

**LA ANANDAMIDA COMO POSIBLE MEDIADOR DE LA
ANALGESIA INDUCIDA POR EL EJERCICIO.**



UNIVERSITAS
Miguel Hernández

TRABAJO FINAL DE GRADO

Grado en Ciencias de la Actividad Física y el Deporte

Facultad de Ciencias Sociosanitarias

Carlos Mirete Parra

Tutor académico: Adolfo Aracil Marco

Curso académico

2017-2018

Contenido

1. Introducción.....	2
2. Procedimiento de revisión (metodología).....	4
3. Revisión bibliográfica (desarrollo).....	4
4. Discusión.....	13
5. Bibliografía.....	14



1. Introducción

Uno de los síntomas más comunes y que más preocupa a la sociedad hoy en día es el dolor. Debido a su naturaleza limitante y molesta, mucho es el esfuerzo, tiempo y dinero que se invierte en intentar revertir este fenómeno.

Tomando como referencia los datos de los que se hace eco la Sociedad Española del Dolor, el coste económico del dolor crónico en España es de 15.000 millones de euros al año (Caramés Álvarez, M.A; Navarro Rivero, 2016). Este gasto se distribuye entre personal sanitario, tratamiento, absentismo laboral (sólo las jornadas no trabajadas a causa de la lumbalgia suponen una pérdida de 162 millones de euros al año), descenso de la productividad, etc. Además, el tratamiento analgésico que se utiliza en estos casos puede conllevar una serie de efectos secundarios como somnolencia, náuseas, vómitos, síndrome de abstinencia, etc., lo cual no hace sino disminuir la calidad de vida del paciente durante la duración del tratamiento. (Caramés Álvarez, M.A; Navarro Rivero, 2016). Por tanto, una vez contextualizada la magnitud del problema del dolor en España, desarrollar intervenciones para el mismo, de bajo coste y con pocos efectos secundarios puede considerarse de alta importancia sociosanitaria en estos momentos.

De acuerdo con la definición de la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP, en inglés) de 1994: "El dolor es una experiencia sensorial o emocional desagradable asociada a un daño real o potencial en un tejido, o descrito en términos de dicho daño." (H. Merskey & N. Bogduk, n.d.) Además, según la duración del episodio doloroso y de su reversibilidad o no, se puede diferenciar entre el dolor agudo y el crónico (Mesas, 2012). El primero forma parte del sistema protector del organismo y actúa como una señal de alarma ante un daño presente o inminente, mientras que el segundo es aquel que persiste después de que se haya curado el daño tisular y, por tanto, no tiene ninguna función biológica de utilidad. El dolor crónico, además, se considera una enfermedad en sí misma, puesto que parece deberse, entre otras cosas, a un proceso de reordenación sináptica (Breivik, Collett, Ventafridda, Cohen, & Gallacher, 2006).

La percepción consciente del dolor agudo implica todos los siguientes pasos, que se resumen en la figura 1. En primer lugar, las terminaciones periféricas de las neuronas nociceptivas primarias se activan al percibir un estímulo doloroso, y lo transducen en forma de potenciales de acción, que conducen hasta la médula espinal. Desde ahí, las vías ascendentes transmiten el estímulo a la corteza cerebral, pasando por el tálamo y a otras regiones del cerebro donde es procesada en la corteza somatosensorial primaria. La activación de esta región cortical parece necesaria para la percepción consciente de las sensaciones dolorosas (Tortora, G. J., & Derrickson, 2013). En la figura 1 se indican todos estos procesos siguiendo flechas de color rojo.

En cuanto al envío de la señal hacia el cerebro, la médula espinal supone el primer lugar en el que se produce el procesamiento del dolor. Partiendo desde el extremo periférico, las fibras nerviosas sensitivas llegan hasta la médula se produce una sinapsis excitadora en la que los impulsos nerviosos pasan a la segunda neurona sensitiva, ascendiendo de esta forma hasta los centros superiores del cerebro (vías aferentes/ascendentes) (Tortora, G. J., & Derrickson, 2013).

Además de las vías ascendentes, parecen existir distintas vías moduladoras de la percepción nociceptiva que pueden inhibir la actividad de dichas vías aferentes, evitando o mitigando así la sensación de dolor. Como se puede apreciar en el esquema, dentro de las vías mencionadas, se producen una serie de respuestas nerviosas y de señales inhibitorias del dolor que proceden de niveles superiores del SNC y que siguen el camino inverso a las vías aferentes, descendiendo desde el cerebro hacia distintos elementos que participan en los procesos de percepción del dolor. En la figura 1 estos mecanismos inhibitorios se indican con líneas discontinuas de color verde.

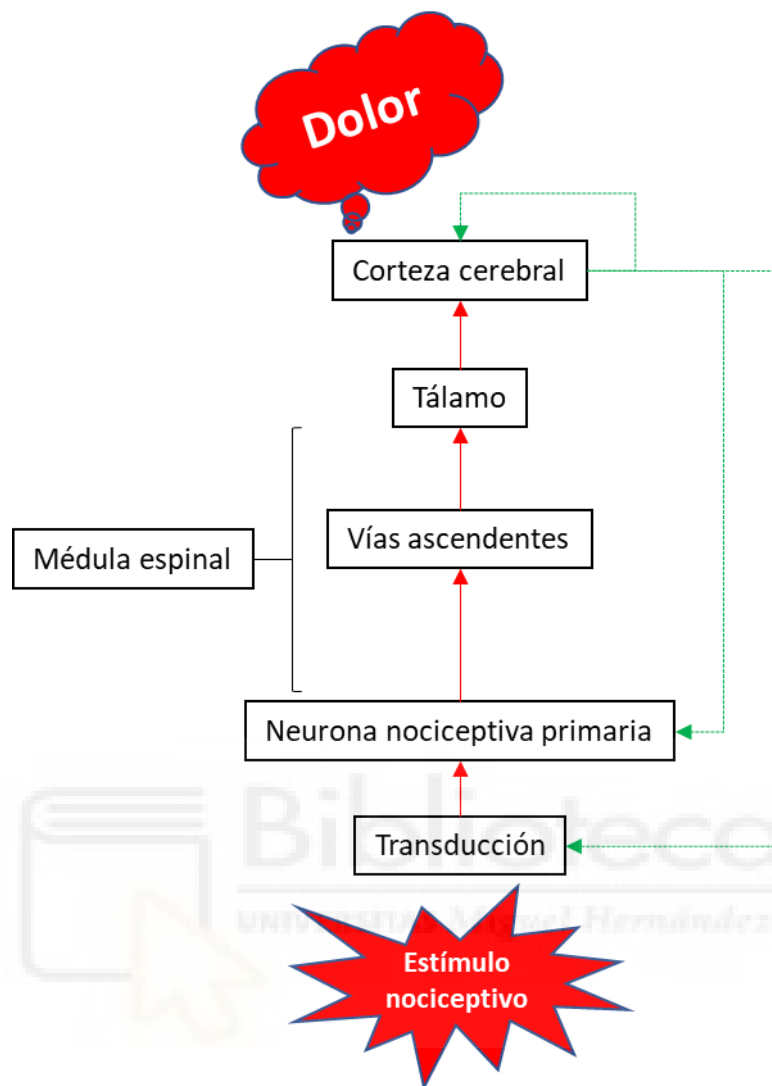


Figura 1: Esquema de las vías nerviosas de procesamiento de las señales de dolor. En líneas continuas de color rojo se indican los procesos y vías ascendentes, por los cuales los estímulos nociceptivos periféricos se transducen en forma de potenciales de acción, y se conducen hasta el cerebro, donde se generan las percepciones conscientes de dolor. En líneas discontinuas de color verde se indican posibles vías inhibitorias, que reducirían la percepción de dolor actuando sobre diferentes puntos de la vía nociceptiva.

Uno de los mecanismos que puede ayudar a disminuir el dolor es la práctica de ejercicio físico. Si bien no están del todo documentados los mecanismos que explican este efecto, sí se puede confirmar la existencia de la analgesia inducida por el ejercicio físico. Por ejemplo, en una revisión reciente Da Silva y Galdino (Da Silva & Galdino, 2018), han resumido los mecanismos moleculares que podrían activarse por la realización de ejercicio físico, y que producirían un efecto analgésico. Entre ellos, la activación de sistemas moleculares endógenos como las catecolaminas, los opioides y los endocannabinoides.

El sistema endocannabinoide es una red de comunicación natural que desempeña un papel importante en muchos procesos fisiológicos (Mouhamed et al., 2018). Estas moléculas parecen jugar un papel importante en la generación de recompensas mediante la activación de los

receptores cannabinoides en las regiones cerebrales de recompensa durante y después del ejercicio (Raichlen, Foster, Gerdeman, Seillier, & Giuffrida, 2012). Dentro de los endocannabinoides (eCB) se encuentran moléculas como el 2-araquidilglicerol -el eCB más abundante en el cerebro- y la anandamida -araquidonoiletanolamida-, que puede medirse en sangre periférica (Da Silva Santos & Galdino, 2018). La anandamida (del sánscrito, “beatitud interior o portador de paz y felicidad interna”) fue identificada en 1992, por el químico Lumir Ondřej Hanuš y el farmacéutico William Anthony Devane (Devane et al., 1992). Entre los efectos que la anandamida parece ejercer en el organismo humano figuran la euforia, la regulación del apetito o la analgesia (Fuss et al., 2015).

Por tanto, esta revisión sistemática tiene como objetivo analizar el papel del sistema endocannabinoide (especialmente, de la anandamida) en la analgesia inducida por el ejercicio físico. Además, se intentará describir la modalidad de ejercicio y su intensidad con la finalidad de poder diseñar intervenciones futuras, basadas en la actividad física y/o el ejercicio, para el tratamiento de diferentes tipos de dolor.

2. Procedimiento de revisión (metodología)

Tanto para la búsqueda bibliográfica como para la realización de esta revisión sistemática se tomaron como referencia las directrices de la guía PRISMA (Urrútia & Bonfill, 2010).

La búsqueda de artículos se ha realizado entre los meses de enero y febrero de 2018. Se ha utilizado como fuente de información el sitio web “Pubmed”. La búsqueda se realizó utilizando los siguientes términos “endocannabinoid system” y “exercise”, con el operador booleano “AND”. Se incluyeron para su revisión artículos que:

Los artículos seleccionados cumplen con los siguientes requisitos:

1. Escritos en inglés
2. Trabajos originales
3. Texto disponible gratuitamente.
4. En general, con una antigüedad menor de 5 años, aunque, como se menciona posteriormente, algunos estudios anteriores fueron necesarios para sentar las bases del conocimiento.
5. Relacionan el sistema endocannabinoide, concretamente la anandamida, con las respuestas que tiene el organismo ante la realización de ejercicio físico.

La figura 2 resumen el proceso de búsqueda y selección de los artículos.

3. Revisión bibliográfica (desarrollo)

Tras realizar la búsqueda de artículos siguiendo el método descrito el apartado anterior, se pudo incluir para su revisión 4 artículos en los que se trata sobre la anandamida y su relación con los efectos del ejercicio físico en diferentes especies de mamíferos (seres humanos, ratones, perros y hurones). Entre estos efectos encontramos la analgesia, la ansiólisis, la sedación y la euforia.

De dichos artículos, dos tratan exclusivamente de dichos efectos sobre modelos experimentales animales y uno sobre seres humanos, mientras que un cuarto artículo establece una comparación entre animales y humanos. Para facilitar su comprensión, en las tablas 1 y 2 se resumen las características de los estudios en animales y humanos, respectivamente, que se describen a continuación.

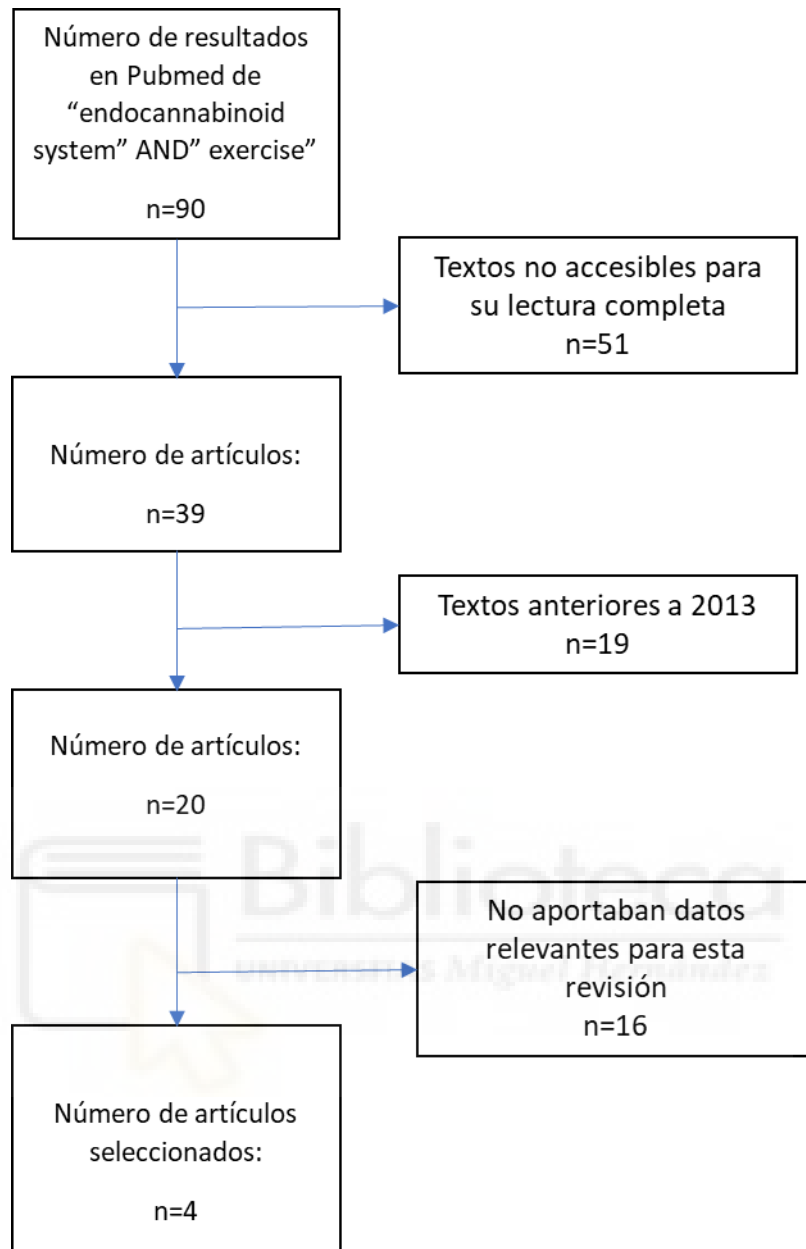


Figura 2. Esquema del procedimiento de búsqueda y selección de los artículos de acuerdo a las directrices PRISMA. De los 90 artículos inicialmente obtenidos en la búsqueda, finalmente 4 pudieron ser objeto de revisión.

3.1 Resultados en animales

3.1.1 Ejercicio de fuerza.

En primer lugar, se exponen los 3 artículos desarrollados en modelos animales (perros, hurones y ratones). En la tabla 1 se encuentra resumida toda la información referente a dichos estudios.

El primer artículo que se encuentra es el de (Galdino, Romero, da Silva, et al., 2014). Los autores parten de la afirmación de que los efectos analgésicos de la AF están bien documentados, no así los mecanismos por los cuales se producen. Por tanto, explicar dicho proceso es el objetivo de su estudio. La muestra consta de ratas macho Wistar, que fueron sometidas a una sesión de levantamiento de pesas a moderada intensidad (70% de una repetición máxima, aproximadamente). La sesión consistía en suspender a las ratas por sus patas traseras y transmitir un pequeño impulso eléctrico hacia su cola, de manera que las ratas flexionaban sus patas repetidamente y movilizaban el peso que los investigadores colocaban a su alcance.

La muestra se dividió entre grupo control (no realizó ejercicio) y grupo de ejercicio. Dentro de este último, se dividió la muestra en pequeños subgrupos, los cuales se formaron según si les fueron administrados diferentes sustancias (agonistas inversos de los receptores cannabinoides, inhibidores de las enzimas que metabolizan los endocannabinoides, inhibidores de la recaptación de la anandamida...), con el objetivo de describir el papel del sistema endocannabinoide en el proceso analgésico.

Tras la sesión se realizaban diferentes mediciones con la intención de comprobar si la hipótesis del estudio era cierta o no. En primer lugar, se medía el posible incremento del umbral nociceptivo mediante un test en el que se aplicaba presión sobre las patas de los animales. Se comprobó que durante los primeros 15 minutos posteriores al esfuerzo físico las ratas experimentaban un aumento en el umbral nociceptivo respecto a las mediciones antes del ejercicio, lo que se interpretó como que el ejercicio producía un efecto antinociceptivo.

Por otro lado, comprobaron que las concentraciones de anandamida se elevaban en tejido cerebral (mediante Western blot), y en sangre periférica (mediante espectrometría de masas). Por tanto, los investigadores establecieron una relación directa entre ambos fenómenos (analgesia post ejercicio y aumento de la AEA en sangre). Los diferentes estudios farmacológicos permitieron sostener esta hipótesis.

Por lo tanto, este estudio sugiere que una sola sesión de fuerza a intensidad moderada produce antinocicepción en ratas macho y que dicho efecto es gracias a la acción de la anandamida, entre otros endocannabinoides.

3.1.2 Ejercicio de resistencia.

En el siguiente estudio, elaborado por (Fuss et al., 2015) se intentó medir lo que se conoce como el 'subidón del corredor', esa sensación de euforia, analgesia, sedación y ansiólisis que se produce después de una sesión de ejercicio aeróbico de media intensidad y duración (en este caso, la sesión consistió en 6 km corriendo en una rueda). La muestra se compuso de ratones macho.

Concretamente, la muestra se dividió en tres grupos de ratones: el primero de ellos fue el grupo control y no corrió; en segundo lugar, ratones que sí hicieron la actividad física y, por último, ratones transgénicos (que sí corrieron, pero tomaron diversos fármacos para inhibir los efectos de los endocannabinoides).

Junto a mediciones fisiológicas (extracción y análisis de plasma sanguíneo y líquido cefalorraquídeo) que permitieron medir la concentración de endocannabinoides en el organismo de los animales se estableció un protocolo de tests mediante los cuales se midieron

la ansiólisis y la analgesia antes y después de la sesión de resistencia. Para esto último se utilizaron los test de la “dark-light box” (que mide de manera cuantificada el comportamiento del animal en situaciones que generan ansiedad) y el “hot plate” (plataforma caliente sobre la que se deposita al animal y se mide el tiempo que tarda en mostrar signos de rechazo a dicho estímulo).

Los ratones que corrieron durante horas en una rueda segregaron anandamida y presentaron una reducción de la ansiedad y una mayor tolerancia al dolor con respecto a los ratones del grupo control. Por su parte, los ratones transgénicos presentaron la misma condición que los ratones que no habían realizado ejercicio, lo que señala a la anandamida como principal responsable de parte del “subidón” del corredor. En ambos test, el grupo de ratones que habían corrido en la rueda y no habían sido inyectados con ningún antagonista cannabinoide, obtuvieron mejores resultados que el resto de la muestra. La sedación, por el contrario, no se vio influenciada por el bloqueo de los receptores de opiáceos o cannabinoides, y la euforia no se puede estudiar en modelos de ratones. Por lo tanto, estos resultados apoyan la hipótesis de que la anandamida puede ser una de las moléculas mediadoras del efecto analgésico y ansiolítico de una sesión aguda de ejercicio, en este modelo experimental.

Por último, se procede a analizar la parte del estudio de (Raichlen et al., 2012) en el que se trabajó con dos muestras animales, una de ellas compuesta por 8 perros (animales cursoriales) y la otra por 8 hurones (no cursoriales). Los animales cursoriales son aquellos que están biológicamente preparados para desplazarse por tierra, recorriendo largas distancias y soportando esfuerzos aeróbicos durante largos intervalos de tiempo. En cambio, los animales no cursoriales son aquellos que evitan este tipo de comportamientos, desplazándose más cómodamente trepando o recorriendo cortas distancias.

Observando los resultados, se encontró un aumento de la concentración de anandamida en plasma sanguíneo (medido mediante extracción de 0.5 ml de sangre al terminar la sesión) y del número de receptores de las fibras nerviosas periféricas (este proceso está relacionado con el aumento de la analgesia post-ejercicio) tras la realización de actividad física aeróbica a moderada y alta intensidad con una duración de 30 minutos.

Debido a que la concentración de anandamida sólo se elevó en el grupo de animales cursoriales, para los autores, este resultado sustenta la teoría de que la liberación de anandamida es una recompensa neurobiológica al ejercicio de resistencia en estas especies de mamíferos, y explica el por qué participan en ejercicios aeróbicos con relativa asiduidad, a pesar de tener un gasto energético y riesgo de lesiones considerable.

3.2 Resultados en humanos

3.2.1 Ejercicio de fuerza.

Por otro lado, se describen a continuación los resultados de los estudios realizados con población humana, toda la información referente a dichas investigaciones se encuentra resumida en la tabla 2.

En el primer artículo que encontramos, Koltyn et al. (Koltyn, Brellenthin, Cook, Sehgal, & Hillard, 2014), se estudió la respuesta de la anandamida y su relación con la hipoalgesia post-ejercicio, comparándola con el supuesto papel de los opioides en dicho proceso. La muestra estuvo formada por 58 hombres y mujeres con una media de edad de 21 años (edades comprendidas entre 18 y 40 años), libres de dolor crónico y que no estuviesen bajo los efectos de ningún analgésico durante el tiempo que duró el estudio.

La sesión consistió en la realización de 3 minutos de ejercicio isométrico submáximo. Después de dicho esfuerzo se hacían unos test para comprobar la analgesia inducida por el esfuerzo físico

y una medición en sangre de opioides y endocannabinoides. Tras extraer estas moléculas mediante columnas de extracción en fase sólida Bond Elut, fueron cuantificadas mediante dilución isotópica, cromatografía de ionización por electropulverización/espectrometría de masas.

Dicha analgesia se medía mediante test de tolerancia al calor y al dolor que se realizaron antes y después del ejercicio físico, en los cuales se comprobaba la diferente (o no) tolerancia al dolor y al calor de los participantes después de la práctica de actividad física.

A pesar de que ocurría un aumento significativo en la concentración de ambas sustancias, se descartó el mecanismo opioide como principal protagonista de la consecuencia analgésica; ya que aquellos sujetos que tomaban un bloqueador opioide, también experimentaban hipotalgesia post-ejercicio. Una vez analizados los resultados de las mediciones fisiológicas y de los test mecánicos, se estableció una relación directa entre la hipotalgesia post ejercicio y el aumento de la anandamida en el plasma sanguíneo. No se registraron diferencias significativas entre sexos.

3.2.2 Ejercicio de resistencia.

El otro artículo en el que participó muestra humana, se ha comentado ya con anterioridad (Raichlen et al., 2012), puesto que la muestra humana se incluyó como parte de los animales cursoriales. La muestra de seres humanos se compuso de 10 personas capaces de correr durante al menos 30 minutos. Las sesiones consistieron en media hora de carrera a alta y moderada intensidad ($72.5 \pm 2.54\%$ de la frecuencia cardíaca máxima) y marcha ($44.6 \pm 1.25\%$ de la frecuencia cardíaca máxima). Los sujetos realizaron ambas pruebas y cada día trabajaban una de las dos modalidades (carrera o marcha a baja intensidad). Tanto un tipo de prueba como el otro fueron realizadas sobre tapiz rodante.

Se midió la presencia de endocannabinoides en sangre (extraída mediante venopunción y cuantificando los endocannabinoides mediante dilución de isótopos utilizando espectrometría de masas) y el estado psicológico antes y después de todos los ensayos, usando para esto último un cuestionario estándar que mide la escala de afecto positivo y negativo, la "positive and negative affect schedule".

En cuanto a los resultados, se encontró un aumento de la concentración de anandamida en el plasma sanguíneo sólo después de una actividad física de intensidad moderada o elevada y de una duración de, al menos, 30 minutos. Cuando la sesión consistió en andar, no se produjeron cambios en la concentración de endocannabinoides en el torrente sanguíneo.

Tabla 1. Resumen de los estudios realizados en animales.

Artículo	Muestra	Objetivo	Sesión	¿Cómo se mide?	¿Cuándo se mide?	Respuesta de la anandamida	Conclusión
Trabajos en animales							
Ejercicio de fuerza							
(Galdino, Romero, Silva, et al., 2014)	Ratas machos Wistar de 180 a 200 gramos	Relacionar Antinocicepción post entrenamiento de fuerza ↕ Sistema endocannabinoide	Levantamiento de pesas. 15x15 al 70% de su RM	Inmunotransferencia de tipo Western e inmunofluorescencia ↓ tejido cerebral y plasma.	Aproximadamente 3 minutos después del final del ejercicio	<u>Receptores:</u> ↑receptores en el tejido cerebral y en el plasma sanguíneo. <u>Molécula:</u> ↑ concentración de anandamida en el grupo corredor.	Una sola sesión de ejercicio físico ↓ Activación sistema endocannabinoide ↓ Antinocicepción inducida por ejercicio físico
Ejercicio de resistencia							
(Fuss et al., 2015)	234 ratones C57BL / 6J machos	“Subidón” del corredor: analgesia, ansiólisis, sedación y euforia. ↕ Mecanismo biológico por el cual se produce	1 sesión de 6’5 km ↓ corriendo en una rueda	Extracción de plasma sanguíneo y fluido cerebro espinal. Análisis de diversos tejidos.	Después de la actividad física, pero no lo específica	<u>Receptores:</u> ↑ en el tejido cerebral. <u>Molécula:</u> Correr a moderada intensidad ↓ Aumento anandamida en plasma y cerebro	Los receptores cannabinoides median la ansiólisis aguda y la analgesia después de correr.

(Raichlen et al., 2012)	8 perros de raza mixta ↓ (animales cursoriales) 8 hurones ↓ (animales no cursoriales)	Relacionar Actividad aeróbica a diferentes intensidades ↓ Recompensas biológicas y la señalización de sustancias involucradas	Al trote y caminando Se utiliza el número de Froude	Se extrajeron muestras de sangre (0,5 ml) por venopunción antes y después de cada uno de estos ensayos y se realiza una dilución de isótopos mediante espectrometría de masas	<u>Receptores:</u> Perros ↓ Aumentaron los receptores eCB's expresados en fibras nerviosas periféricas <u>Moléculas:</u> Perros ↓ Aumento de la anandamida circulante tras ejercicio a ↑ intensidad. Hurones ↓ ningún cambio en los eCBs	↑ La señalización de eCB inducida por el ejercicio después de actividades aeróbicas de moderada y alta intensidad en perros Sin cambios en los hurones (no cursoriales) Explica esta alta señalización (y sus beneficios) como una recompensa biológica que anima a los animales cursoriales a la práctica de esfuerzo aeróbico.
-------------------------	--	---	--	---	--	--



RM: Repetición máxima. km: kilómetro. ml: mililitro. eCB: endocannabinoides.

Tabla 2. Resultados de los estudios realizados en humanos.

Artículo	Muestra	Objetivo	Sesión	¿Cómo se mide?	¿Cuándo se mide?	Respuesta de la anandamida	Conclusión
Ejercicio de fuerza							
(Koltyn et al., 2014)	29 hombres 29 mujeres edad promedio ↓ 21 años	Relacionar: Hipoalgesia post ejercicio ↕ Mecanismos opioides y cannabinoides involucrados	3 minutos de ejercicio isométrico submáximo.	Columnas de extracción en fase sólida Bond Elut y se realiza una dilución de isótopos mediante espectrometría de masas	Se extrae la sangre inmediatamente después de la actividad física	↑ concentración de anandamida en plasma sanguíneo.	Sugiere que: Ejercicio isométrico submáximo ↓ Hipoalgesia ↓ Debida a la activación de un mecanismo no opioide y sí eCB ¿Por qué? ↓ No hay diferencias entre el grupo que tomaba antagonistas opioides y el grupo placebo

Ejercicio de resistencia

(Raichlen et al., 2012)	11 personas físicamente activas ↓ podían correr al menos durante 30 minutos.	Comprobar la siguiente hipótesis: ↑ niveles de actividad aeróbica en humanos ↓ ↑ señalización de eCBs asociada con recompensas centrales y periféricas ↓ ↑ nocicepción, ansiólisis, sedación y sentimientos de bienestar (cuantificables)	30 minutos de carrera. Alta intensidad ↓ 72'5% de la FCmax Baja intensidad 44'6%. ↓ Calculadas mediante el número de Froude	Se extrajeron muestras de sangre (0,5 ml) por venopunción y se realiza una dilución de isótopos mediante espectrometría de masas	Antes y después de cada uno de estos ensayos, no especifica el momento	Carrera a alta intensidad ↓ ↑ Anandamida en plasma Marcha a baja intensidad ↓ = Anandamida en plasma	La señalización de eCB inducida por el ejercicio ↑ después de actividades aeróbicas de alta intensidad. Grupos sedentarios ↓ No alcanzan la intensidad requerida ↓ No elevan anandamida en sangre ↓ No obtienen los beneficios deseados
-------------------------	--	--	---	--	--	---	--

FCmáx: Frecuencia cardíaca máxima. ml: mililitro. eCB: endocannabinoides

4. Discusión

Una vez vistos los resultados de los estudios incluidos en esta revisión, conviene contextualizar y comparar dichas investigaciones con el objetivo de extraer aquella información que pueda ser útil y de futura aplicación.

En primer lugar, llama la atención la pequeña cantidad de estudios que pudieron ser incluidos, tan sólo cuatro. La explicación se encuentra en que es un tema de relativa actualidad sobre el cual no existe mucha bibliografía disponible, además de que para realizar esta revisión se acotaron los artículos a aquellos que estuviesen disponibles a texto completo. Debido a lo reciente del tema, la mayoría de los estudios se han realizado en animales y no en seres humanos. Esto significa que todavía no podemos extraer grandes conclusiones de la transferibilidad de estos resultados a la práctica en el contexto profesional, debido a lo reducido de la muestra humana estudiada hasta este momento.

Sin embargo, sería deseable que en el futuro se publicasen nuevas investigaciones debido a lo novedoso y útil que puede llegar a ser encontrar la forma de llevar a la práctica el uso del ejercicio físico con fines analgésicos. Este descubrimiento permitiría, por ejemplo, introducir programas de actividad física en pacientes con dolores crónicos o en deportistas que estén recuperándose de una lesión. Además, esto supondría un incremento de la adherencia a la práctica de ejercicio físico e incluso podría llegar a significar un aumento del rendimiento.

Con la excepción de los hurones, en general las diferentes especies estudiadas, incluyendo el ser humano, parecen responder a diferentes modalidades de ejercicio (tanto de fuerza como de resistencia) con incrementos de la anandamida circulante y una disminución de la nocicepción aguda. Sin embargo, la muestra humana participante en estos estudios estaba sana y sin dolor, por lo que faltaría comprobar si estos efectos analgésicos se dan, también, en personas que están sufriendo procesos dolorosos agudos o crónicos. En la mayoría de los estudios no se informa de cuándo se recogió la muestra exactamente, simplemente se dice que fue antes y después de la sesión de ejercicio. Por ello, tampoco puede estimarse cuál es la duración de este efecto. Conocer este dato resultaría de interés para poder conocer la frecuencia con la que el individuo debería someterse a sesiones de ejercicio físico con fines analgésicos.

Una de las variables de las que parece depender la liberación de anandamida, y sus efectos analgésicos, parecer ser la intensidad del ejercicio. Por tanto, al considerar la intensidad como verdadero condicionante de la liberación de anandamida, se puede incluir de forma velada otro factor limitante: la población. Como se apuntaba anteriormente, la población que conformaba las muestras en los estudios sobre humanos estaba compuesta de varones y mujeres de edades entre 18 y 40 años y con una forma física que les permitía, al menos, mantener un esfuerzo aeróbico de 30 minutos o realizar un esfuerzo isométrico de cierta intensidad. Por lo tanto, de las muestras estudiadas en los artículos analizados no pueden extraerse conclusiones que se pudieran extrapolar a poblaciones que no puedan completar sesiones de dichas características.

Por tanto, vistos los efectos que se producen en el organismo tras la práctica de ejercicio se puede afirmar que es necesario continuar investigando con el propósito de establecer protocolos de ejercicio físico cuyo objetivo final sea la analgesia, así como los mecanismos moleculares que pudieran explicar dicho efecto.

5. Bibliografía

- Breivik, H., Collett, B., Ventafridda, V., Cohen, R., & Gallacher, D. (2006). Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment. *European Journal of Pain*, 10(4), 287–287. <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2005.06.009>
- Caramés Álvarez, M.A; Navarro Rivero, M. (2016). Costes del tratamiento del dolor versus su no tratamiento. Aproximación a la realidad de Portugal y España. *Dor*, 1–9.
- Da Silva, R., & Galdino, G. (2018). ENDOGENOUS SYSTEMS INVOLVED IN EXERCISE-INDUCED ANALGESIA. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 69, 3–13. <https://doi.org/10.26402/jpp.2018.1.01>
- Da Silva Santos, R., & Galdino, G. (2018). Endogenous systems involved in exercise-induced analgesia. *Journal of Physiology and Pharmacology*. <https://doi.org/10.26402/jpp.2018.1.01>
- Devane, W. A., Hanus, L., Breuer, A., Pertwee, R. G., Stevenson, L. A., Griffin, G., ... Mechoulam, R. (1992). Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science (New York, N.Y.)*, 258(5090), 1946–1949. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.1470919>
- Fuss, J., Steinle, J., Bindila, L., Auer, M. K., Kirzherr, H., Lutz, B., & Gass, P. (2015). A runner's high depends on cannabinoid receptors in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112(42), 13105–13108. <https://doi.org/10.1073/pnas.1514996112>
- Galdino, G., Romero, T., da Silva, J. F. P., Aguiar, D., de Paula, A. M., Cruz, J., ... Perez, A. (2014). Acute Resistance Exercise Induces Antinociception by Activation of the Endocannabinoid System in Rats. *Anesthesia & Analgesia*, 119(3), 702–715. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000000340>
- Galdino, G., Romero, T. R. L., 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. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROPHARM.2013.09.022>
- H. Merskey, & N. Bogduk. (n.d.). IASP Terminology - IASP.
- Koltyn, K. F., Brellenthin, A. G., Cook, D. B., Sehgal, N., & Hillard, C. (2014). Mechanisms of Exercise-Induced Hypoalgesia. *The Journal of Pain*, 15(12), 1294–1304. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2014.09.006>
- Mesas, Á. (2012). Dolor Agudo y Crónico . Clasificación del Dolor . Historia clínica en las Unidades de Dolor. *Hospital Universitario Vall D´Hebrón*, 1–22.
- Mouhamed, Y., Vishnyakov, A., Qorri, B., Sambhi, M., Frank, S. S., Nowierski, C., ... Szewczuk, M. R. (2018). Therapeutic potential of medicinal marijuana: an educational primer for health care professionals. *Drug, Healthcare and Patient Safety*, 10, 45–66. <https://doi.org/10.2147/DHPS.S158592>
- Raichlen, D. A., Foster, A. D., Gerdeman, G. L., Seillier, A., & Giuffrida, A. (2012). Wired to run: exercise-induced endocannabinoid signaling in humans and cursorial mammals with implications for the “runner’s high.” *Journal of Experimental Biology*, 215(8), 1331–1336. <https://doi.org/10.1242/jeb.063677>
- Tortora, G. J., & Derrickson, B. (2013). *Principios de anatomía y fisiología*. (11th ed.). Tortora, G. J., & Derrickson, B.
- Urrútia, G., & Bonfill, X. (2010). Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. *Medicina Clínica*, 135(11), 507–511.

<https://doi.org/10.1016/j.medcli.2010.01.015>

