



## Sistemas cannabinoide y opioide en los mecanismos y el control del dolor

Carlos Goicoechea García\* y María Isabel Martín Fontelles

Área de Farmacología, Departamento de Ciencias de la Salud III, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Rey Juan Carlos, Alcorcón, Madrid, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 31 de marzo de 2009

Aceptado el 15 de abril de 2009

#### Palabras clave:

Opioide  
Cannabinoide  
Periferia  
Dolor  
Analgésia  
Revisión

### RESUMEN

El opio y el hachís han sido utilizados clásicamente para el control del dolor. La justificación farmacológica del uso de estas sustancias radica en el hecho de que son capaces de modular los sistemas endógenos opioide y cannabinoide, respectivamente. Ambos sistemas, depresores del sistema nervioso central (SNC), son capaces de producir efectos analgésicos tanto en animales de experimentación como en humanos al interferir con la transmisión de las señales dolorosas (nociceptivas) desde la periferia hasta los centros superiores del SNC. Se revisarán las principales teorías que explican los efectos periféricos de ambos sistemas y su posible interés desde el punto de vista del tratamiento del dolor músculo-esquelético.

© 2009 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Cannabinoid and opioid system in the mechanisms and control of pain

#### ABSTRACT

Opium and Hashish have been classically employed for the control of pain. The pharmacologic rationale for the use of these substances lies in the fact that they are able to modulate the endogenous opioid and cannabinoid systems respectively. Both systems, which depress the central nervous system (CNS), are capable of producing analgesia both in experimental animals and in humans by interfering with the transmission of pain signals (nociceptive) from the periphery to the superior centers of the CNS. We will review the main theories that explain the peripheral effects on both systems and its possible interest from the treatment of musculoskeletal pain standpoint.

© 2009 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

#### Keywords:

Opioid  
Cannabinoid  
Periphery  
Pain  
Analgésia  
Review

### Introducción

Las propiedades terapéuticas de la adormidera se conocen desde hace al menos 6.000 años, de acuerdo con escritos hallados en tablillas de arcilla que datan de la época sumeria. Las referencias escritas que indican que es el jugo de la amapola, el opio, el responsable de sus efectos analgésicos se hallan en múltiples escritos: desde textos del imperio chino (Huang Ti Nei Ching, 3000 a. C.) o del mundo egipcio (Papiro Ebers, 2000 a. C.), hasta referencias en la Grecia Clásica (escritos de Teofrasto, siglo III a. C.)<sup>1</sup>.

Igualmente, el uso terapéutico del cáñamo se conoce desde hace más de 3.000 años, según se indica en la farmacopea más antigua hallada hasta la fecha, denominada Pent'sao Ching. Asimismo, existen numerosos escritos que certifican su empleo

como analgésico en la India, el Tíbet o entre los asirios, aunque, sin embargo, su uso en Grecia y Roma no fue nunca muy habitual<sup>2</sup>.

Este uso tradicional recibió respaldo científico con el descubrimiento y la identificación de los principios activos de ambos remedios. En el caso del opio, fue la morfina, aislada por Sertürner en 1805, la sustancia identificada como principal responsable del efecto analgésico<sup>3</sup>, mientras que fue necesario esperar hasta bien entrado el siglo XX, en 1964, para que Gaoni y Mechoulam identificaran al  $\Delta^9$ -Tetrahidrocannabinol como el principal alcaloide del hachís<sup>4</sup>.

A partir del conocimiento de ambos principios activos se pudo desarrollar el estudio de los sistemas endógenos responsables de sus efectos farmacológicos, descubriéndose la existencia de importantes similitudes tanto en el mecanismo de acción como en los efectos fisiológicos mediados por ambos sistemas.

Para definir un sistema endógeno es necesaria la presencia simultánea en el organismo de tres factores: la existencia de sustancias endógenas, que sean sintetizadas por el propio organismo, uno o varios receptores para estas sustancias, capaces de desencadenar una respuesta en el organismo, y un sistema de

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: carlos.goicoechea@urjc.es (C. Goicoechea García).

metabolización de estas sustancias que garantice la existencia de un control modulador de la respuesta derivada de la activación o inhibición de dicho sistema biológico endógeno.

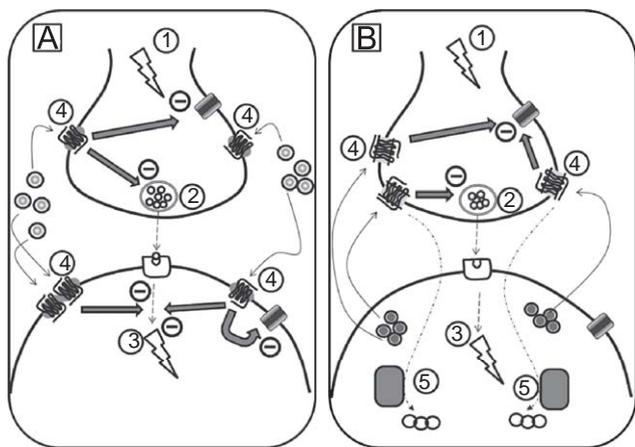
## 1. Características de los sistemas endógenos:

### 1.1 Sistema opioide

El sistema opioide endógeno está formado por una familia de péptidos opioides endógenos que se pueden agrupar en, al menos, tres familias: las endorfinas, las encefalinas y las dinorfinas<sup>3</sup>. Más recientemente se han identificado otros opioides endógenos: la nociceptina y las endomorfina<sup>5</sup>, cuya relevancia y papel en el funcionamiento del sistema opioide endógeno están aún siendo evaluados. Estos péptidos, una vez sintetizados, se almacenan en vesículas neuronales y son liberados al espacio intersináptico en respuesta a un estímulo nervioso (fig. 1A).

Los péptidos opioides endógenos se unen a tres tipos de receptores selectivos denominados  $\mu$  (mu),  $\delta$  (delta) y  $\kappa$  (kappa), los tres con 7 segmentos transmembrana y acoplados a proteínas G. Al igual que con los péptidos, se han descrito otros receptores (ORL-1) opioides, pero su repercusión fisiológica y farmacológica está aún siendo estudiada<sup>3</sup>. Es a los receptores opioides de tipo  $\mu$  a los que se unen la mayoría de los fármacos analgésicos con interés en clínica.

La metabolización pone fin a la interacción del opioide endógeno con su receptor y ello se produce por la acción de las encefalinasas, que son las enzimas capaces de destruir los péptidos opioides<sup>3</sup>. La posible inhibición de estas encefalinasas ha sido considerada, durante años, una posible diana terapéutica, aunque, por el momento, sin resultados clínicos de importancia<sup>6</sup>.



**Figura 1.** Modulación de la transmisión nerviosa por activación de los sistemas endógenos opioide (A) y cannabinoide (B). En el esquema, el estímulo nervioso se origina en la zona superior de la figura.

A) El estímulo nervioso (1) provoca la liberación del neurotransmisor (2), que se une al receptor postsináptico provocando la activación de la neurona y la transmisión de la señal hacia centros superiores (3). Los péptidos opioides endógenos, liberados por neuronas próximas, actúan a nivel pre y postsináptico (4) impidiendo la liberación de neurotransmisores y la transmisión de la señal nerviosa. Los péptidos opioides endógenos son metabolizados en el espacio intersináptico por las encefalinasas (ver texto).

B) El estímulo nervioso (1) provoca la liberación del neurotransmisor (2), que se une al receptor postsináptico provocando la activación de la neurona y la transmisión de la señal hacia centros superiores (3). En respuesta a la señal nerviosa, la neurona postsináptica libera endocannabinoides, que se unen a receptores presinápticos (4) impidiendo la liberación de neurotransmisores y la transmisión de la señal nerviosa. Los endocannabinoides son posteriormente captados por la neurona y metabolizados en el citoplasma (5) por enzimas específicas (ver texto).

### 1.2 Sistema cannabinoide

Una organización endógena similar, con pequeñas pero importantes diferencias, existe para el caso de los cannabinoides. Los cannabinoides endógenos se sintetizan a partir de los lípidos de membrana, pero sólo en respuesta a una señal celular, es decir, no se almacenan como los péptidos opioides. Cuando un neurotransmisor liberado presinápticamente interacciona con la neurona postsináptica, se produce la abertura de los canales de calcio, que es la señal para la síntesis y la posterior liberación de los cannabinoides endógenos<sup>7</sup> (fig. 1B).

Cuando se liberan al espacio intersináptico, los cannabinoides endógenos pueden unirse, al menos, a 2 tipos de receptores cannabinoides, denominados CB1 y CB2, ambos receptores de siete segmentos transmembrana y acoplados a proteínas G<sup>8</sup>; aunque, al igual que para los péptidos opioides, se ha propuesto la existencia de otros tipos de receptores a los que podrían unirse<sup>9</sup>.

El sistema de metabolización de los cannabinoides también difiere del opioide, en tanto y cuanto para que los primeros sean metabolizados deben ser reintroducidos en la célula y, ya una vez dentro, son metabolizados por enzimas específicas, siendo la más importante la denominada FAAH, o hidrolasa de ácidos grasos; aunque también se ha descrito la participación de la isoforma 2 de la ciclooxigenasa (COX-2) en la metabolización de algunos de estos cannabinoides endógenos<sup>10</sup>.

## 2. Distribución receptorial

No sólo la organización endógena de ambos sistemas es similar, sino que la distribución, tanto de los péptidos como de los receptores, muestra también grandes similitudes. En lo que refiere a su distribución en el sistema nervioso central (SNC), ambos sistemas están ampliamente representados (los receptores cannabinoides tipo CB1 son, de hecho, el tipo receptorial acoplado a proteínas G más abundante de todos los existentes) en el hipocampo, corteza, ganglios basales, cerebelo, etc., así como en la médula espinal o en los ganglios raquídeos, entre otros núcleos y centros de integración nerviosa<sup>6,8</sup>. Más recientemente se ha descrito la presencia tanto de receptores opioides como cannabinoides en células gliales<sup>11,12</sup>, donde podrían participar de forma importante en la regulación y cronificación del fenómeno doloroso.

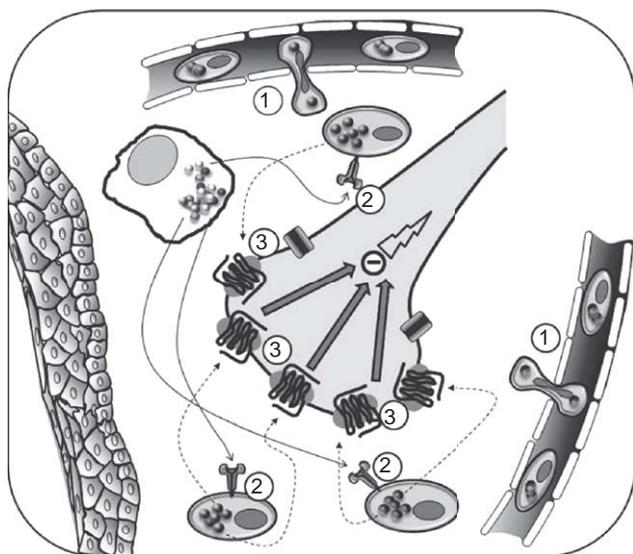
## 3. Participación en la modulación de la señal dolorosa

En todos los sitios donde se han localizado receptores de estos sistemas, se ha descrito su papel modulador de la transmisión de las señales nociceptivas. Está bien documentado que, por lo general, la estimulación tanto del sistema opioide como del cannabinoide provoca una respuesta similar a un fenómeno de analgesia endógena. En efecto, la unión de opioides y cannabinoides endógenos a sus respectivos receptores provoca una hiperpolarización de las neuronas, lo que supone una menor frecuencia de disparo, una menor conducción nerviosa y, por lo tanto, una menor activación de las neuronas que transmiten la información dolorosa.

La revisión detallada de la participación de ambos sistemas endógenos en los mecanismos de transmisión y modulación del dolor va más allá de las posibilidades de esta presentación, por lo que se revisará únicamente su implicación a nivel periférico, debido al interés que esto puede tener en el tratamiento del dolor músculo-esquelético.

### 3.1. Efectos periféricos

Como se comentó en la introducción, ambos sistemas han sido modulados farmacológicamente desde hace siglos para intentar aliviar el dolor. Clásicamente, ninguno de ellos se ha considerado especialmente útil para el tratamiento del dolor músculo-

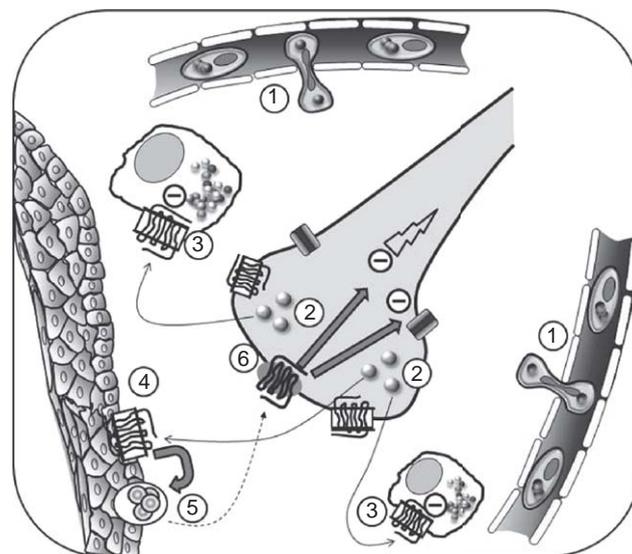


**Figura 2.** Efectos periféricos de la activación del sistema opioide endógeno en una situación de inflamación. La inflamación provoca la extravasación de linfocitos y la llegada de macrófagos (1). Los macrófagos liberan citocinas que se van a unir a receptores localizados en los linfocitos (2). Esta unión provoca la liberación de opioide endógenos desde los linfocitos, que se unen a los receptores opioide (sobrexpresados por la inflamación) localizados en el nociceptor (3), impidiendo la transmisión de la señal nerviosa desde la periferia hacia los centros superiores del sistema nervioso central.

esquelético con componente inflamatorio. Sin embargo, la evidencia científica reciente sobre el papel que juegan estos sistemas endógenos en la modulación de la respuesta inflamatoria podría cambiar esta percepción clínica.

Tradicionalmente se ha considerado que la estimulación de los receptores opioide periféricos no es capaz de producir una analgesia eficaz. Datos recientes han demostrado que, efectivamente, la presencia de receptores opioide periféricos es escasa, salvo, y esto es importante, que exista una situación de inflamación mantenida. En ese caso, la disminución del pH, junto con la presencia de sustancias proinflamatorias, como algunas citocinas, bradicinina o el factor de crecimiento nervioso, son capaces de provocar una regulación al alza del número de receptores opioide presentes en los terminales nociceptivos (fig. 2). Los macrófagos que acuden a la zona inflamada contienen interleucinas que, una vez liberadas, van a unirse a receptores localizados en los leucocitos llegados a la zona de inflamación desde los vasos. En el citoplasma de estos leucocitos existen vesículas que contienen opioide endógenos, que al liberarse se unirán a los receptores opioide de los nociceptores. La unión de los péptidos opioide con su receptor provoca, como se ha comentado, una hiperpolarización neuronal, lo que, en definitiva, disminuye la cantidad de información que se transmite a los centros superiores, con lo que la sensación dolorosa se verá disminuida<sup>13</sup>.

En el dolor inflamatorio se está asimismo estudiando la posibilidad de interferir farmacológicamente mediante la estimulación de receptores cannabinoides de tipo CB2. Aunque los receptores de tipo CB2 están presentes de forma mayoritaria en las células del sistema inmune, también se han detectado receptores de este subtipo en terminales nerviosos periféricos y en células gliales, proponiéndose por ello como dianas farmacológicas para el tratamiento del dolor, tanto inflamatorio como neuropático<sup>14</sup>. La posibilidad de modular el dolor inflamatorio mediante la activación farmacológica de este receptor CB2 vendría dada por el hecho de que se ha demostrado su presencia en mastocitos<sup>15</sup>: los endocannabinoides, liberados en respuesta a la



**Figura 3.** Efectos periféricos de la activación del sistema cannabinoide endógeno en una situación de inflamación. La inflamación provoca la extravasación de linfocitos y la llegada de macrófagos (1). En respuesta a la inflamación, se sintetizan a demanda cannabinoides endógenos (2), que van a unirse a receptores cannabinoides CB2 localizados en la membrana de los mastocitos (3), impidiendo la liberación de sustancias proinflamatorias y pronociceptivas. Asimismo, estos cannabinoides endógenos pueden actuar sobre receptores CB2 localizados en los queratinocitos (4). Esta señal provoca la liberación de betaendorfinas (5) que, a su vez, van a unirse a los receptores opioide localizados en los nociceptores (6), impidiendo la transmisión de la señal nerviosa desde la periferia hacia los centros superiores del sistema nervioso central.

inflamación, se unirían a receptores localizados en estos mastocitos y bloquearían la liberación de sustancias proinflamatorias, disminuyendo así la respuesta inflamatoria y con ello el dolor<sup>16</sup> (fig. 3).

Numerosos autores han descrito una conexión entre el sistema opioide y el cannabinoide en la modulación de la respuesta al dolor. A nivel periférico, una de las hipótesis propuestas para explicar esta relación se apoya en que se ha demostrado la presencia de receptores cannabinoides en los queratinocitos<sup>17</sup>. La unión endocannabinoide a estos receptores provocaría la liberación de las betaendorfinas contenidas dentro de los queratinocitos (fig. 3) que, a su vez, se unirían a los receptores opioide de los nociceptores, provocando la hiperpolarización de la membrana neuronal y, con ello, la disminución de la señal nociceptiva enviada hacia los centros superiores<sup>17</sup>.

#### 4. Regulación farmacológica de los sistemas opioide y cannabinoide periféricos

Aunque el papel que juegan ambos sistemas en la modulación periférica del dolor está aún por aclararse definitivamente, la posibilidad de regular farmacológicamente desde la periferia, a través de estos dos sistemas endógenos, la información nociceptiva enviada a los centros superiores y, por lo tanto, la percepción del dolor ofrece interesantes posibilidades terapéuticas.

El hecho de poder disponer de fármacos analgésicos eficaces con una acción limitada a la periferia significaría poder reducir la aparición de efectos adversos centrales: náuseas, vómitos, depresión respiratoria y dependencia, en el caso de los opioide; y menor riesgo de psicosis, sedación y dependencia, en el caso de los cannabinoides. Además, la posibilidad de actuar de forma selectiva sobre los nociceptores y otras células periféricas permitiría reducir las interacciones farmacodinámicas con otros fármacos depresores del SNC que podrían estar siendo utilizados por el paciente (algo que es especialmente frecuente en el

paciente geriátrico con dolor músculo-esquelético). Finalmente, se podrían desarrollar formas de administración más fáciles de usar, con una acción localizada y, por ello, con dosis más bajas, lo que igualmente redundaría en una menor incidencia de efectos adversos.

El empleo de fármacos opioides con efectos periféricos no es una novedad farmacológica, y de hecho tienen utilidad terapéutica demostrada como antipropulsivos, pero sí es cierto que existe un resurgimiento del interés en cuanto a su potencial como analgésicos. Fármacos clásicos, como la loperamida<sup>18</sup> u otros de nueva síntesis<sup>19</sup>, están siendo investigados como interesantes analgésicos, ya que, al no atravesar la barrera hematoencefálica, mostrarían una menor incidencia de efectos adversos de origen central.

En cuanto a las posibilidades de controlar el dolor por una modulación periférica de los receptores cannabinoides, existen asimismo numerosos trabajos enfocados al desarrollo y a la evaluación de fármacos con acción selectiva sobre los receptores cannabinoides de tipo CB2. Estos fármacos están en distintas fases de desarrollo y se ha demostrado que su administración es capaz de revertir el dolor y la hiperalgesia en distintos modelos animales de dolor crónico y neuropático<sup>20</sup>, así como en ensayos clínicos en fase I y II.

## Bibliografía

1. Aragón-Poce F, Martínez-Fernández E, Márquez-Espinós C, Pérez A, Mora R, Torres LM. History of opium. *International Congress Series.* 2002;1242:19-21.
2. Aldrich M. History of therapeutic cannabis. En: Mathre ML, editor. *Cannabis in medical practice.* Jefferson (NC): Editorial Mc Farland; 1997. p. 35-55.
3. Gutstein HB, Akil H. Analgésicos opioides. En: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, editores. *Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica.* 11 ed. México DF, México: Editorial Mc Graw Hill; 2007. p. 547-89.
4. Gaoni Y, Mechoulam R. Isolation, structure, and partial synthesis of an active constituent of hashish. *J Am Chem Soc.* 1964;86:1646-7.
5. Bodnar RJ. Endogenous opiates and behavior: 2007. *Peptides.* 2008;29:2292-375.
6. Thanawala V, Kadam VJ, Ghosh R. Enkephalinase inhibitors: Potential agents for the management of pain. *Curr Drug Targets.* 2008;9:887-94.
7. Di Marzo V, Fontana A, Cadas H, Schinelli S, Cimino G, Schwartz JC, et al. Formation and inactivation of endogenous cannabinoid anandamide in central neurons. *Nature.* 1994;372:686-91.
8. Pertwee RG. Pharmacology of cannabinoid CB1 and CB2 receptors. *Pharmacol Ther.* 1997;74:129-80.
9. Brown AJ. Novel cannabinoid receptors. *Br J Pharmacol.* 2007;152:567-75.
10. Kozak KR, Prusakiewicz JL, Marnett LJ. Oxidative metabolism of endocannabinoids by COX-2. *Curr Pharm Des.* 2004;10:659-67.
11. Ruzicka BB, Fox CA, Thompson RC, Meng F, Watson SJ, Akil H. Primary astroglial cultures derived from several rat brain regions differentially express m, d and k opioid receptor mRNA. *Mol Brain Res.* 1995;34:209-20.
12. Massi P, Valenti M, Bolognini D, Parolaro D. Expression and function of the endocannabinoid system in glial cells. *Curr Pharm Des.* 2008;14:2289-98.
13. Stein C, Lang LJ. Peripheral mechanisms of opioid analgesia. *Curr Opin Pharmacol.* 2009;9:3-8.
14. Malan Jr TP, Ibrahim MM, Deng H, Liu Q, Mata HP, Vanderah T, et al. CB2 cannabinoid receptor-mediated peripheral antinociception. *Pain.* 2001;93:239-45.
15. Mazzari S, Canella R, Petrelli L, Marcolongo G, Leon A. N-(2-hydroxyethyl)-hexadecanamide is orally active in reducing edema formation and inflammatory hyperalgesia by down-modulating mast cell activation. *Eur J Pharmacol.* 1996;300:227-36.
16. Jhaveri MD, Sagar DR, Elmes SJR, Kendall DA, Chapman V. Cannabinoid CB2 receptor-mediated antinociception in models of acute and chronic pain. *Mol Neurobiol.* 2007;36:26-35.
17. Ibrahim MM, Porreca F, Lai J, Albrecht PH, Rice FL, Khodorova A, et al. CB2 cannabinoid receptor activation produces antinociception by stimulating peripheral release of endogenous opioids. *PNAS.* 2005;102:3093-8.
18. Menéndez L, Lastra A, Meana A, Hidalgo A, Baamonde A. Analgesic effects of loperamide in bone cancer pain in mice. *Pharmacol Biochem Behav.* 2005;81:114-21.
19. Goicoechea C, Sánchez E, Cano C, Jagerovic N, Martín MI. Analgesic activity and pharmacological characterization of N-[1-phenylpyrazol-3-yl]-N-[1-(2-phenethyl)-4-piperidyl] propenamide, a new opioid agonist acting peripherally. *Eur J Pharmacol.* 2008;595:22-9.
20. Guindon J, Hohmann AG. Cannabinoid CB2 receptors: A therapeutic target for the treatment of inflammatory and neuropathic pain. *Br J Pharmacol.* 2008;153:319-34.