



Universidad Nacional
de **Río Negro**

UNIVERSIDAD NACIONAL DE RÍO NEGRO

SEDE ATLÁNTICA

LICENCIATURA EN KINESIOLOGÍA Y FISIATRÍA

TRABAJO FINAL DE GRADO

***“Fisiología del Sistema endocannabinoide y su
implicancia en el dolor crónico - Abordaje Kinésico”***

Autora: Maytia M. Filipponi.

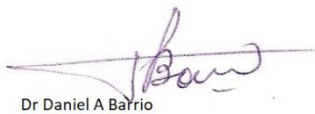
Director: Dr. Daniel A. Barrio.

Viedma - Río Negro, Argentina.

2022

Nota de aceptación del director del Trabajo Final de Carrera:

Por medio de la presente certifico que el trabajo final de carrera de la estudiante Maytia Maela, FILIPPONI titulado “Fisiología del sistema endocannabinoide y su implicancia en el dolor crónico - Abordaje kinésico” ha sido evaluado, estando en condiciones de ser presentado para su evaluación y posterior defensa ante el jurado designado.



Dr Daniel A Barrio

Viedma, 2 de setiembre de 2022

AGRADECIMIENTOS

Primeramente, agradezco al universo que me colocó en este camino, en el cual conocí seres que me acompañaron y ayudaron a llegar a esta instancia. A mi abuela, que desde que tengo conciencia me sostuvo y afirmaba con certeza de que la profesión a la que estaba destinada era la kinesiología. A mamá, que es lo más importante que tengo en esta vida y a la que le debo absolutamente todo lo que he logrado en ella. A Dani, mi orientador, que me ayudó a transitar este proceso, quitando todos los prejuicios y miedos al respecto. A Pauli, que estuvo presente hasta el último momento de la redacción de este trabajo y participó activamente en los detalles. A mis hermanas, amigos y compañeros.

Simplemente ¡GRACIAS!

“El éxito no se mide por cuanta experiencia tienes, por cuantos conocimientos posees o cuánto dinero ganaste, sino con cuanto de todo esto, contribuyes a mejorar la vida de los demás.

Por lo tanto, no eres exitoso por lo que tienes, sino por lo que haces con lo que tienes. Eso determina quién eres.

Cuanto más contribuyas a mejorar la vida de los demás, más exitoso serás. Así pues, debemos adquirir más experiencia, conocimiento y recursos económicos para poder mejorar la vida de más y más personas. Eso es ser exitoso. Eso es ser IMPARABLE.”

LAIN GARCIA CALVO.

SIGLAS Y ABREVIATURAS

H⁺: Protones libres

ATP: Adenosin trifosfato

SNC: Sistema Nervioso Central

SNP: Sistema Nervioso Periférico

WDR: Neuronas de amplio rango dinámico

NS: Neuronas específicas para el dolor

VPM: Núcleo Ventrobasal "Ventroposteromedial"

VPL: Núcleo Ventrobasal "Ventroposterolateral"

SEC: Sistema endocannabinoide

AEA: Anandamida

2- AG: 2-araquidonilglicerol

CGRP: Péptido relacionado con gen de la calcitonina

NKA: Neurocinina A

NGF: Factor de crecimiento neural

PEA: N-palmitoiletanolamida

RESUMEN

El dolor crónico es un problema de salud que afecta a 1 de cada 5 personas en todo el mundo según afirma la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (2018), y fue definido por esta organización como una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con un daño tisular real o potencial. Su forma crónica específicamente, sería cuando persiste por más de 3 meses. Varias metodologías ya fueron descritas por innumerables autores como formas de sanar el dolor crónico. El cannabis es uno, que se ha vinculado como medicamento de origen natural para tratar múltiples dolencias a lo largo de la historia, desde hace 5.000 años en países orientales principalmente. Pero, no fue sino hasta 1964, que el investigador Raphael Mechoulam logró diferenciar los compuestos de la planta *Cannabis sativa* y consiguió aislar el principio activo, el Δ -9-Tetrahidrocannabinol (THC), responsable en parte, de la activación exógena de un sistema descubierto en los años 90, el sistema endocannabinoide. Con esto, fue posible empezar a asociar, control de dolor con el uso del cannabis. Así, los objetivos del presente trabajo, son identificar y sistematizar la información científica disponible y analizar los avances en la fisiología del sistema endocannabinoide, su respuesta al dolor crónico y el papel de las prácticas kinesiológicas, como propuesta terapéutica para el tratamiento del dolor crónico. Esta investigación se diseñó a partir de un análisis bibliométrico exploratorio, retrospectivo y descriptivo realizado a modo de revisión sistemática. Los hallazgos señalaron que el ejercicio, en pacientes con dolor crónico, aumenta las concentraciones plasmáticas de endocannabinoides que contribuyen al control de la transmisión del dolor. Además, se identificaron síntomas como el bienestar emocional, incremento positivo en el estado de ánimo, disminución en síntomas de ansiedad y depresión, que se produce por la activación de los receptores cannabinoides en el organismo. Al concluir este trabajo, si puedo verificar la idea de que sería posible, a través de la terapia kinesiológica (pensada desde la intervención en las capacidades físicas), disminuir el dolor crónico de los pacientes, y que este beneficio, podría estar directamente relacionado con la activación del sistema endocannabinoide inducido por la actividad física controlada.

ÍNDICES GENERAL

1. INTRODUCCIÓN	1
2. OBJETIVOS	5
2.1 Objetivo general	5
2.2 Objetivos específicos	5
3. JUSTIFICACIÓN	6
4. METODOLOGÍA	8
4.1 Estrategia metodológica	8
4.2 Estrategia de búsqueda.	8
5. CAPÍTULO I	10
5.1 Bases neurofisiológicas del dolor	11
5.1.1 Bases neurofisiológicas del dolor: Transducción	13
5.1.2 Bases neurofisiológicas del dolor: Transmisión	14
5.1.3 Bases neurofisiológicas del dolor: Percepción	17
5.2 Proceso de cronificación del dolor	18
5.2.1 Sensibilización periférica	18
5.2.2 Sensibilización central	18
5.3 Sistemas neuromoduladores en la percepción del dolor	19
5.4 Sistema endocannabinoide: Fundamentos anatomofisiológicos	20
5.4.1. Endocannabinoides: definición, síntesis, función y degradación.....	20
5.4.2 Receptores cannabinoides	22
5.4.3 Mecanismo de actuación del SEC	24
5.5 Bases fisiológicas: Ubicación del SEC en la vía del dolor.....	26
5.6 Bases fisiológicas: Mecanismos de acción periféricos del SEC. Investigaciones en animales	27
5.7 Bases fisiológicas: Mecanismos de acción espinales del SEC. Investigaciones en animales	28
5.8 Bases fisiológicas: Mecanismos de acción supraespinales del SEC. Investigaciones en animales	29

5.9 Bases fisiológicas: Mecanismos de acción supraespinales del SEC.	
Investigaciones en humanos	30
5.10 Fisiología del ejercicio y SEC. Hallazgos en humanos	31
5.11 Fisiología del ejercicio y SEC. Hallazgos en animales	32
6. CAPÍTULO II	34
6.1 La Kinesiología, el ejercicio, el dolor y el SEC	35
7. CONCLUSION	38
8. BIBLIOGRAFÍA	39

1. INTRODUCCIÓN

La IASP (International Association for the Study of Pain) definió el dolor como una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con un daño tisular real o potencial, o descrita en términos del daño (Raja y col., 2020); particularmente, el dolor crónico fue definido como aquel que persiste por más de 3 meses (Treede y col., 2019).

A pesar de los avances científicos y tecnológicos, aún existe una alta prevalencia de pacientes que sufren a causa de la presencia de esta sintomatología (González-Rendón, 2007) y se estima que 1 de cada 5 personas, sufre a causa de algún tipo de dolor crónico en el mundo (Goldberg, 2011). Es por ello que, en 2019, la OMS lanzó una nueva clasificación internacional de enfermedades, donde se definió la clasificación de dolor crónico teniendo en cuenta, en primer lugar, la etiología, seguido del mecanismo fisiopatológico y por último el área anatómica. Así, se definió una nueva clasificación que divide el dolor crónico en siete subgrupos. El fundamento de esta nueva visión es ampliar las oportunidades para la mejora de la atención, estudio y seguimiento de los pacientes con esta patología (Margarit, 2019).

Fine (2011) afirma que el dolor crónico es un grave problema de salud pública, y su inadecuado manejo puede tener graves efectos adversos en el estado físico, psicológico y emocional de los pacientes lo que repercute en las actividades de la vida diaria. Se incluyen, además, el sueño, los procesos cognitivos, la función cerebral, el estado de ánimo, la salud mental, la salud cardiovascular, el desarrollo de actividades labores del hogar, trasladarse de forma independiente, su función sexual y la calidad de vida general. Estos efectos generan pérdidas económicas, laborales y sociales con trascendencia en una porción significativa de la población (González-Rendón y Moreno-Monsiváis, 2007; Dueñas y col., 2016). Además, se torna cada vez más complejo en su fisiopatología y, por lo tanto, potencialmente más difícil de tratar con el tiempo.

Al igual que otras condiciones crónicas, es importante que el dolor crónico se aborde con el objetivo de minimizar o evitar sus secuelas asociadas a largo plazo (Fine, 2011). Por ello, existe la necesidad de adoptar un abordaje integral y

multidisciplinario para mejorar el estado del paciente, contemplando tanto los tratamientos farmacológicos como las medidas no farmacológicas (Dueñas, M. y cols. 2016).

Según Landmark (2013) la prevalencia del dolor crónico puede reducirse modificando una serie de factores del estilo de vida, como la obesidad, el tabaquismo y el ejercicio. Con respecto a este último, estudios científicos han revelado que la inactividad física es un factor de riesgo para el desarrollo del dolor crónico (Law & Sluka, 2017; Camargo-Lemos, 2009). Además de ser incluido por la Organización Mundial de la Salud en 2010 como el cuarto factor de riesgo de mortalidad más importante en todo el mundo y contribuir en la aparición de otras afecciones, como enfermedades cardiovasculares, diabetes, cáncer, demencia y depresión (Rasmussen, 2009).

Por lo tanto, aunque pueda parecer que evitar realizar actividades como el ejercicio, puede ayudar a la disminución del dolor, la inactividad física acarrea efectos contraproducentes para esta sintomatología. En Argentina, los datos son alarmantes. Según la última Encuesta Nacional de Factores de Riesgo (2018) del Ministerio de Salud de la Nación, indica que el 44,2% de la población es sedentaria, con mayor prevalencia en mujeres (41,5% y 46,6%, respectivamente) y en adultos mayores, por sobre la población joven (56,7% y 33,5%).

El Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC), el Colegio Americano de Medicina del Deporte (ACSM) y la Asociación Americana del Corazón (AHA) recomiendan la práctica de ejercicio aeróbico, resistencia y flexibilidad, apuntando a una serie de aspectos específicos. Se describe la práctica de ejercicio aeróbico entre 3 y 7 veces por semana, a intensidad moderada / alta, en un promedio de, al menos, 30 minutos al día. Los expertos indican que la modalidad del ejercicio puede ser de alto o bajo impacto, dependiendo de las condiciones físicas individuales y si se presenta una patología asociada. Además, señalan que estas actividades no deben representar un exceso de estrés articular y recomiendan realizar actividades acuáticas en personas con sobrepeso o patologías como la artrosis en su fase inicial.

La ACSM (2009) recomienda en caso de realizar actividades de intensidad moderada, una duración de entre 30 a 60 minutos al día, resaltando en que no

necesariamente la sesión debe ser continua. La persona puede realizar actividades de diez (10) minutos, tres o cuatro veces durante el día, evitando así el cansancio. Lo importante es incrementar la actividad física y conseguir realizarla entre 150 a 300 minutos a la semana para obtener los beneficios en la salud.

Con respecto a los ejercicios de resistencia, los expertos señalan que es efectivo el trabajo con pesas y trabajo a intensidad moderada/vigorosa. En lo que respecta a la flexibilidad, se indica realizar ejercicios de elongación por lo menos dos días a la semana, preferentemente todos los días que se realicen actividades aeróbicas y de fuerza, a una intensidad media (Molteni y col., 2004). Esta evidencia se encuentra avalada por investigaciones, que afirman que las personas que son más activas físicamente tienen un menor riesgo de desarrollar dolor crónico (Landmark y col., 2017; Schachter y col., 2003; Cantero-Braojos y col., 2019).

Desde un punto de vista terapéutico se reconoce que el ejercicio es un tratamiento clínico efectivo para reducir el dolor y mejorar la función en una variedad de condiciones de dolor, consiguiendo una mejora de la calidad de vida, autonomía del paciente y contribuyendo también a una disminución de los dolores secundarios. Según un estudio del punto de vista del sistema nervioso central (SNC), por Urtubia y col. (2015), el ejercicio optimiza el procesamiento sensitivo, mejora la coordinación motora, el funcionamiento cognitivo y emocional. El fundamento de su capacidad analgésica radica en la fisiología del ejercicio.

Durante la transmisión de los impulsos del dolor, la neurona presináptica libera neurotransmisores que van a estimular los receptores de la neurona postsináptica, produciendo su despolarización y consecuentemente la propagación del impulso nervioso. Por su vez, el organismo posee un complejo sistema que se encarga de filtrar esta información y disminuyendo su propagación cuando se vuelve compulsiva y patológica, denominado sistema endocannabinoide (SEC). Este sistema trabaja de forma retrógrada, es decir, desde la neurona que recibe el mensaje a la neurona que lo envía.

Autores como Dietrich y Mc Daniel (2004), Sparling y col., (2003) y Heyman y col., (2012), coinciden que el SEC se activa por el ejercicio aeróbico, mientras que Feuerecker y col., (2012) sostienen que la evidencia vinculó a la activación de este sistema, actividades de intensidad menor, pero a mayor altitud. Según Herkenham y

col., (1991), estos efectos sobre el SNC posiblemente estarían relacionados con la distribución de los receptores cannabinoides. El SEC se relaciona con las autorregulaciones fisiológicas del dolor ya que se evidencio que la activación de los receptores cannabinoides puede modular la actividad de las células *ON* y *OFF* como lo hacen los opioides mediante la activación de la vía inhibitoria descendente del dolor (Gulyas y col., 2004; Neubert y col., 2004).

Hasta el momento, fueron identificados un gran número de receptores para cannabinoides en el organismo, siendo los principales, los receptores cannabinoides tipo 1 (CB1) y tipo 2 (CB2). Los CB1, se encuentran ubicados estratégicamente en las regiones del sistema nervioso periférico y central, allí donde la señalización del dolor se controla. Los CB2 tendrían acción directa sobre la liberación de neurotransmisores que disminuyen la liberación de los mediadores proinflamatorios que participan en los efectos antinociceptivos. Estos hallazgos fortalecen su papel como compuestos endógenos con propiedades inmunomodulatorias y neuroinflamatorias (Grotenhermen, 2006).

Dentro de los artículos analizados se evidencia un consenso respecto a que la actividad física representa una medida terapéutica viable y efectiva para el tratamiento del dolor, y que este resultado podría encontrarse íntimamente relacionado, en parte, a la activación endógena del SEC.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo general:

- Describir el funcionamiento del sistema endocannabinoide, la fisiopatología del dolor crónico y el papel de la kinesiología en estos sistemas y procesos.

2.2. Objetivos específicos:

- Definir y delimitar la búsqueda de documentos académicos por palabras clave en los últimos 15 años.
- Utilizar la información bibliográfica para ampliar la búsqueda.
- Clasificar y organizar la bibliografía seleccionada.
- Determinar si hay relación entre la activación endógena del sistema endocannabinoide y la terapia kinesiológica, a través del trabajo en las capacidades físicas.

3. JUSTIFICACIÓN

Según datos censales mundiales, el dolor crónico es un problema de salud que afecta a 1 de cada 5 personas en todo el mundo según afirma la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (2018), y solo en Latinoamérica se estima que la prevalencia va de entre el 27 % al 42 % (FEDELAT 2019).

El cannabis se ha utilizado como medicamento para múltiples dolencias a lo largo de la historia. Se ha encontrado evidencia de su utilización desde hace 5000 años en Asia e India, y hasta en las antiguas civilizaciones egipcias, sin ningún tipo de conocimiento científico moderno al respecto, por lo que no se comprendía la fisiología y sus efectos en el organismo. Recién en 1964, un investigador búlgaro logró diferenciar los compuestos de la planta *Cannabis sativa* y consiguió aislar el principio activo, el Δ -9-Tetrahidrocannabinol (THC), responsable en parte, de la activación exógena de un sistema descubierto en los años 90` el sistema endocannabinoide. Fue entonces cuando la comunidad científica comenzó a dar respuesta a los interrogantes sobre sus efectos terapéuticos (Russo, E. 2015).

Este sistema está formado por sustancias que interaccionan con receptores capaces de disminuir o aumentar la actividad de las neuronas. El SEC está presente a lo largo de todo el sistema nociceptivo y en las células del sistema inmune generando respuestas antiinflamatorias y analgésicas al mismo tiempo. También se encuentra presente en las células gliales del SNC modulando la neuroinflamación que contribuye a la cronificación del dolor (Goicoechea, C. 2020). Los endocannabinoides se sintetizan “bajo demanda” a partir de fosfolípidos de membrana en respuesta a aumentos en el calcio intracelular, como ocurre con la activación neuronal o estrés celular. Estos dos últimos eventos, son los que contribuyen al funcionamiento del SEC y los resultantes del trabajo de las capacidades físicas (resistencia, velocidad, fuerza y movilidad) en terapias kinesiológicas.

Estas evidencias llevan a pensar en la hipótesis de que la kinesiólogía podría estar ligada directamente a la activación de este sistema y sus efectos analgésicos. El SEC está relacionado con uno de los mayores motivos de consulta en el área de la kinesiólogía y una de las preocupaciones más grandes en el área de la salud en estos últimos tiempos, el dolor crónico, y fue exactamente la motivación que llevó a

realizar esta investigación. Así mismo, a pesar de que existe evidencia que afirma que este sistema se encuentra interrelacionado con los procesos que disminuyen el dolor, siendo este un problema de salud a escala mundial, aún no se lo incluye en la currícula de la Licenciatura en Kinesiología y Fisioterapia. Esto quizá se deba a que no existe suficiente información al respecto, o que culturalmente se asocia al cannabis como una droga psicoactiva y no como un posible fármaco, lo que dificulta la investigación en el área.

4. METODOLOGÍA

4.1 Estrategia metodológica:

Este estudio se diseñó a partir de un análisis bibliométrico exploratorio, retrospectivo y descriptivo realizado a modo de revisión sistemática. Sus objetivos son identificar y sistematizar la información científica disponible y analizar los avances en la fisiología del sistema endocannabinoide, su respuesta al dolor crónico y el papel de las prácticas kinesiológicas, como propuesta terapéutica para el tratamiento del dolor crónico.

Se utilizó como motor de búsqueda general a Google Académico que es un buscador Google orientado exclusivamente a recuperar documentos científicos. La búsqueda se realiza en el texto completo de los documentos. A diferencia de Scopus o Web of Science, Google Académico no se limita a los resúmenes y a las palabras clave de los artículos, sino que busca los términos solicitados en todo el texto de los documentos. La desventaja de Google Académico es que es totalmente inclusivo, su base de datos está compuesta no solo por artículos en revistas científicas sino por cualquier documento que respete los rasgos formales de un artículo científico o que esté subido a un servidor académico o a un repositorio institucional o temático. Para evitar este problema se utilizarán criterios de inclusión y exclusión de trabajos científicos como se describe en la estrategia de búsqueda.

Además, se utilizó el motor de búsqueda PubMed de libre acceso a la base de datos MEDLINE de citas y resúmenes de artículos de investigación biomédica que incluye referencias de libros y actas de congresos.

Finalmente, se consultaron Bases de datos específicas por zona geográfica como SciELO. Esta se construye sobre las revistas incluidas en SciELO, una plataforma online de acceso abierto de revistas latinoamericanas, caribeñas, españolas, portuguesas y sudafricanas.

4.2 Estrategia de búsqueda:

La estrategia de investigación se centró en información científica publicada original y disponible en inglés y castellano como opciones mayoritarias, ya que al

menos el 80% de la producción científica se publica en estos idiomas en publicaciones con impacto internacional debido al carácter innovador del campo de estudio propuesto en el plan de tesis.

Se utilizaron palabras clave específicas de temas comunes como “cannabis”, “cannabinoides”, “fisiología del sistema endocannabinoide”, “dolor crónico”, “intervención kinésica del dolor crónico” y sus combinaciones.

Asimismo, los criterios de inclusión fueron los siguientes: (1) Fisiología del sistema endocannabinoide y su respuesta al dolor crónico como campo específico de estudio, (2) áreas temáticas relacionadas con este enfoque; (3) artículos de los últimos 15 años. Los criterios de exclusión serán los siguientes: (1) falta de accesibilidad al documento, (2) artículos sin referato y (3) artículos donde no se desarrollaron investigaciones relacionadas con los objetivos del plan propuesto.

En primer lugar, la cadena de consulta se propone de la siguiente manera: Título-resumen y palabras clave (palabras clave y sus combinaciones). Luego, en el texto las palabras clave y sus combinaciones.

Como segunda fase, se realizó la selección de artículos mediante revisión manual de cada uno, teniendo en cuenta el título, el resumen y las palabras clave. El proceso de selección se basó principalmente en los criterios de inclusión y exclusión mencionados previamente. De esta forma, quedan excluidos los artículos que no estén directamente relacionados al tema seleccionado de tesis.

5. CAPÍTULO I

5.1 Bases neurofisiológicas del dolor

La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor, definió “dolor” como “una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con un daño tisular real o potencial, o descrita en términos de dicho daño” (Raja, S. 2020); y se considera que el dolor que persiste por más de 3 meses es de carácter crónico (Treede R-D y cols. 2019). Este último fue subclasificado por la OMS en 2019, según su etiología en: dolor crónico primario, dolor crónico por cáncer, dolor crónico postquirúrgico o postraumático, dolor crónico neuropático, dolor orofacial y cefalea, dolor visceral crónico y dolor crónico musculoesquelético.

Por otro lado, el dolor puede clasificarse según el criterio clínico y su organización neuroanatómica en:

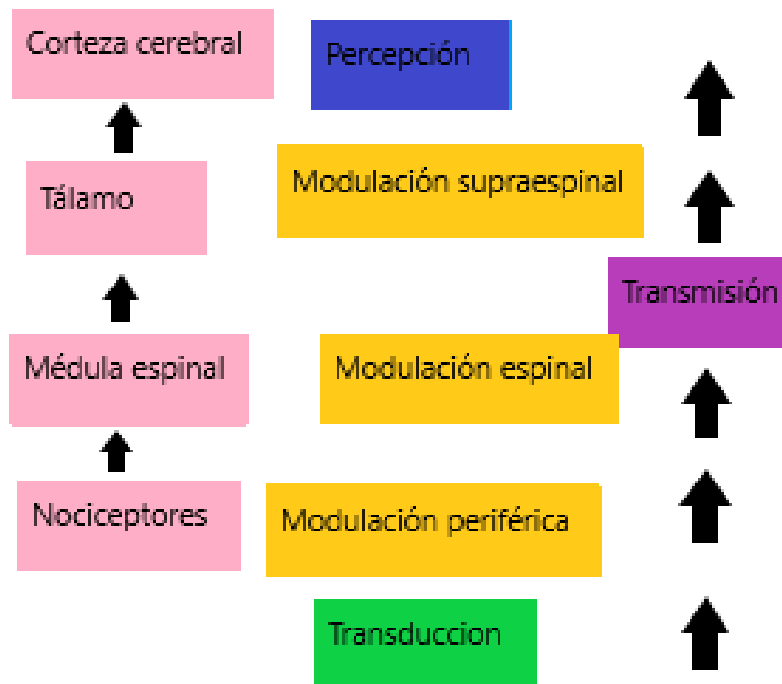
Dolor Somático: A nivel somático superficial y profundo puede producirse dolor debido a la estimulación de: mecanorreceptores de umbral alto y nociceptores polimodales.

Dolor Visceral: El dolor visceral es producido por estímulos bien diferentes a los del dolor somático. Cabe destacar que las vísceras por sí mismas carecen de receptores para el dolor, y que éste se percibe cuando la causa alcanza las cápsulas o las serosas inervadas por estas terminaciones de dolor. Los estímulos desencadenantes de dolor visceral son: la distensión, la isquemia y la inflamación.

El dolor se transmite desde la periferia hasta los centros superiores a través del Sistema Nociceptivo. Este es un sistema dinámico y plástico, esto quiere decir que va cambiando y adaptándose, formando nuevas sinapsis, nuevas vías que conducen la información que llega desde el exterior hacia el cerebro para ser procesada. Es por esto que el dolor es subjetivo y no se manifiesta de una misma forma en una persona u otra. El Sistema Nociceptivo tiene 4 componentes generales: Transducción; Transmisión; Modulación y Percepción (Cuadro 1 y Cuadro 2).

TRANSDUCCIÓN	TRANSMISIÓN	MODULACIÓN	PERCEPCIÓN
Es la conversión del estímulo potencialmente nociceptivo a actividad electrofisiológica.	Envío de la información codificada desde la periferia hasta el cerebro a través de una vía nerviosa.	Procesos de modificación del funcionamiento de las vías nociceptivas a nivel central y periférico.	Integración final de los procesos de nocicepción y la experiencia subjetiva en forma de dolor.

Cuadro 1. Etapas en la propagación de un estímulo nociceptivo (Elaboración propia).



Cuadro 2. Esquema del sistema nociceptivo. Fuente: Elaboración propia.

5.1.1 Bases neurofisiológicas del dolor: Transducción

Los nociceptores son terminaciones nerviosas libres de las neuronas periféricas sensitivas y son los receptores encargados de censar daños reales o potenciales y traducirlos en impulsos nerviosos. Estos nociceptores están ubicados en la piel, los músculos, el tejido conectivo, los vasos sanguíneos, las vísceras, las meninges, las encías; y responden a estímulos mecánicos, químicos y térmicos. Estos receptores tienen la característica de que no generan adaptación, mientras el estímulo se mantenga, los receptores van a transmitir la información.

Los nociceptores se pueden clasificar en:

- Mecanorreceptores de umbral alto: Responden a estimulación mecánica intensa. Los mecanorreceptores son receptores de tacto y presión, pero a presión intensa, donde es posible la generación de un daño, comienzan a enviar información nociceptiva.

- Nociceptores polimodales: Responden a estímulos: mecánicos, a través de la estimulación de los receptores TRPA1 que responden a presiones fuertes; térmicos, a través de la estimulación de los receptores TRPV, frente a temperaturas superiores a 45° y la estimulación de los receptores TRPM8 frente a temperaturas inferiores a 5°; y químicos, frente a la estimulación de los receptores TRPA1, TRPV y TRPM8, por sustancias segregadas en el proceso lesivo e inflamatorio.

SUSTANCIAS	FUENTE
Potasio e H+	Células dañadas
Serotonina	Plaquetas activadas
Bradicinina	Plasma extravasado por inflamación
Histamina	Mastocitos degranulados
Prostaglandinas y leucotrienos	Inflamación
Sustancia P	Fibras nerviosas aferentes
Citocinas	Leucocitos activados

(Cuadro 3) Sustancias químicas segregadas frente a un daño y que contribuyen al mecanismo de percepción del dolor, y sus diferentes fuentes emisoras. Fuente: Hall, J. E., & Guyton, A. C. (2011).

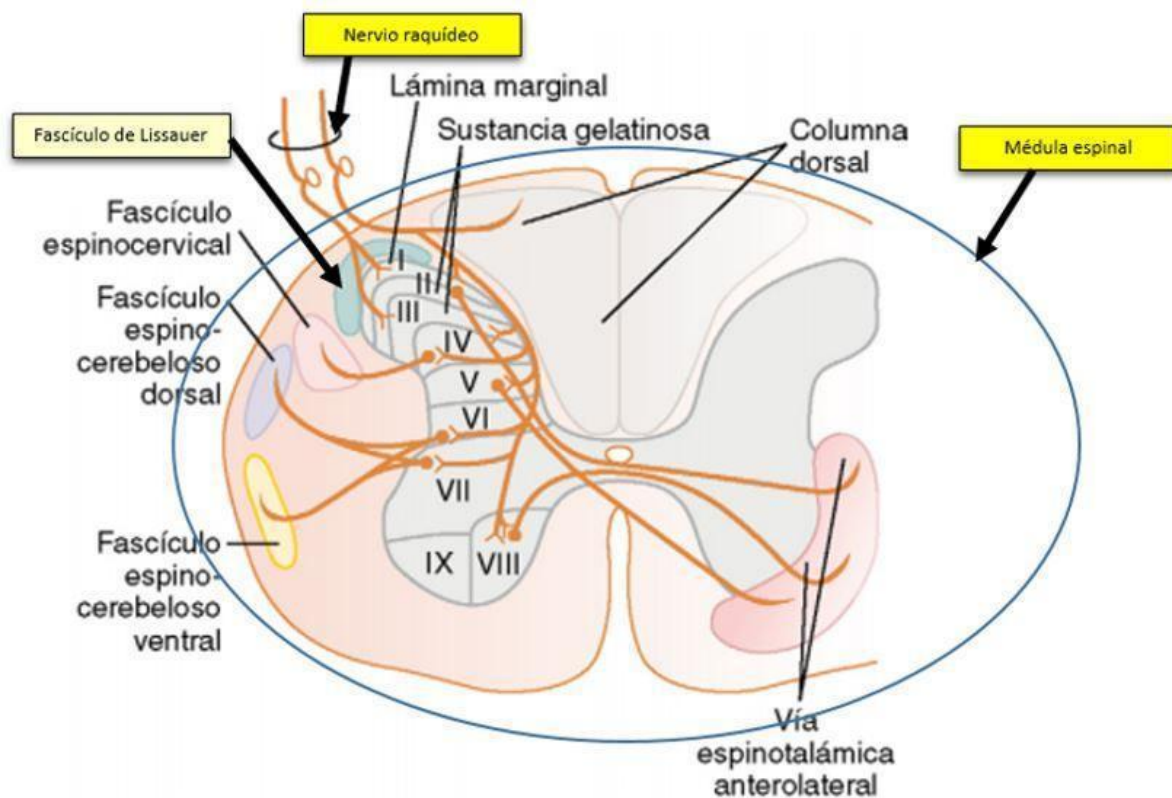
5.1.2 Bases neurofisiológicas del dolor: Transmisión

Es el proceso de propagación del impulso nervioso desde la periferia a la médula espinal, luego al tálamo y finalmente a la corteza cerebral. Este proceso es posible debido a las dos neuronas nociceptivas aferentes primarias:

- Las Fibras C: son neuronas no mielinizadas, de menos de 1,5 μm de diámetro, que conducen el impulso a 0,5 - 2 m/s y representan el 80% de todos los nociceptores periféricos, presentes en casi todos los tejidos.
- Las Fibras A δ : son fibras mielinizadas delgadas, de 1-5 μm , conducen el impulso a 5 - 20 m/s y responden a estímulos originados por los mecanorreceptores de umbral alto y algunas de estas fibras responden a los termorreceptores
- Las fibras A β : son fibras de 6-12 μm de diámetro, de transmisión rápida 35-75 m/s, e intervienen exclusivamente en el dolor neuropático, frente a la estimulación de los mecanorreceptores.

Las neuronas aferentes primarias se adentran en la médula para hacer sinapsis con la neurona de segundo orden. Estas fibras ingresan por la asta dorsal de la médula espinal y acceden por el tracto de Lissauer, localizado en la sustancia gris. Ésta última está dividida anatómicamente en 6 láminas (lámina I, II, III, IV, V, VI), cada una de las cuales recibe tipos específicos de fibras aferentes nerviosas. Las fibras A delta hacen sinapsis con las neuronas de la lámina I (lámina marginal) y la lámina V; y las fibras C hacen sinapsis con las neuronas de la lámina II (sustancia gelatinosa) y V. Consecuentemente, las neuronas de la lámina I van a continuar conduciendo el impulso por el fascículo neoespinotalámico y las neuronas de la lámina II y V, van a realizar una sinapsis con una interneurona y posteriormente, esta interneurona va a continuar como el fascículo paleoespinotalámico para propagar el impulso. Ambos fascículos espinotalámicos componen la vía ascendente anterolateral.

Las fibras A β , que conducen dolor del tipo neuropático, constituyen el cordón posterior, ascendiendo por la vía discriminativa (Fig.1)



(Figura 1) Estructuras involucradas en la transmisión del impulso nociceptivo a nivel de la médula espinal

Fuente: <https://dolopedia.com/categoria/transmision-del-estimulo-nociceptivo-en-la-periferia-nociceptores-y-aferecias-nociceptivas-primarias>

La transmisión de este impulso a este nivel se realiza a través de neurotransmisores como a nivel periférico. Estos neurotransmisores son el glutamato y la sustancia P. El glutamato es el neurotransmisor principal del cual depende la nocicepción normal y activa receptores NMDA, AMPA, Kainato y metabotrópicos. La Sustancia P es un Neuro-transmisor implicado en el aumento de la respuesta inflamatoria y la sensibilización nociceptiva ante estímulos prolongados o intensos.

En la médula espinal encontramos tres tipos de neuronas bien diferenciadas:

- Interneuronas, que son las que reciben información sensitiva y producen modulación;
- Neuronas de amplio rango dinámico (WDR) que reciben y transmiten estímulos nociceptivos e inocuos; y

- Neuronas específicas para la nocicepción (NS) que reciben y transmiten estímulos nocivos y producen sustancia P (cronificación del dolor).

Por lo tanto, las neuronas WDR y NS van a constituir el fascículo neoespinotalámico y el fascículo paleoespinotalámico. El primero, conduce información correspondiente a aspectos sensoriales y discriminatorios del dolor, mientras que el segundo se encarga de los aspectos afectivos y respuestas autonómicas del dolor (como lo son las náuseas). Estos fascículos también transmiten información referente a temperatura y tacto burdo.

Con respecto a los estímulos provenientes de las vísceras se van a transmitir desde la médula hacia el cerebro a través del fascículo espino reticular-mesencefálico.

En el tálamo encontramos los núcleos correspondientes a estas vías, los Núcleos Ventrobasales (ventroposteromedial VPM y ventroposterolateral VPL), correspondiente al Tracto Neoespinotalámico que derivan la información a la corteza somatosensorial primaria y secundaria; y el Núcleo Centromediano, correspondiente al Tracto Paleoespinotalámico que envía la información hacia el sistema límbico; precisamente a la corteza del cíngulo anterior y de la ínsula.

5.1.3 Bases neurofisiológicas del dolor: Percepción

Una vez que el impulso llega al cerebro, más precisamente a la corteza somatosensorial y a el sistema límbico, este se manifiesta como una sensación de carácter subjetivo. A su vez, se ha encontrado evidencia de que la percepción del dolor está influenciada por las complejas interacciones entre variables biológicas, entre ellas las hormonas gonadales, la genética, las vías del circuito del dolor y variaciones en el SNC), y variables psicosociales como lo son la depresión, ansiedad, la cultura, expectativas del papel del sexo, factores de aprendizaje social y la importancia dada al dolor, por lo que existen diferencias claras en esas variables entre los individuos y, desde el punto de vista de las hormonas ligadas al sexo del individuo y del dolor, la variabilidad es profunda (Palmeira y col., 2011)

5.2 Proceso de cronificación del dolor

La evidencia señala que se considera dolor crónico a un dolor que persiste por más de 3 meses. Fisiológicamente acontece que cuando un daño se mantiene en el tiempo se producen cambios que van a afectar a todo el sistema nociceptivo, tanto en la periferia, como en la médula espinal o el cerebro. Estos cambios se conocen con el nombre de sensibilización que puede ser periférica o central, dependiendo de la zona afectada, y son los responsables del proceso de cronificación del dolor.

5.2.1 Sensibilización Periférica

La presencia sostenida de un daño provoca la activación del sistema inmune. Este sistema de defensa está formado por células (sustancia P, CGRP, NKA) que permean de los vasos y promueven la liberación de las citoquinas. Estas favorecen la inflamación y la transmisión de la señal nociceptiva porque se unen a receptores específicos que están ubicados en la membrana del nociceptor. Además, estas sustancias van a estimular a otros nociceptores próximos amplificando la señal nociceptiva. La zona dañada se puede extender con el tiempo y así se amplifica el campo del dolor, fenómeno llamado hiperalgesia.

5.2.2 Sensibilización Central

Al mismo tiempo, en esta situación de daño sostenido en el tiempo a la médula espinal va a llegar más información proveniente de la periferia. Esto provoca una liberación masiva de neurotransmisores, glutamato y sustancia P, que se unen a sus receptores específicos en la neurona espinal, lo que va a producir un aumento en la cantidad de información que se transmite desde la médula. Además, esta liberación de neurotransmisores provoca cambios importantes en las neuronas espinales. Estas comienzan a liberar sustancias como el ácido nítrico que provoca respuestas proinflamatorias y pronociceptivas. La consecuencia de estos cambios a nivel espinal es una amplificación de la señal nociceptiva.

En la médula espinal, además de las neuronas, existen otras células que participan en estos eventos, llamadas células gliales (fundamentalmente astrocitos y

células de la microglía). Las células gliales son el equivalente en el sistema nervioso al sistema inmune en la periferia. Son células encargadas de defender al organismo de las agresiones y responden a ese exceso de información nociceptiva de la misma manera que en la periferia, liberando sustancias proinflamatorias. Estas sustancias van a crear un proceso de inflamación en la médula espinal el cual va a amplificar la información que va a ascender al cerebro.

5.3 Sistemas neuromoduladores en la percepción del dolor

La modulación, es un proceso de regulación de los impulsos excitatorios a nivel sináptico. En el sistema nociceptivo la información se modula a nivel periférico, espinal y supraespinal. Esto quiere decir que a medida que el dolor viaja desde el área donde se produjo una lesión hasta el cerebro en donde finalmente se procesa y se manifiesta. Este impulso va pasando por diferentes puntos de relevo en donde mediante reacciones químicas la señal se puede ser inhibida o amplificada, de manera que la señal a los centros superiores va a llegar modificada. Este sistema de regulación endógena sirve para que el cerebro no se encuentre continuamente estimulado con impulsos nociceptivos y permita elaborar una respuesta para mitigar la causa primaria que generó esta lesión, o se amplifique la señal, para alertar que organismo se encuentra frente a una situación de extremo riesgo.

La amplificación e inhibición del estímulo nociceptivo va a tener lugar a nivel periférico y central.

A nivel periférico, cuando se produce una lesión en el organismo y existe un daño tisular se comienzan a liberar H^+ y ATP y se desencadena el proceso inflamatorio correspondiente, produciendo bradisinina que va a estimular a los leucocitos. Los leucocitos producen citocinas, prostaglandinas e histamina. Las prostaglandinas, el H^+ y el ATP estimulan las terminaciones nerviosas y estas comienzan a producir sustancia P. Este neurotransmisor continuará estimulando la producción de histamina generando un circuito, además estimula la extravasación de plasma aumentando la inflamación. A su vez, estimula el reflejo axónico que activa ramas laterales que no están bajo un daño directo, pero al ser estimuladas desencadenan impulsos dolorosos. Este proceso se conoce como hiperalgesia primaria.

A nivel espinal, también se produce la hiperalgesia secundaria, donde frente a estímulos intensos, se va a liberar glutamato y sustancia P en grandes proporciones, a nivel de las fibras A Delta, las fibras C y las neuronas espinotalámicas. Además, podemos encontrar otras sustancias como el NGF, el cual aumenta la percepción del dolor por colaborar en la activación del sistema simpático; o la proteína C-Fox, íntimamente vinculada con la alodinia. A su vez, el organismo tiene la capacidad de producir una disminución de la propagación del estímulo nociceptivo.

Anatómicamente, el estímulo doloroso se transmite por las fibras C a la médula espinal, mientras que el tacto se transmite por las fibras AB. Ambas realizan sinapsis con la interneurona para luego seguir propagando el impulso hasta el cerebro. Las fibras AB llegan antes que las fibras C por su alto nivel de conducción e interfieren con el impulso del dolor (efecto compuerta), por lo que solo se propaga el impulso de tacto.

Así mismo, cuando el estímulo nocivo sube por la médula espinal a través de los fascículos espinotalámicos hasta el tálamo, la información nociceptiva se modula a nivel del bulbo, precisamente en el Núcleo Magno del Rafe, y en el mesencéfalo en la sustancia gris periacueductal (SGPA). Al estimular estas dos estructuras se activa una vía descendente de inhibición o excitación para el dolor, produciendo analgesia endógena.

Los neurotransmisores que van a encontrarse vinculados a estas reacciones son: los opiáceos (endorfinas, encefalinas, dinorfinas), la dopamina, la norepinefrina, la serotonina (Hall & Guyton, 2011; Argente & Álvarez (2013); Harrison y col. (2016). Boron & Boulpaep (2017))

5.4 Sistema endocannabinoide: fundamentos anatomo-fisiológicos

5.4.1 Endocannabinoides: definición, síntesis, función y degradación

Los endocannabinoides son ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga derivados de los fosfolípidos de membrana, específicamente del ácido araquidónico. Estos no se almacenan en vesículas, sino que se sintetizan según la demanda y se

liberan inmediatamente en la hendidura sináptica en respuesta a un estímulo. Los dos endocannabinoides principales son la araquidonoiletanolamida o Anandamida (AEA) y el 2-araquidonilglicerol (2-AG).

La palabra anandamida proveniente del idioma sánscrito “Ananda” que es el término que define felicidad o éxtasis, fue denominada de esta forma por sus efectos en el organismo. Esta molécula es sintetizada en la membrana celular de la célula estimulada y se libera hacia la hendidura sináptica donde se une a los receptores cannabinoides. Su acción es mediada por receptores cannabinoides CB1 y CB2. Se ha demostrado la importancia que tiene este compuesto en el desarrollo humano porque participa en el control del movimiento, memoria, emociones, regulación del sueño, temperatura corporal, modulación del dolor, respuesta de coagulación y respuesta inmune.

Se sabe también que la anandamida produce los mismos efectos que los cannabinoides de origen vegetal: activa funciones cerebrales ligadas a la percepción, el aprendizaje, la memoria, el estado de ánimo, el movimiento y la secreción de hormonas. Luego de activar los receptores cannabinoides la AEA se transporta de la hendidura sináptica al interior de la célula mediante difusión pasiva o mediante un transportador selectivo que se puede inhibir de forma selectiva por diferentes compuestos. En la actualidad se postula que la anandamida difunde de forma pasiva a través de la membrana y se almacena en el citoplasma unida a la proteína ligante de ácidos grasos (FABP) y se transporta a la mitocondria donde se encuentra la enzima que la metaboliza (Amida hidrolasa de ácidos grasos, FAAH).

El endocannabinoide más abundante en el cerebro es el 2-AG. Se encuentran altos niveles de 2-AG en el cerebro con una concentración aproximada de 200 veces superior que la AEA. El 2-AG se genera a partir de fosfolípidos de la membrana plasmática y su recaptación tiene lugar mediante mecanismos similares a los utilizados para la Anandamida. La degradación del 2-AG se debe principalmente a la acción del monoacilglicerol lipasa (MAGL). Este ligando tiene afinidad por los receptores CB1 y CB2 y es el endocannabinoide con más propiedades antiinflamatorias y analgésicas.

Tanto la AEA como el 2-AG tienen afinidad con los receptores cannabinoides ligados a glicoproteínas y vaniloides (Fontelles & García, 2013).

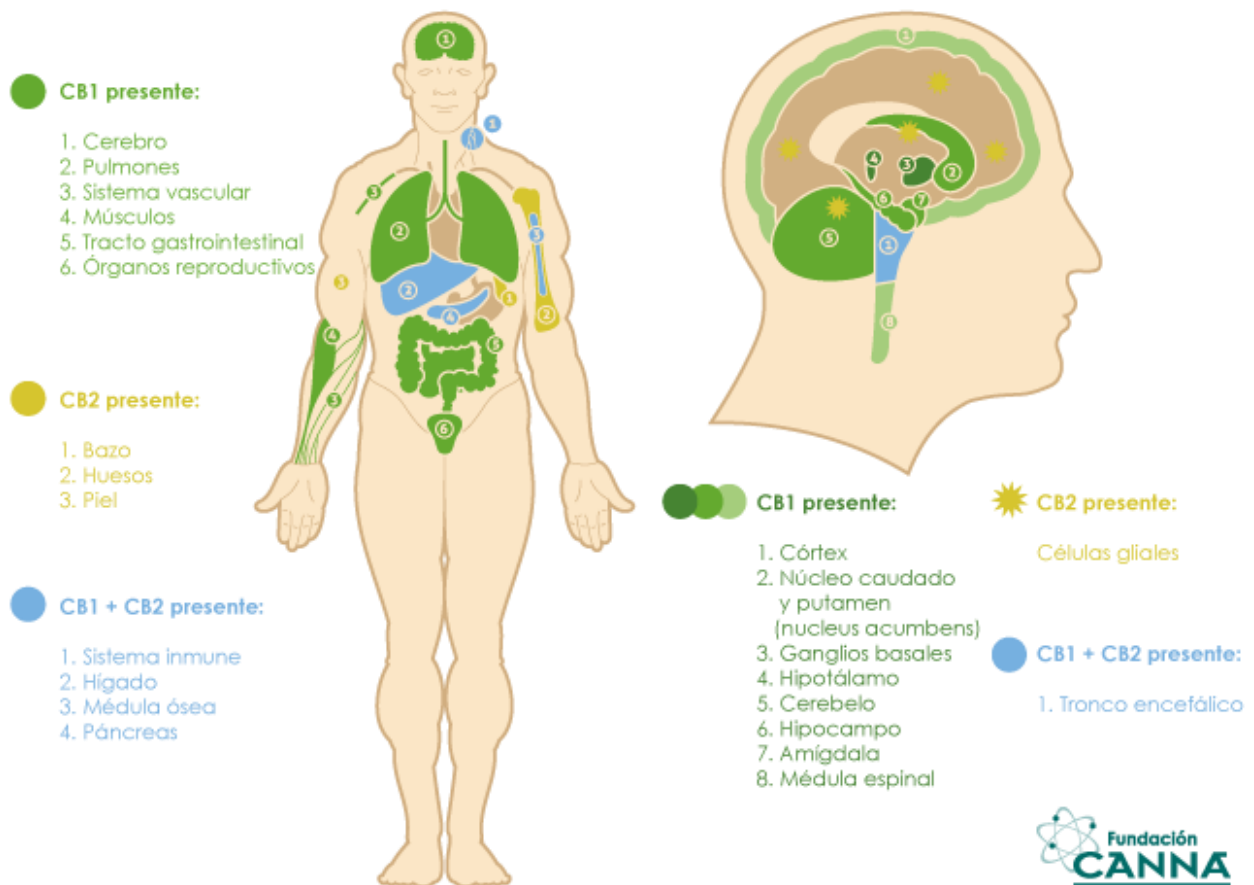
5.4.2 Receptores cannabinoides

Los receptores más investigados ya descritos del SEC son el CB1 y el CB2, pero recientemente se ha descubierto que existen receptores vaniloides y receptores acoplados a glicoproteínas que pertenecen a este sistema. Todos estos receptores son proteínas transmembranas capaces de transmitir una señal extracelular al interior de la célula.

Los receptores CB1 se encuentran en mayor proporción en el cerebro, expresándose de forma elevada en el hipocampo, los ganglios basales, el córtex y el cerebelo, y en menor medida en amígdalas, hipotálamo, núcleo accumbens, el tálamo, la materia gris peripeduncular y la médula espinal, así como en otras zonas del cerebro, principalmente en el telencéfalo y el diencefalo.

Se han localizado receptores CB1 en varios órganos periféricos, en los adipocitos, el hígado, los pulmones, la musculatura lisa, el tracto gastrointestinal, las células pancreáticas β , el endotelio vascular, los órganos reproductivos, el sistema inmunológico, los nervios periféricos sensoriales y en los nervios simpáticos. Estos receptores son importantes dado que su activación por cannabinoides puede disminuir la liberación del glutamato o del GABA. Específicamente estos neurotransmisores juegan un papel importante para todas las reacciones neuroquímicas del cerebro. El glutamato excita el SNC y el GABA lo atenúa, por lo tanto, cuando el glutamato está alto el GABA está bajo y viceversa. Esto solo es posible, debido a esta interacción de cannabinoides y sus receptores específicos.

Los receptores CB2 se han localizado en mayor medida en la periferia y en las células del sistema inmunitario (macrófagos, neutrófilos, monocitos, linfocitos B, linfocitos T y células microgliales). Recientemente se ha demostrado también la presencia del receptor CB2 en las fibras nerviosas de la piel y en los queratinocitos, en las células óseas como los osteoblastos, los osteocitos y los osteoclastos, en las células hepáticas y en las secretoras de somatostatina del páncreas. La presencia de receptores CB2 también se ha demostrado en el sistema nervioso central, en los astrocitos, en las células microgliales y en las neuronas del tallo cerebral (Fig.2)



(Figura 2) Disposición de los receptores cannabinoides en el cuerpo.

Fuente: <https://www.fundacion-canna.es/sistema-endocannabinoide>

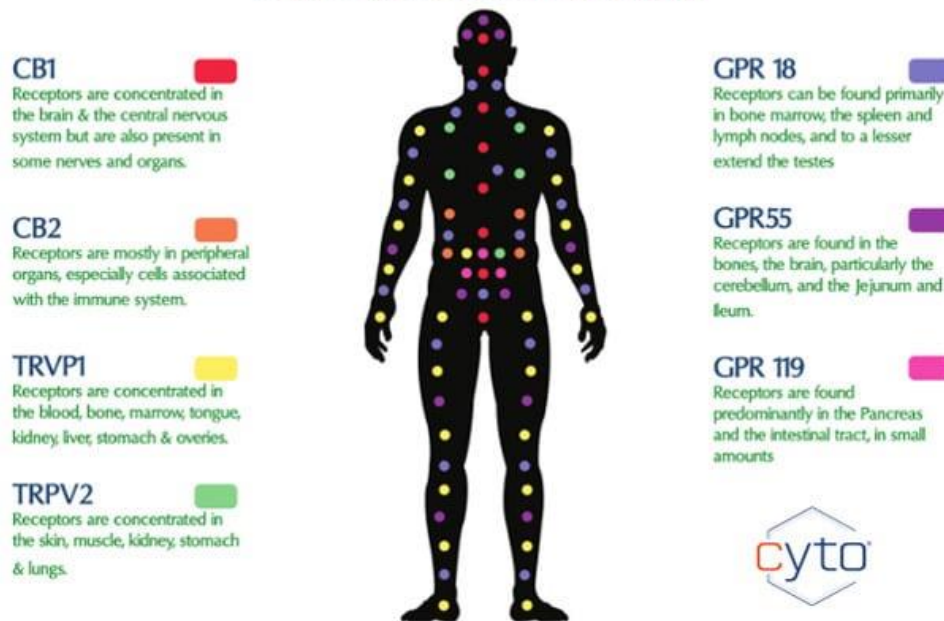
Los receptores CB2 están vinculados en la supresión del sistema inmunológico, en la inducción de la apoptosis y en la inducción de la migración celular.

Como ya fue mencionado los receptores CB1 y CB2 son los más estudiados, pero existen otros receptores encargados de mediar funciones competentes al SEC en otras estructuras y órganos.

Los receptores TRPV1 y TRPV2 son receptores vaniloides encontrados en las células de la sangre, en los huesos, en la médula espinal, en la piel, en los músculos y en los riñones. Los receptores GPR18, GPR55 y GPR119 están acoplados a glicoproteínas. Los GPR18 están localizados en la médula, en el bazo, en los testículos, el GPR55 se encuentra en el cerebro y en el cerebelo, mientras que el GPR119 se encuentra predominantemente en el páncreas y en el tracto intestinal (Fontelles & García, 2013). (Fig. 3)

THE ENDOCANNABINOID SYSTEM

HUMAN CANNABINOID RECEPTORS



(Figura 3) Receptores cannabinoides y su distribución en el cuerpo humano

Fuente: <https://www.cryoeffect.com/a-simpleish-explanation-of-your-endorcannabinoid-system/>

5.4.3. Mecanismo de actuación del Sistema Endocannabinoide

Los neurotransmisores GABA, glutamato, acetilcolina, dopamina, histamina, serotonina, norepinefrina, prostaglandinas y péptidos opioides son sustancias vinculadas a la fisiopatología del dolor crónico, involucrando de esta manera al SEC en los efectos analgésicos frente a su activación. Además, este sistema es extremadamente importante para mantener funciones básicas como el ciclo del sueño y vigilia, la regulación del apetito, la acción del sistema inmunológico, la homeostasis, el aprendizaje, la memoria, la emoción, el comportamiento adictivo, la neuroprotección y el dolor, previamente mencionado en la página 24 (apartado 5.4).

En la descripción de la fisiopatología del dolor crónico se destaca la capacidad del cuerpo humano de modular la información proveniente del exterior a través de los sentidos, interpretarla en el cerebro, y elaborar una respuesta, permitiendo así una interacción y la protección íntegra del organismo. El órgano principal encargado de mantener y controlar las funciones de los distintos órganos,

así como del procesamiento de los estímulos externos, es el cerebro, a través de la sinapsis como medio de comunicación.

Durante la transmisión de los impulsos nerviosos, la neurona presináptica libera neurotransmisores que van a estimular los receptores de la neurona postsináptica, produciendo su despolarización y consecuentemente la propagación del impulso nervioso. El SEC actúa regulando este proceso a través de la liberación de endocannabinoides desde la neurona postsináptica hacia la neurona presináptica. A nivel intercelular, ocurre la inhibición de la entrada de iones Ca^{2+} y la facilitación de la salida de iones K^+ , repolarizando la neurona y cesando la liberación de neurotransmisores y por ende, la comunicación celular (Guzmán & Galve-Roperh, 2009; Fontelles & García, 2013)

5.5 Bases fisiológicas: ubicación del sistema endocannabinoide en la vía del dolor

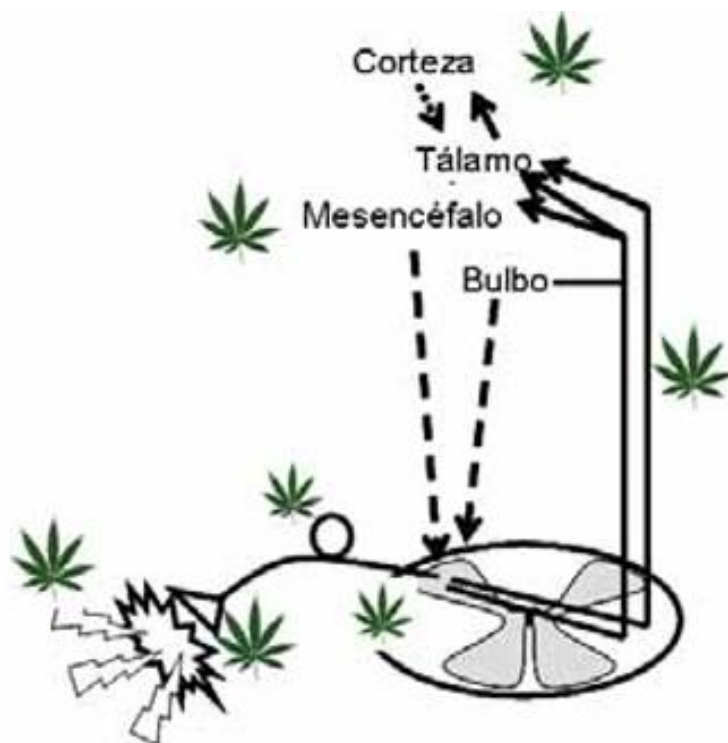
Tanto los receptores cannabinoides, ligandos endocannabinoides y moléculas de degradación están presentes a lo largo de las vías de procesamiento del dolor, lo que sugiere su función moduladora en la nocicepción. Estas estructuras, que componen el SEC, pueden detectarse en la periferia, a nivel de la médula espinal y de las regiones nociceptivas del cerebro.

Previamente se describió la presencia de receptores CB1 y CB2 en el SNC y SNP, hallazgo que va a ser relevante para comprender el accionar de estas estructuras en el sistema nociceptivo.

La activación de los receptores citados arriba, inhibe la activación del adenilato ciclasa, la entrada de calcio al interior celular y favorecen la salida de potasio (Pertwee, 1997). Como consecuencia disminuyen la excitabilidad de la membrana y la actividad neuronal, por lo tanto, el resultado final es la reducción de la liberación de neurotransmisores. Además, la transmisión del estímulo doloroso es directamente dependiente de la liberación de diferentes mediadores tanto en tejidos periféricos, donde se liberan sustancias proinflamatorias y proalgésicas en respuesta a estímulos nocivos, como en el SNC donde la transmisión del estímulo

doloroso depende, inicialmente, de la liberación de glutamato en la asta posterior de la médula espinal.

En la vía por la que se transmite el impulso nociceptivo, también están implicados otros neurotransmisores o mediadores como la Sustancia P, el ATP y diferentes interleuquinas, entre otros. Estas sustancias, que son liberadas por neuronas y células gliales, mantienen y potencian la transmisión dolorosa, son responsables de la cronificación del dolor y juegan un papel fundamental en el desarrollo de los dolores neuropáticos.



(Figura 3) Vías de transmisión de la señal dolorosa y localización de receptores cannabinoides.

Fuente: <http://193.147.134.18/bitstream/11000/8008/1/Alvaro%20Laborie%20TFG%20final%202101.pdf>

5.6 Bases fisiológicas: mecanismos de acción periféricos del sistema endocannabinoide. Investigaciones en animales.

La expresión del SEC en el sistema nociceptivo a nivel periférico juega un papel importante en la antinocicepción mediada por los receptores cannabinoides. Esto fue demostrado por Agarwal y col. (2007) donde se evidenció una eficacia reducida de los cannabinoides administrados de manera local y sistémicamente después de la eliminación selectiva de los receptores CB1 a nivel periférico en ratas. La evidencia indica que los receptores cannabinoides tanto neuronales como no neuronales contribuyen a los efectos antinociceptivos del SEC a nivel periférico. La contribución de éstos y los ligandos endógenos AEA y 2-AG han reducido parcialmente el dolor mediante el uso de inhibidores de enzimas específicas y antagonistas de receptores.

Calignano y col. (1998) administraron una sustancia inflamatoria en la pata trasera de ratas lo que derivó en una respuesta inflamatoria y nociceptiva. Se administró AEA de manera periférica y en este experimento redujo temporalmente el comportamiento nociceptivo debido a la estimulación de los receptores CB1. Por otra parte, en un estudio realizado por Beaulieu y col. (2000) se realizó un bloqueo de los receptores CB1 y CB2 antes de la administración de formalina y aumentó la respuesta nociceptiva lo que sugiere un papel intrínseco del SEC en el dolor inflamatorio. De manera similar, la administración intraplantar de 2-AG en ratas, realizado por Guindon y col. (2007) bloqueó la segunda fase del dolor provocado por la formalina, observando que este efecto estaría mediado a través de un receptor CB2.

La evidencia indica que, tanto los receptores de cannabinoides neuronales como no neuronales, y la coparticipación de sus ligandos, contribuyen a los efectos antinociceptivos a nivel periférico.

La AEA y el 2-AG administrados de forma exógena se metabolizan rápidamente por FAAH y MAGL, respectivamente. Por lo tanto, otros estudios se han centrado en el uso de inhibidores de FAAH y MAGL para prolongar los efectos de las acciones endógenas del SEC. Estudios realizados por Jayamanne y col. (2006) y Russo y col. (2007) han demostrado que la inactivación sistémica de FAAH a través de inhibidores específicos causa una respuesta antinociceptiva en modelos de dolor agudo e inflamatorio.

Un inhibidor de la FAAH, restringido periféricamente que no puede cruzar la barrera hematoencefálica, bloqueó la hipersensibilidad inducida tanto por la inflamación como por la lesión del nervio periférico a través de un mecanismo mediado por receptores CB1, sin alterar los umbrales nociceptivos térmicos (Clapper y col., 2010). Estos datos refuerzan la hipótesis de que el SEC a nivel periférico aumenta en estados de dolor y que las acciones de los endocannabinoides en los receptores CB1 periféricos pueden reducir la transmisión de información nociceptiva. Por lo tanto, mejorar aún más la activación del SEC puede resultar una estrategia analgésica eficaz, aunque debe tenerse en cuenta que FAAH y MAGL no son las únicas enzimas que pueden degradar endocannabinoides (Ueda y col., 2010; Blankman y col., 2007).

5.7 Bases fisiológicas: mecanismos de acción espinales del sistema endocannabinoide. Investigaciones en animales.

Diversos estudios indican que la aplicación exógena de cannabinoides produce disminución de la nocicepción a nivel sináptico en la médula espinal (Starowicz y col., 2012; Welch y col., 1998). Adicionalmente, la administración intratecal de antagonistas del receptor CB1 produce hiperalgesia en modelos de ratones (Richardson y col., 1997) potenciando la descarga provocada por la nocicepción de neuronas de amplio rango dinámico en la asta dorsal de la médula espinal (Chapman, 1999).

Así mismo, Alkaitis y col. (2010) demostraron que, a través de una intervención quirúrgica para la resolución aguda del dolor en ratas, los niveles espinales de AEA se reducían en parámetros de tiempo tempranos coincidiendo con la disminución de la hipersensibilidad, por lo que estos niveles de AEA descendían a la línea de base a medida que disminuye el comportamiento nociceptivo. En comparación, los niveles de 2-AG se vieron incrementados en puntos temporales que coincidieron con la activación de las células gliales y la regulación positiva de los receptores CB2.

De acuerdo con un estudio realizado por Petrosino y col. (2007), los niveles espinales de AEA se hallaron significativamente elevados en puntos de tiempo tempranos en los modelos de dolor neuropático en ratones.

Woodhams y col. (2012) aplicaron de forma intratecal un inhibidor selectivo de MAGL que produjo una reducción en la neurotransmisión nociceptiva en ratas dependiente de la dosis. Este efecto se revirtió en presencia del antagonista selectivo de CB1, sugiriendo la participación de esta vía en la neurotransmisión nociceptiva.

Lim y col., (2003) hallaron que la expresión de los receptores CB1 se encontraba elevada en la médula espinal de ratas neuropáticas a partir de los 4 días posteriores a la lesión y que los niveles continuaban aumentando hasta el día 14. Estos resultados fueron coincidentes con el hallazgo de Zhang y col. (2003) donde demostraron que la regulación positiva del receptor CB2 también se ve iniciándose el día 4 posterior al inicio del ensayo.

Por otro lado, la eliminación genética de los receptores CB2 dio como resultado una mayor expresión de las células de la microglía y astrocitos en la asta espinal contralateral posteriormente a una lesión nerviosa, acompañada de una profunda alodinia mecánica y térmica contralateral, en el estudio realizado por Racz y col. (2008). Siguiendo esta línea de pensamiento, Alkaitis y col. (2010), comprobaron que la sobreexpresión de los receptores CB2 favorece el pronóstico contra la alodinia térmica y mecánica inducida por lesiones nerviosas y previno la activación de las células gliales en la médula espinal.

5.8 Bases fisiológicas: mecanismos de acción supraespinales del sistema endocannabinoide. Investigaciones en animales.

Con respecto a las áreas supraespinales de acción antinociceptiva de los cannabinoides estas se identificaron por primera vez en ratas a través de inyecciones de ligandos del receptor CB1 en las regiones asociadas al dolor. El estudio de Martin y col. (1995) incluyó la médula rostroventral, el núcleo del rafe dorsal, la sustancia gris periacueductal y la amígdala. Los agonistas del receptor CB1 se administraron previamente a las pruebas de nocicepción.

Posteriormente, Walker y col. en 1999 revelaron el papel de los ligandos endógenos al demostrar la antinocicepción mediada por AEA. Mientras que Rea y

col. (2007) demostraron la antinocicepción mediada por receptores CB1 posterior a la estimulación eléctrica de regiones o de la administración periférica de formalina.

El SEC es plástico dado que se observan cambios en los niveles de expresión de los receptores, cambios en las concentraciones de ligandos y actividad enzimática catabólica y sintética que ocurren en estados de dolor (Rani Sagar y col., 2012). Se han observado niveles elevados de endocannabinoides en la sustancia gris periacueductal y el núcleo del rafe dorsal a los 3 y 7 días en modelos con dolor neuropático (Petrosino y col., 2007). Curiosamente, Sim-Selley (2003) han descrito una desensibilización de los receptores CB1 en una región cerebral cortical relacionada con el dolor frente a los 10 días de exposición. Frente a este evento, se dedujo que cuando el comportamiento nociceptivo es máximo, se produce una desensibilización del receptor CB1 por la exposición crónica a ligandos en el cerebro.

5.9 Bases fisiológicas: mecanismos de acción supraespinales del sistema endocannabinoide. Investigaciones en humanos.

El SEC a nivel supraespinal también puede modular los aspectos afectivos y emocionales del dolor, que están mediados por las regiones cerebrales frontal y límbica, y pueden separarse de los aspectos somatosensoriales. Un estudio relevante realizado por Lee y col. (2013) con neuroimágenes sobre los efectos analgésicos del THC en el dolor cutáneo provocado por la capsaicina en sujetos humanos, reveló que en promedio el THC reduce la sensación de malestar que se relaciona con el dolor, pero no exactamente con la disminución de su intensidad o la hiperalgesia. El efecto analgésico específico sobre la hiperalgesia se confirmó por la disminución de la actividad en la corteza cingulada media anterior, y su efecto en sistema límbico. El THC también disminuyó la conectividad funcional entre la amígdala y las áreas sensoriomotoras primarias durante el estado de dolor continuo. De esta manera, la reducción en la conectividad funcional sensorial-límbica se correlacionó positivamente con la diferencia en los efectos de las drogas sobre el malestar y la intensidad del dolor continuo. Los mecanismos periféricos por sí solos no pueden explicar los efectos disociativos del THC sobre el dolor observado. En

cambio, los datos revelan que la actividad de la amígdala contribuye a la respuesta interindividual a la analgesia cannabinoide.

No se hallaron evidencias científicas, hasta la presente fecha de este trabajo que demuestren si la activación endógena del SEC puede imitar estos efectos.

5.10 Fisiología del ejercicio y SEC: hallazgos en humanos.

El descubrimiento de este sistema y los beneficios hallados ante su activación impulsaron a diversos autores a dirigir investigaciones para identificar el mecanismo que impulsa su funcionamiento. La evidencia se inclina, entre otras modalidades, a el estrés generado ante el ejercicio, precisamente, ante el trabajo sobre las capacidades físicas.

Heyman y cols. (2012) realizaron una prueba de ejercicio máximo incremental hasta el agotamiento en una bicicleta ergométrica para determinar la producción de potencia máxima en 11 jóvenes ciclistas masculinos bien entrenados. El estudio arrojó evidencia de que el ejercicio intenso induce un gran aumento en la circulación de los niveles de AEA que persiste durante la recuperación. Con respecto a sus efectos en el organismo, esta investigación demostró que el ejercicio podría ser uno de los factores involucrados en el aumento de BDNF (Factor Neurotrófico derivado del cerebro) periférico inducido por el ejercicio, un factor que promueve efectos antidepressivos del ejercicio, sin mencionar si presenta repercusión de algún tipo en el sistema nociceptivo.

Feuerecker y col. (2012) estudiaron entrenamientos en altitud y su respuesta del organismo al estrés. En esta investigación, participaron 12 voluntarios sanos entrenados, y se les designó tres protocolos de ejercicios diferentes. Posteriormente se midió la concentración de endocannabinoides en cada grupo. El Protocolo A (ejercicio físico a menor altura) implicó una caminata extenuante por debajo de los 2.100 m; mientras que el Protocolo B (ejercicio físico por ascenso activo a gran altura) implicó una caminata hasta los 3.196 m. El protocolo C (ascenso pasivo) incluía un ascenso en helicóptero a 3.196 m. Los resultados evidenciaron que las concentraciones de AEA en sangre aumentaron significativamente en el Protocolo A y el B desde el inicio de la actividad y persistieron después del ejercicio. Los niveles

de Anandamida en el Protocolo C permanecieron estables. Esta evidencia demostró que el SEC se activa con el ejercicio extenuante. Sin embargo, la investigación no arrojó evidencia sobre si estas concentraciones de AEA participaban de la interrupción de la señalización del dolor.

Por otro lado, Dietrich y McDaniel (2004) compararon la sensación del comportamiento reportados por los corredores de larga distancia con las características que presenta la activación del SEC y cómo éste se manifiesta en el cuerpo. Se evidenció estados de sedación, ansiolisis, sensación de bienestar, capacidad de atención reducida, y dificultad en la estimación del tiempo.

Por su parte, Sparling y cols. (2003) realizaron un estudio en una muestra comprendida por 24 hombres, con una edad promedio de 24 años, que se ofrecieron para participar voluntariamente. Se les pidió realizar un entrenamiento de 30 minutos de duración, en la modalidad de carrera o ciclismo, 4 veces por semana durante 6 meses. En el estudio se midió la concentración de endocannabinoides previo al ejercicio y después de éste. Los resultados revelaron un aumento de los niveles de AEA en todos los participantes posterior al ejercicio.

5.11 Fisiología del ejercicio y SEC: hallazgo en animales.

Por otra parte, Galdino (2014) demostró, en una investigación realizada en ratas, que una sola sesión de ejercicio aeróbico de resistencia a la intensidad moderada produce antinocicepción. El autor del estudio sugiere que el efecto estaría mediado por endocannabinoides que activarían los receptores CB1 y CB2 a nivel periférico, medular y supramedular. Además, mediante el uso de inmunofluorescencia se demostró que el ejercicio produce un aumento de la expresión de los receptores CB1 en las neuronas activadas dentro de las regiones sustancia gris periacueductal dorsolateral y ventrolateral. Esta área es importante en el control descendente del dolor y en la acción antinociceptiva de los agonistas cannabinoides.

6. *CAPÍTULO II*

6. 1 La kinesiología, el ejercicio, el dolor crónico y el SEC

Existen muchos profesionales relacionados e involucrados en el campo de la actividad física y el ejercicio. Por un lado, el personal sanitario comprendido por kinesiólogos, médicos, psicólogos; y por otro el personal no sanitario, como profesores en educación física y licenciados en educación física. Es un ámbito que precisa de interdisciplinariedad, pero la relación de la kinesiología con el ejercicio físico es indiscutible (Pons, A. A. y cols. 2006).

Según la OMS (1968) la fisioterapia es el arte y la ciencia del tratamiento por medio del ejercicio terapéutico, calor, frío, luz, agua, masaje y electricidad; por lo que hace mención expresa a la utilización del ejercicio físico como herramienta terapéutica. Así mismo, la definición de la Asociación Española de Fisioterapeutas de 1999 incluye la utilización de los diversos medios físicos, no sólo para curar, sino también para prevenir y para mantener un nivel adecuado de salud.

Si se analiza el plan de estudios de la Licenciatura en Kinesiología y Fisiatría de la Universidad Nacional de Río Negro, en los alcances profesionales obtenidos por el egresado, se puede observar que este, va a estar habilitado para:

- Evaluar, diagnosticar y planificar, desde el punto de vista kinefisiatríco, el modo de aplicar y ejecutar, en toda la extensión del cuerpo humano, masajes, vibración, percusión, técnicas kinésicas para movilización de tejidos, movilizaciones y manipulaciones osteomioarticulares, técnicas manuales y de relajación, tracción, reeducación motriz y psicomotriz, atención temprana, ejercicios terapéuticos y cualquier otro tipo de movimiento metodizado, manual o instrumental, sumado a la aplicación de agentes físicos artificiales y naturales con finalidad terapéutica, en la atención de pacientes a domicilio y/o con internación domiciliaria y en cualquier otro ámbito de desempeño profesional;

- Desarrollar actividades fisiokinésicas, mediante evaluación prevención y tratamiento de la capacidad física y funcional de las personas, en consultorio particular, instituciones de salud, desarrollo social, trabajo, justicia y educación, públicas y/o privadas;

- Elaborar y ejecutar políticas, programas y planes relacionados con la evacuación, prevención y tratamiento de la capacidad física y funcional de las

personas, en instituciones de salud, desarrollo social, trabajo, justicia y educación, públicas y/o privadas;

- Elaborar y ejecutar políticas, programas y planes relacionados con la evaluación, prevención y tratamiento de la capacidad física y funcional de las personas, en instituciones de salud, desarrollo social, trabajo, justicia y educación, públicas o privadas.”

Cómo es posible observar, existen varios puntos de inserción del profesional de kinesiología utilizando el movimiento / actividad física (por medio de numerosas metodologías) con función de sanar enfermedades diversas así como producir la sensación de bienestar en un paciente. De este modo, el kinesiólogo se encuentra vinculado directamente con la posibilidad de utilizar el ejercicio físico como una propuesta efectiva y altamente recomendada para el tratamiento del dolor crónico, según instituciones de fuerte renombre como el CDC, el ACSM y la AHA.

En esta tesis se describen algunas investigaciones en donde se propuso evaluar el ejercicio y su efectividad en pacientes con dolor crónico, así como también estudios que vinculan la práctica de ejercicio y la presencia activa del SEC.

Cantero-Braojos y col. (2019) realizaron un estudio en 40 mujeres mayores de 18 años con diagnóstico de fibromialgia en donde se programó una intervención de manera grupal desde un enfoque sensoriomotriz. Los ejercicios que involucran la movilidad y la flexibilidad con el objetivo de reducir la intensidad del dolor crónico. Estas mujeres reportaron una reducción significativa del dolor y una mejora de los síntomas psicológicos, lo que influyó en una mejor calidad de vida.

Por su parte, Tomas-Carus y col. (2008) realizaron una investigación a 30 mujeres con el mismo diagnóstico del estudio anterior, fibromialgia, en donde se dividió a la muestra de forma aleatoria en dos grupos, uno activo y otro inactivo. El grupo activo recibió una terapia supervisada de ejercicios en piscina 3 veces por semana durante 8 meses, en donde se trabajó la movilidad, la resistencia y la fuerza. Por su parte, el grupo inactivo no participó de los ejercicios. Los resultados obtenidos fueron de una mejora significativa de los pacientes que se encontraban en el grupo que realizó la terapia de ejercicios en comparación con el grupo de control en términos de función física (20 %), dolor (8 %), rigidez (53 %), ansiedad (41 %), depresión (27 %).

Schachter y cols. (2003) también realizaron una investigación en pacientes con fibromialgia. En este caso participaron 150 mujeres y se las dividió de forma aleatoria en 3 grupos. En el grupo denominado LBE participaron 51 mujeres y se entrenó usando una sesión larga de ejercicio al día. En el grupo denominado SBE, comprendido por 56 mujeres, entrenó usando sesiones cortas de ejercicio, dos veces al día. Finalmente, el grupo NE, de 36 mujeres, no realizó ejercicio. El programa de ejercicios fue progresivo, tuvo una duración de 16 semanas, con una duración total de 10 a 30 minutos de duración por sesión y estipulado de 3 a 5 veces por semana. Estos ejercicios se enfocan en la movilidad, la fuerza, la resistencia y la flexibilidad. Los resultados obtenidos evidenciaron una mejora significativa en el dolor y en el bienestar psicológico en los grupos activos con respecto al grupo inactivo. Además, se evidenció una mejora en la función física.

En el caso del estudio realizado por Terrier y cols. (2019) en 272 pacientes con dolor crónico músculo esquelético, en extremidades inferiores, superiores y columna vertebral, fueron adheridos a un plan de ejercicios que involucra el entrenamiento de la movilidad y la resistencia, en caminatas de intensidad moderada. Los resultados obtenidos en estos pacientes fueron menor intensidad de dolor y mayor grado de bienestar físico y mayor motivación para practicar ejercicio físico.

La hipoalgesia causada por el ejercicio es un proceso que ha sido ampliamente estudiado en la literatura y cuyos resultados aún no son totalmente concluyentes (Geneen et al., 2017). En esta tesis se han expuesto los trabajos más destacados realizados en animales y humanos que intentan explicar la relación entre el ejercicio físico, la activación del SEC y la disminución del dolor crónico.

La reducción del dolor causada por el ejercicio es poco conocida y se caracteriza por un aumento en el umbral del dolor y la tolerancia, además de una disminución de la intensidad del dolor durante y después del ejercicio (Koltyn et al., 2014). La hipótesis más aceptada para la hipoalgesia causada por el ejercicio sostiene que los sistemas opioides centrales se activan por un incremento de los impulsos nerviosos de las fibras aferentes mecanosensibles A-delta y IV (C) que surgen de los músculos secundarios a la contracción rítmica del músculo (Thorén et al., 1990; Koltyn et al., 2014). El ejercicio en el dolor crónico también ha mostrado

un aumento en las concentraciones de betaendorfina en sangre (Thorén et al., 1990).

Otro mecanismo propuesto para hipoalgesia causada por el ejercicio son el sistema endocannabinoide (Dietrich y McDaniel, 2004). El ejercicio en el dolor crónico aumenta las concentraciones plasmáticas de endocannabinoides que contribuyen al control de la transmisión del dolor como se ha venido sosteniendo en el desarrollo de la presente tesis con los trabajos presentados.

Koltyn y colaboradores (2014) sugieren la participación de un mecanismo no opioide en la hipoalgesia causada por el ejercicio. El sistema endocannabinoide podría ser uno de los mediadores de estas respuestas ya que en todos los estudios analizados hasta el momento los pacientes refieren mejoras en la disminución del dolor crónico y calidad de vida. Además, se identificaron síntomas como el bienestar emocional, incremento positivo en el estado de ánimo, disminución en síntomas de ansiedad y depresión, lo que coincide con la evidencia anteriormente mencionada sobre los efectos que produce la activación de los receptores cannabinoides en el organismo.

7. Conclusiones

A través de una investigación profunda utilizando un gran número de evidencias científicas por medio de diversos artículos científicos con la temática propuesta al inicio de este trabajo, se observó que parece ser fuerte la posibilidad de utilizar la terapia kinesiológica (con ejercicios físicos controlados) para disminuir el dolor crónico de los pacientes. Esta disminución del dolor crónico y mejora en la calidad de vida parece estar relacionada con la activación del sistema endocannabinoide inducido por la actividad física controlada.

8. BIBLIOGRAFÍA:

Agarwal N, Pacher P, Tegeder I et al. (2007) Cannabinoids mediate analgesia largely via peripheral type 1 cannabinoid receptors in nociceptors. *Nat Neurosci* 10, 870–879.

Alcántara S , Hernández MA , Ortega E , Del Valle M. *Fundamentos de Fisioterapia* . Madrid: Síntesis ; 1995 .

Alkaitis MS, Solorzano C, Landry RP et al. (2010) Evidence for a role of endocannabinoids, astrocytes and p38 phosphorylation in the resolution of postoperative pain. *PLoS ONE* 5, e10891.

American College of Sports Medicine ACSM Position stand on exercise and physical activity for older adults. *Med Sport Exerc.* 2009

Argente, H. & Álvarez, M. E. (2013). *Semiología médica. Fisiopatología, semiotecnia y propedéutica: enseñanza basada en el paciente*. 2a ed. Buenos Aires: Médica Panamericana.

Beaulieu, P., Bisogno, T., Punwar, S., Farquhar-Smith, W. P., Ambrosino, G., Di Marzo, V., & Rice, A. S. (2000). Role of the endogenous cannabinoid system in the formalin test of persistent pain in the rat. *European journal of pharmacology*, 396(2-3), 85-92.

Blankman JL, Simon GM & Cravatt BF (2007) A comprehensive profile of brain enzymes that hydrolyze the endocannabinoid 2-arachidonoylglycerol. *Chem Biol* 14, 1347–1356.

Boron, W. F., & Boulpaep, E. L. (Eds.). (2017). *Fisiología médica*. Elsevier Health Sciences.

Calignano A, La Rana G, Giuffrida A et al. (1998) Control of pain initiation by endogenous cannabinoids. *Nature* 394, 277–281.

Camargo Lemos, D. M., Orozco Vargas, L. C., Hernández Sánchez, J., & Niño Cruz, G. I. (2009). Dolor de espalda crónico y actividad física en estudiantes universitarios de áreas de la salud. *Revista de la Sociedad Española del Dolor*, 16(8), 429-436.

CANNA, F. Pain and cannabis, evidence or experience? By Carlos Goicoechea.

Cantero-Braojos, M. Á., Cabrera-León, A., López-González, M. A., & Saúl, L. A. (2019). Intervención grupal desde un enfoque sensoriomotriz para reducir la intensidad del dolor crónico. *Atención Primaria*, 51(3), 162-171.

Cencioni MT, Chiurchiřaa , V, Catanzaro G et al. (2010) Anandamide suppresses proliferation and cytokine release from primary human T-lymphocytes mainly via CB2 receptors. *PLoS ONE* 5, e8688.

Chapman V (1999) The cannabinoid CB1 receptor antagonist, SR141716A, selectively facilitates nociceptive responses of dorsal horn neurons in the rat. *Br J Pharmacol* 127, 1765–1767.

Clapper JR, Moreno-Sanz G, Russo R et al. (2010) Anandamide suppresses pain initiation through a peripheral endocannabinoid mechanism. *Nat Neurosci* 13, 6.

Degenhardt BF, Darmani NA, Johnson JC, Towns LC, Rhodes DCJ, Trinh C, et al. Role of Osteopathic Manipulative Treatment in Altering Pain Biomarkers: A Pilot Study. *JAm Osteopath Assoc*. 1 de septiembre de 2007;107(9):387-400.

Dietrich A y McDaniel WF. Endocannabinoides y ejercicio. *Br J Sports Med* 2004; 38: 536–541

Dietrich, A., & McDaniel, W. F. (2004). Endocannabinoids and exercise. *British journal of sports medicine*, 38(5), 536-541.

Dr. García J. B. Federación Latinoamericana de Asociaciones para el Estudio del Dolor (FEDELAT) 2019.

Dueñas, M., Ojeda, B., Salazar, A., Mico, J. A., & Failde, I. (2016). A review of chronic pain impact on patients, their social environment and the health care system. *Journal of pain research*, 9, 457.

Feuerecker, M., Hauer, D., Toth, R., Demetz, F., Hölzl, J., Thiel, M., & Chouker, A. (2012). Effects of exercise stress on the endocannabinoid system in humans under field conditions. *European journal of applied physiology*, 112(7), 2777-2781.

Fine, P. G. (2011). Long-term consequences of chronic pain: mounting evidence for pain as a neurological disease and parallels with other chronic disease states. *Pain medicine*, 12(7), 996-1004.

Fontelles, M. M., & García, C. G. Potencial de los cannabinoides en el tratamiento del dolor. ACTUALIZACIÓN SOBRE EL POTENCIAL TERAPÉUTICO DE LOS CANNABINOIDES, 49.

Galdino, G., Romero, T. R., Silva, J. F. P., Aguiar, D. C., de Paula, A. M., Cruz, J. S., ... & Perez, A. C. (2014). The endocannabinoid system mediates aerobic exercise-induced antinociception in rats. *Neuropharmacology*, 77, 313-324.

Geneen LJ, Moore RA, Clarke C, Martin D, Colvin LA, Smith BH. Physical activity and exercise for chronic pain in adults: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Jan 14;1(1):CD011279.

Goldberg DS, McGee SJ. Pain as a global public health priority. *BMC Public Health* 2011;11:770.

González-Rendón, C., & Moreno-Monsiváis, M. G. (2007). Manejo del dolor crónico y limitación en las actividades de la vida diaria. *Revista de la Sociedad Española del Dolor*, 14(6), 422-427

Grotenhermen, F. (2006). Los cannabinoides y el sistema endocannabinoide. *Cannabinoids*, 1(1), 10-14.

Guindon J, Desroches J & Beaulieu P (2007) The antinociceptive effects of intraplantar injections of 2-arachidonoyl glycerol are mediated by cannabinoid CB2 receptors. *Br J Pharmacol* 150, 693–701.

Gulyas, A. I., Cravatt, B. F., Bracey, M. H., Dinh, T. P., Piomelli, D., Boscia, F., & Freund, T. F. (2004). Segregation of two endocannabinoid-hydrolyzing enzymes into pre-and postsynaptic compartments in the rat hippocampus, cerebellum and amygdala. *European journal of neuroscience*, 20(2), 441-458.

Guzmán, M., & Galve-Roperh, I. (2009). Endocannabinoides: un nuevo sistema de comunicación en el cerebro. *Monografías de la Real Academia Nacional de Farmacia*.

Hall, J. E., & Guyton, A. C. (2011). *Fisiología médica*. Guyton y Hall. 12o, 1003-1017.

Han KH, Lim S, Ryu J et al. (2009) CB1 and CB2 cannabinoid receptors differentially regulate the production of reactive oxygen species by macrophages. *Cardiovasc Res* 84, 378–386.

Hao M-X, Jiang L-S, Fang N-Y et al. (2010) The cannabinoid WIN55,212-2 protects against oxidized LDL-induced inflammatory response in murine macrophages. *J Lipid Res* 51, 2181–2190.

Harrison, T. R., Kasper, D. L., Hauser, S., Jameson, J. L., Fauci, A. S., Longo, D. L., & Loscalzo, J. (2016). *Harrison: principios de medicina interna*. V. 2. Capítulos 169 al 238.

Herkenham, M., Lynn, A. B., Johnson, M. R., Melvin, L. S., de Costa, B. R., & Rice, K. C. (1991). Characterization and localization of cannabinoid receptors in rat brain: a quantitative in vitro autoradiographic study. *Journal of Neuroscience*, 11(2), 563-583.

Heyman, E., Gamelin, F. X., Goekint, M., Piscitelli, F., Roelands, B., Leclair, E., ... & Meeusen, R. (2012). Intense exercise increases circulating endocannabinoid and BDNF levels in humans—possible implications for reward and depression. *Psychoneuroendocrinology*, 37(6), 844-851.

<http://www.iasp-pain.org/AM/Template.cfm?Section=Home&Template=/CM/ContentDisplay.cfm&ContentID=2908>

https://www.indec.gob.ar/ftp/cuadros/publicaciones/enfr_2018_resultados_definitivos.pdf

International Association for the Study of Pain. Unrelieved pain is a major global healthcare problem.

Jayamanne A, Greenwood R, Mitchell VA et al. (2006) Actions of the FAAH inhibitor URB597 in neuropathic and inflammatory chronic pain models. *Br J Pharmacol* 147, 281–288.

Koltyn KF, Brellenthin AG, Cook DB, Sehgal N, Hillard C. Mecanismos de hipoalgesia inducida por el ejercicio. *El diario del dolor*. 31 de diciembre de 2014; 15 (12): 1294-304.

Koltyn KF, Brellenthin AG, Cook DB, Sehgal N, Hillard C. Mecanismos de hipoalgesia inducida por el ejercicio. *El diario del dolor*. 31 de diciembre de 2014; 15 (12): 1294-304.

Landmark, T., Romundstad, P. R., Borchgrevink, P. C., Kaasa, S., & Dale, O. (2013). Longitudinal associations between exercise and pain in the general population-the HUNT pain study. *PLoS one*, 8(6), e65279.

Law, L. F., & Sluka, K. A. (2017). How does physical activity modulate pain?. *Pain*, 158(3), 369

Lee MC, Ploner M, Wiech K et al. (2013) Amygdala activity contributes to the dissociative effect of cannabis on pain perception. *Pain* 154, 124–134.

Lim G, Sung B, Ji RR et al. (2003) Upregulation of spinal cannabinoid-1-receptors following nerve injury enhances the effects of Win 55,212-2 on neuropathic pain behaviors in rats. *Pain* 105, 275–283.

Margarit, C. (2019). La nueva clasificación internacional de enfermedades (CIE-11) y el dolor crónico. Implicaciones prácticas. *Revista de la sociedad española del dolor*, 26(4), 209-210.

Martin WJ, Patrick SL, Coffin PO et al. (1995) An examination of the central sites of action of cannabinoid-induced antinociception in the rat. *Life Sci* 56, 2103–2109.

McPartland JM. Expression of the endocannabinoid system in fibroblasts and

Miranda J Neubert; Wendy Kincaid; Mary M Heinricher (2004). Nociceptive facilitating neurons in the rostral ventromedial medula. , 110(1-2), 0–165. doi:10.1016/j.pain.2004.03.017

Molteni R., Zheng J.Q., Gómez-Pinilla F., Twiss J.L. Voluntary exercise increases axonal regeneration from sensory neurons *Proc Natl Acad Sci U S A*, 101 (22) (2004), pp. 8473-8478

myofascial tissues. *J Bodyw Mov Ther*. 1 de abril de 2008;12(2):169-82.

Nava-Bringas, T. I., Roeniger-Desatnik, A., Arellano-Hernández, A., & Cruz-Medina, E. (2016). Adherencia al programa de ejercicios de estabilización lumbar en pacientes con dolor crónico de espalda baja. *Cirugía y Cirujanos*, 84(5), 384-391.

Palmeira, C. C. D. A., Ashmawi, H. A., & Posso, I. D. P. (2011). Sexo y percepción del dolor y analgesia. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, 61, 820-828.

Pate R.R., Pratt M., Blair S.N., et al. Physical activity and public health A recommendation from the Center for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine, 273 (5) (1995), pp. 402-407

Pertweey RG (1997). Pharmacology of cannabinoid CB1 and CB2 receptors. *Pharmacol Ther*; 74:129-80.

Petrosino S, Palazzo E, de Novellis V et al. (2007) Changes in spinal and supraspinal endocannabinoid levels in neuropathic rats. *Neuropharmacology* 52, 415–422.

Pons, A. A., Gómez, C. M., Bueso, P. M., & Lourido, B. P. (2006). Relevancia de la formación sobre ejercicio físico y deporte en los planes de estudio de fisioterapia. *Fisioterapia*, 28(6), 291-297.

Porth, C. (2006). *Fisiopatología: salud-enfermedad: un enfoque conceptual*. Editorial Médica Panamericana.

Racz I, Nadal X, Alferink J et al. (2008) Crucial role of CB(2) cannabinoid receptor in the regulation of central immune responses during neuropathic pain. *J Neurosci* 28, 12125–12135

Raja, S. N., Carr, D. B., Cohen, M., Finnerup, N. B., Flor, H., Gibson, S., Keefe, F. J., Mogil, J. S., Ringkamp, M., Sluka, K. A., Song, X. J., Stevens, B., Sullivan, M. D., Tutelman, P. R., Ushida, T., & Vader, K. (2020). The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*, 161(9), 1976–1982.

Rani Sagar D, Burston JJ, Woodhams SG et al. (2012) Dynamic changes to the endocannabinoid system in models of chronic pain. *Phil Trans R Soc Lond B Biol Sci* 367, 3300–3311.

Rasmussen, P., Brassard, P., Adser, H., Pedersen, M. V., Leick, L., Hart, E., ... & Pilegaard, H. (2009). Evidence for a release of brain-derived neurotrophic factor from the brain during exercise. *Experimental physiology*, 94(10), 1062-1069.

Rea K, Roche M & Finn DP (2007) Supraspinal modulation of pain by cannabinoids: the role of GABA and glutamate. *Br J Pharmacol* 152, 633–648.

Richardson JD, Aanonsen L & Hargreaves KM (1997) SR 141716A, acannabinoid receptor antagonist, produces hyperalgesia in untreated mice. *Eur J Pharmacol* 319, R3–R4.

Russo R, Loverme J, La Rana G et al. (2007) The fatty-acid amide hydrolase inhibitor URB597 (cyclohexyl carbamic acid 3'-carbamoil-biphenyl-3-yl ester) reduces neuropathic pain after oral administration in mice. *J Pharmacol Exp Ther* 322, 236–242.

Russo, E. (2015). Historia del cannabis como medicamento. Grupo Ars XXL de comunicaciones, 1-15.

Samson M-T, Small-Howard A, Shimoda LMN et al. (2003) Differential roles of CB1 and CB2 cannabinoid receptors in mast cells. *J Immunol* 170, 4953–4962.

Schachter, C. L., Busch, A. J., Peloso, P. M., & Sheppard, M. S. (2003). Effects of short versus long bouts of aerobic exercise in sedentary women with fibromyalgia: a randomized controlled trial. *Physical therapy*, 83(4), 340-358.

Sim-Selley LJ (2003) Regulation of cannabinoid CB1 receptors in the central nervous system by chronic cannabinoids. *Crit Rev Neurobiol* 15, 91-119.

Sparling, P. B., Giuffrida, A., Piomelli, D., Roskopf, L., & Dietrich, A. (2003). Exercise activates the endocannabinoid system. *Neuroreport*, 14(17), 2209-2211.

Starowicz K, Makuch W, Osikowicz M et al. (2012) Spinal anandamide produces analgesia in neuropathic rats: possible CB(1)- and TRPV1-mediated mechanisms. *Neuropharmacology* 62, 1746–1755.

Terrier, P., Praz, C., Le Carré, J., Vuistiner, P., Léger, B., & Luthi, F. (2019). Influencing walking behavior can increase the physical activity of patients with chronic pain hospitalized for multidisciplinary rehabilitation: an observational study. *BMC musculoskeletal disorders*, 20(1), 1-12.

Thorén P, Floras JS, Hoffmann P, Seals DR. Endorfinas y ejercicio: mecanismos fisiológicos e implicaciones clínicas. *Medicina y ciencia en el deporte y el ejercicio*. 22 de agosto de 1990 (4): 417-428

Tomas-Carus, P., Gusi, N., Häkkinen, A., Häkkinen, K., Leal, A., & Ortega-Alonso, A. (2008). Eight months of physical training in warm water improves physical and mental health in women with fibromyalgia: a randomized controlled trial. *Journal of rehabilitation medicine*, 40(4), 248-252.

Treede R-D, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R, Cohen M, Evers S, Finnerup NB, First MB, Giamberardino MA, Kaasa S, Korwisi B, Kosek E, Lavand'homme P, Nicholas M, Perrot S, Scholz J, Schug S, Smith BH, Svensson P, Vlaeyen JWS, Wang S-J. Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). *Pain* 2019;160:19–27.

Ueda N, Tsuboi K & Uyama T (2010) N-acylethanolamine metabolism with special reference to N-acylethanolamine-hydrolyzing acid amidase (NAAA). *Prog Lipid Res* 49, 299–315.

Urtubia, V., Miranda, A. L., & Luisa, A. (2015). Ejercicio para manejo del dolor crónico. *Rev Hosp Clín Univ Chile*, 26(1), 156-66.

Walker JM, Huang SM, Strangman NM et al. (1999) Pain modulation by release of the endogenous cannabinoid anandamide. *Proc Natl Acad Sci USA* 96, 12198–12203.

Welch SP, Huffman JW & Lowe J (1998) Differential blockade of the antinociceptive effects of centrally administered cannabinoids by SR141716A. *J Pharmacol Exp Ther* 286, 1301–1308.

Woodhams SG, Wong A, Barrett DA et al. (2012) Spinal administration of the monoacylglycerol lipase inhibitor JZL184 produces robust inhibitory effects on nociceptive processing and the development of central sensitization in the rat. *Br J Pharmacol* 167, 1609–1619.

World Health Organization. (1969). Comité de Expertos de la OMS en Rehabilitación Médica [se reunió en Ginebra del 12 al 18 de noviembre de 1968]: segundo informe.

World Health Organization. (2010). Recomendaciones mundiales sobre actividad física para la salud.

Zhang J, Hoffert C, Vu HK et al. (2003) Induction of CB2 receptor expression in the rat spinal cord of neuropathic but not inflammatory chronic pain models. *Eur J Neurosci* 17, 2750–2754.