reduce la actividad sináptica excesiva. Si la neurona postsináptica está demasiado activa, los eCBs que libera actúan como un "freno" para silenciar temporalmente la comunicación de la neurona de envío.

Esta señalización retrógrada es esencial para la plasticidad sináptica a corto y largo plazo, un proceso fundamental para el aprendizaje y la memoria. Al modular la liberación de neurotransmisores clave, como el glutamato (excitatorio) y el GABA (inhibitorio), los endocannabinoides pueden ajustar con precisión la fuerza y la duración de las conexiones neuronales. Esta capacidad de modulación fina permite al SEC actuar como un "dimmer" neuronal, manteniendo el equilibrio delicado necesario para la función cerebral óptima sin causar efectos dramáticos o disruptivos.

5. Funciones Fisiológicas y Homeostasis

La ubicuidad de los receptores CB1 y CB2 refleja el papel integral del SEC en la regulación de casi todos los procesos fisiológicos mayores. Su función primordial es mantener la homeostasis frente a desafíos ambientales o internos. En el ámbito metabólico, el SEC es un regulador crucial del balance energético, promoviendo el apetito y la lipogénesis, razón por la cual el bloqueo de CB1 fue explorado como una estrategia para el tratamiento de la obesidad, aunque con complicaciones.

En el sistema nervioso, el SEC influye profundamente en la percepción del dolor (nocicepción). Los endocannabinoides actúan tanto a nivel central como periférico para reducir la señalización del dolor, ofreciendo una vía endógena para la analgesia. Además, el sistema juega un papel esencial en la gestión del estrés y la emoción; se ha demostrado que los eCBs son necesarios

para la extinción de recuerdos aversivos o traumáticos, un mecanismo clave en el tratamiento potencial del trastorno de estrés postraumático (TEPT). Sin embargo, una disfunción en este sistema puede contribuir a estados de ansiedad y depresión.

El rol del SEC en la inmunidad está mediado principalmente por el receptor CB2, que se expresa abundantemente en células inmunes como macrófagos y linfocitos. La activación de CB2 generalmente conduce a una respuesta antiinflamatoria, suprimiendo la liberación de citoquinas proinflamatorias y modulando la migración de células inmunes. Esta función convierte a los endocannabinoides en mediadores cruciales en enfermedades autoinmunes y crónicas, donde la inflamación descontrolada es un factor patológico.

6. Farmacología y Relevancia Clínica

La comprensión de los endocannabinoides ha abierto un vasto campo para el desarrollo farmacológico, buscando modular el SEC para fines terapéuticos. Las estrategias se centran en tres enfoques principales: la administración de cannabinoides exógenos (fitocannabinoides como el CBD o el THC), el desarrollo de agonistas o antagonistas sintéticos de los receptores, y la inhibición de las enzimas de degradación.

El uso de inhibidores enzimáticos representa una de las vías más prometedoras. Al bloquear enzimas como la FAAH o la MAGL, se consigue aumentar los niveles endógenos de AEA y 2-AG en la sinapsis, potenciando los efectos beneficiosos del propio sistema sin introducir moléculas externas que puedan tener efectos secundarios sistémicos. Los inhibidores de FAAH, por ejemplo, han mostrado potencial en modelos preclínicos para el tratamiento del dolor crónico y los trastornos de ansiedad, ya que tienden a elevar la Anandamida en áreas clave del cerebro sin activar completamente el receptor CB1, lo que minimiza los efectos psicotrópicos.

Clínicamente, la modulación del SEC ya ha demostrado su valor. El cannabidiol (CBD), aunque no es un endocannabinoide, interactúa indirectamente con el SEC y otros receptores (como el TRPV1). El uso de CBD ha sido aprobado para formas graves de epilepsia (como el síndrome de Dravet). Además, la modulación del SEC es vital en el manejo del dolor neuropático, la esclerosis múltiple (para reducir la espasticidad) y el tratamiento de las náuseas y la caquexia asociadas al cáncer. El desafío actual reside en desarrollar ligandos sintéticos que sean altamente selectivos para los receptores y que puedan cruzar la barrera hematoencefálica de manera controlada.

7. Regulación y Patofisiología

La desregulación del tono endocannabinoide, ya sea un déficit o un exceso de actividad, se ha implicado en una amplia gama de condiciones patológicas. La hipótesis de la **Deficiencia Clínica de Endocannabinoides (CECD)** postula que muchas enfermedades crónicas idiopáticas, como la fibromialgia, el síndrome del intestino irritable y la migraña, podrían estar vinculadas a niveles

insuficientes de AEA y 2-AG, lo que resulta en una falla del sistema homeostático para suprimir el dolor y la inflamación.

Por otro lado, la sobreactividad del SEC también es patológica. La hiperactivación crónica del receptor CB1 en el hipotálamo y los tejidos adiposos contribuye significativamente a la obesidad y al síndrome metabólico, promoviendo el almacenamiento de grasa y la resistencia a la insulina. De hecho, el antagonista de CB1, rimonabant, fue brevemente utilizado para tratar la obesidad, pero fue retirado del mercado debido a graves efectos secundarios psiquiátricos, incluyendo depresión y tendencias suicidas, destacando la profunda conexión del SEC con la salud mental.

En el campo de la psiquiatría, la alteración de la señalización endocannabinoide es un foco de investigación para trastornos como la esquizofrenia, donde se han observado niveles alterados de AEA en el líquido cefalorraquídeo, y en la depresión mayor, donde la modulación de los eCBs influye en los circuitos de recompensa y estrés. La capacidad del SEC para regular la plasticidad sináptica y la neuroinflamación lo convierte en un punto de convergencia crucial para entender la patofisiología de múltiples trastornos neurodegenerativos y neuropsiquiátricos.

8. Debates y Perspectivas Futuras

A pesar de décadas de investigación, el estudio de los endocannabinoides sigue enfrentando debates significativos. Uno de los principales desafíos es la complejidad de la señalización lipídica, donde los eCBs a menudo interactúan con múltiples receptores más allá de CB1 y CB2 (como PPARs o TRPV1), haciendo difícil aislar los efectos terapéuticos deseados de los efectos fuera del objetivo. Además, la naturaleza lipofílica de estas moléculas y sus enzimas asociadas complica el desarrollo de fármacos con biodisponibilidad y selectividad óptimas.

Otro debate importante se centra en el "Efecto Entourage" (Efecto Séquito). Este concepto sugiere que los efectos terapéuticos de la planta de cannabis no se deben a un solo compuesto, sino a la interacción sinérgica entre cannabinoides, terpenos y otros compuestos lipídicos. Esta perspectiva impulsa la investigación hacia extractos de espectro completo y tratamientos basados en combinaciones, en lugar de moléculas aisladas, lo cual choca con el paradigma tradicional de la farmacología de una sola diana.

Las perspectivas futuras en la investigación de los endocannabinoides apuntan hacia la modulación de transportadores y la identificación de nuevos receptores. Hay un interés creciente en el papel de los eCBs en las células gliales (astrocitos y microglía) y su impacto en la neuroinflamación y la protección neuronal. La investigación se está moviendo hacia terapias personalizadas que evalúen el "tono endocannabinoide" individual del paciente para proporcionar tratamientos más precisos y evitar los efectos secundarios sistémicos que llevaron al fracaso de medicamentos anteriores como el rimonabant.

Lectura Adicional

[Sistema endocannabinoide - Wikipedia](#)

[The Endocannabinoid System: An Overview \(Revisión Académica\)](#)

[Discovery of the Endocannabinoid System](#)

[Endocannabinoid signaling and the promise of cannabinoid-based therapies](#)

ARABPSYCHOLOGY.COM