

Sistema endocannabinoide: otra perspectiva en el desarrollo de la esteatosis hepática

Dayver Nataly Melean Morillo^{1,a,c}, Othny José Barboza Rubio^{2,a,b,c}, Camila Cristina Arrieta Neuman^{3,a,b,c}, Nelly del Carmen Petit de Molero^{4d}

DOI: <https://doi.org/10.59542/CRANM.2024. XXX.4>

ORCID: <https://orcid.org/000-0002-2923-8077>¹

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8412-7903>²

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6034-1419>³

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2786-0329>⁴

¹Facultad de Medicina, Escuela de Medicina, Universidad del Zulia. Maracaibo - Venezuela. Red de Investigación Estudiantil de la Universidad del Zulia. Maracaibo - Venezuela. E-mail: meleandana@gmail.com Tel: +58 4246855172.

²Facultad de Medicina, Escuela de Medicina, Universidad del Zulia. Maracaibo - Venezuela. Instituto de Investigaciones Clínicas “Dr. Américo Negrette”. Comunidad Estudiantil de Investigaciones Clínicas. Facultad de Medicina, Universidad del Zulia. Maracaibo - Venezuela. Red de Investigación Estudiantil de la Universidad del Zulia. Maracaibo - Venezuela. E-mail: Othny17@gmail.com Tel: +58 4126638954.

³Facultad de Medicina, Escuela de Medicina, Universidad del Zulia. Maracaibo - Venezuela. Instituto de Investigaciones Clínicas “Dr. Américo Negrette”. Comunidad Estudiantil de Investigaciones Clínicas. Facultad de Medicina, Universidad del Zulia. Maracaibo - Venezuela. Red de Investigación Estudiantil de la Universidad del Zulia. Maracaibo - Venezuela. E-mail: camilacristina1997@gmail.com Tel: +58 4246459507.

⁴Especialista Pediatra Puericultor. Doctorado en Ciencias Médicas. Academia de Medicina del Zulia. Urb. San Miguel AV 58A # 96G-06. Maracaibo. Estado Zulia. Venezuela.

E-mail: nelcapetit61@gmail.com

^aFacultad de Medicina, Escuela de Medicina, Universidad del Zulia. Maracaibo - Venezuela. ^bInstituto de Investigaciones Clínicas “Dr. Américo Negrette”. Comunidad Estudiantil de Investigaciones Clínicas. Facultad de Medicina, Universidad del Zulia. Maracaibo - Venezuela. ^cRed de Investigación Estudiantil de la Universidad del Zulia. Maracaibo - Venezuela. ^dDoctorado en Ciencias Médicas. Académica.

E-mail: meleandana@gmail.com

RESUMEN

Objetivo: Describir el papel del Sistema Endocannabinoide en el desarrollo de la esteatosis hepática. **Diseño y Método:** Investigación descriptiva con diseño documental, retrospectivo, no experimental donde se procedió a realizar una búsqueda de artículos científicos en bases de datos electrónica como “Google Scholar” y “Pubmed/Medline” con un período de tiempo que abarca desde el año 2016 hasta la actualidad, utilizando palabras como “Endocannabinoides y esteatosis hepáticas”, obteniéndose para esta última un total de 4 290 artículos publicados desde el año 2017. En líneas generales se seleccionó un total de 7 artículos científicos que contaron con las características pertinentes para ser utilizados en la investigación. **Resultados:** El Sistema Endocannabinoide desempeña diversas funciones metabólicas relacionadas con la fisiología y fisiopatología hepática, donde son capaces de promover la lipogénesis de novo y limitar la eliminación de grasas lo que contribuye significativamente a la esteatosis hepática. En condiciones normales los receptores CB1 se expresan débilmente en el hígado, sin embargo, en pacientes con sobrepeso y daño hepático registran un aumento en la expresión de estos mismos receptores. Estudios clínicos en ratones indican que el antagonismo de los receptores CB1 provoca una inhibición de la lipogénesis además de una resistencia a la esteatosis hepática. **Conclusiones:** La comprensión de los mecanismos a través del cual los componentes del sistema endocannabinoide participan en la fisiopatología de la esteatosis hepática puede brindar diversas perspectivas para el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas efectivas.

Palabras clave: Sistema endocannabinoide, esteatosis hepática.

SUMMARY

Objective: To describe the role of the endocannabinoid system in the development of hepatic steatosis. **Design and Method:** Descriptive

research with documentary design, retrospective, non-experimental where a search of scientific articles was carried out in electronic databases such as "Google Scholar" and "Pubmed/Medline" with a period of time ranging from 2016 to the present, using words such as "Endocannabinoids and hepatic steatosis", obtaining for the latter a total of 4,290 articles published since 2017. In general terms, a total of 7 scientific articles were selected that had the pertinent characteristics to be used in the research. **Results:** The Endocannabinoid System performs several metabolic functions related to liver physiology and pathophysiology, where they are able to promote de novo lipogenesis and limit fat elimination, which contributes significantly to hepatic steatosis. Under normal conditions, CB1 receptors are weakly expressed in the liver, however, in overweight patients with liver damage, there is an increase in the expression of these same receptors. Clinical studies in mice indicate that antagonism of CB1 receptors causes inhibition of lipogenesis in addition to resistance to hepatic steatosis. **Conclusions:** Understanding the mechanisms through which components of the endocannabinoid system participate in the pathophysiology of hepatic steatosis may provide diverse perspectives for the development of new effective therapeutic strategies.

Key words: Endocannabinoid system, hepatic steatosis.

INTRODUCCIÓN

“En forma general, se denominan cannabinoides a los componentes o principios activos presentes o derivados de la planta cannabis. Todos estos cannabinoides son moléculas que contienen dentro de su estructura 2 o 3 anillos terpenofenólicos y cerca de 21 átomos de carbono” (1).

Los cannabinoides son el principal componente activo de la planta *Cannabis sativa*, son sustancias químicas que se van a enlazar con receptores específicos distribuidos a lo largo de todo el organismo independientemente de su origen y estructura además de tener la

capacidad de ejercer acciones neuroinmunoendocrinas principalmente. Dichas sustancias se van a clasificar en: Fitocannabinoides cuyo origen es a través de plantas donde se encuentra el Δ -9 tetrahidrocannabinol (THC) responsable de los efectos psicotrópicos de la planta, y el Cannabidiol (CBD) que gracias a su afinidad con receptores diferentes al del THC, sus efectos psicotrópicos son mínimos o nulos, asimismo también se clasifica en cannabinoides sintéticos que son fabricados en laboratorios y por último los endocannabinoides quienes son sintetizados por el organismo (2).

Las acciones en el organismo van a estar determinadas por la interacción del Sistema Endocannabinoide (SEC) definido como un sistema neuromodulador del metabolismo el cual está constituido por una triada conformado por receptores cannabinoides (CB1 y CB2), los endocannabinoides y enzimas responsables de la degradación de compuestos como la anandamida (AEA) y el 2-Araquidonilglicerol, quienes derivan del Ácido araquidónico. Esta triada está comprometida con una amplia gama de funciones fisiológicas en diversos sistemas como el Sistema Nervioso Central (SNC), sistema cardiovascular, sistema reproductivo, sistema metabólico, entre otros, asimismo la alteración de este sistema es el responsable de diversas condiciones fisiopatológicas (3).

Por otra parte también se han descrito otros cannabinoides dentro del SEC “como los receptores activados por proliferador de peroxisoma de tipo alfa y gamma (PPAR α y PPAR γ), el receptor de potencial transitorio tipo V1(TVPR1), los receptores de N-araquidonilglicina (GPR18 y GPR55), CB1 y CB2, siendo estos dos últimos los más estudiados” (3).

El CB1 forma parte de la familia de los receptores acoplado a proteína G y está ampliamente distribuido en el cerebro teniendo grandes concentraciones en el hipotálamo, hipocampo, corteza frontal y amígdala, es el más abundante en las terminaciones nerviosas excitatorias e inhibitorias pre-sinápticas además de expresarse en tejidos periféricos como el tejido adiposo, hígado, musculo esquelético, riñón, corazón, piel y células beta-pancreáticas. En contraste, el receptor CB2

tiene una mayor expresión en el sistema inmunitario así como en el hematopoyético principalmente (4).

Por otro lado, se puede definir la esteatosis hepática como una condición clínico-patológica caracterizada por la acumulación de lípidos en el hígado que puede generar daños similares a los producidos por el consumo de alcohol en individuos sin historial de consumo crónico, siendo la enfermedad hepática crónica más común. Es una enfermedad multifactorial con una compleja fisiopatología producida principalmente por un desbalance adquisición y remoción de los triglicéridos en el hígado. De acuerdo a su etiología se puede clasificar en primaria, haciendo referencia a los padecimientos asociados con el síndrome metabólico como la obesidad, diabetes tipo 2, la dislipidemia y la resistencia a la insulina; además de la secundaria donde será por efecto de la cirugía yeyunoileal de bypass, efectos adversos de ciertos medicamentos como los glucocorticoides, antiestrógenos, tamoxifeno, entre otros; y por último por otras causas diversas incluyendo a la infección por VIH y hepatotoxinas (5).

En este sentido, el hígado resulta un objetivo potencial de los endocannabinoides debido a que juega un papel importante en la lipogénesis de novo, se detecta además ARNm y proteína del receptor CB1 en tejido hepático de ratón, rata y humano, además de niveles de AEA y 2-AG comparables a los del cerebro. Es importante resaltar que se registró en varios animales con obesidad una regulación positiva de los receptores CB1 no solo en el hígado, sino también en adipocitos y músculo esquelético.

Como se sabe, la obesidad tanto en humanos como en animales de experimentación se asocia muy a menudo con la esteatosis hepática o hígado graso, en estudios en ratones se registró que la deficiencia de receptores CB1 en estos animales los hacía resistentes no solo a desarrollar obesidad inducida por una dieta rica en grasas sino también a la esteatosis asociada con esta. Estudios en pacientes humanos que presentaban infección viral de la hepatitis C se descubrió que el consumo diario de cannabis era un factor predisponente para la esteatosis hepática, por lo que estas observaciones indican que el sistema endocannabinoide

tiene un papel crucial en el desarrollo de dicha enfermedad pudiendo ser considerado como diana terapéutica (5).

Con base en lo antes expuesto el objetivo de esta investigación es describir el papel que tiene el sistema endocannabinoide en el desarrollo de la esteatosis hepática a través de la obtención de artículos científicos actualizados que permitan la comprensión del tema.

MÉTODOS

Para la elaboración de este artículo de revisión se llevó a cabo una investigación descriptiva con diseño documental, retrospectivo, no experimental donde se procedió a realizar una búsqueda de artículos científicos en bases de datos electrónica como “Google Scholar” y “Pubmed/Medline” con un período de tiempo que abarca desde el año 2016 hasta la actualidad, utilizando palabras como “Endocannabinoides y esteatosis hepáticas”, “Esteatosis hepática” “Endocannabinoids”, “steatosis liver and cannabinoids” entre otras.

Filtros utilizados para la búsqueda de información:

- Rango de tiempo para la búsqueda de información de 5 años menos al año actual, para así obtener la información más actualizada.
- Artículos completos y de libre acceso “Full Free Text”
- En español/inglés
- De la base de datos google Scholar se pudo recolectar información relevante con las palabras “Esteatosis hepática” donde resultaron aproximadamente 4 290 artículos publicados desde el año 2017 hasta la actualidad, de los cuales fueron elegidos 2. Con las palabras “endocannabinoides y esteatosis hepática” se arrojó un total de 96 artículos, donde se seleccionó 1. En cuanto a la palabra “Endocannabinoide” tuvo como resultado 602 artículos del cual fueron seleccionados 2.
- En la base de datos Pubmed/Medline se buscaron las palabras “steatosis liver and cannabinoids” obteniendo 102 resultados del cual fueron elegidos 2 artículos científicos. Para la palabra

“Endocannabinoids” hubo un total de 3 713 resultados del cual fueron elegidos 2 artículos.

Para finalizar, al tratarse de un tema tan extenso, se procedió a pesquisar la información más imprescindible para el estudio del papel que desempeña el sistema endocannabinoide en la esteatosis hepática.

RESULTADOS

SISTEMA ENDOCANNABINOIDE EN EL HÍGADO

Hace más de una década se reconoció la presencia del SEC a nivel hepático lo que ha permitido el estudio de la participación de esta triada en las distintas funciones metabólicas ligadas a la fisiología y fisiopatología hepática, a pesar de que anteriormente se creía que en condiciones normales no se expresaban los receptores CB1 en el hígado, estudios recientes han demostrado la expresión de ARNm de CB1 y CB2 en tejido hepático humano normal por tanto, dichos receptores van a mediar una serie de funciones biológicas en diversos tipos de células hepáticas como los hepatocitos, las células estrelladas y células endoteliales sinusoidales mayormente representadas por el receptor CB1, y en las células de Kupffer y células estrelladas se encontraran representadas por receptores CB2 (6).

Por otra parte, al presentarse un daño hepático de distintos grados se produce una sobreexpresión de RCB1 en los hepatocitos, miofibroblastos y células endoteliales, aumento de RCB2 en células de kupffer y miofibroblastos y sumado a esta respuesta se registra un aumento de la concentración de 2-AG y AEA, lo que sugiere la existencia de un mayor tono endocannabinoide hepático en condiciones fisiopatológicas como en la Esteatosis Hepática Alcohólica (EHNA) y la no alcohólica.

RECEPTOR CB1 EN LA LIPOGÉNESIS

Hay autores que explican que el consumo de energía y la utilización de las grasas se regulan de manera organizada, además de

que la estimulación de los receptores CB1 en los adipocitos provoca una desregulación de la síntesis de adiponectina afectando al metabolismo lipídico que incluye un aumento en la actividad de la lipoprotein lipasa, aumento en la oxidación de lípidos y estrés oxidativo, pero resulta importante destacar que el tejido adiposo desempeña un papel menos importante que el hígado en la lipogénesis ya que solo aporta de un 20 a un 30 % de los ácidos grasos circulantes en la sangre que posteriormente deben metabolizarse en el hígado. Estudios clínicos han indicado que “la obesidad inducida por una dieta alta en grasa (HFD) se asocia con un aumento de la lipogénesis de novo hepática a pesar de la mayor disponibilidad que presenta la grasa dietaria” (3).

Se ha sugerido la activación del SEC durante la etapa temprana de la obesidad inducida por un alto contenido de grasas, sustentándose en estudios donde se produjo un aumento de los niveles del receptor CB1 los hígados de los ratones de tipo salvaje alimentados con una dieta alta en grasas (HFD) durante 3 semanas en comparación a unos ratones de tipo salvaje alimentados con una dieta normal, donde los ratones que carecían de receptores CB1 desarrollaron de forma considerable menos masa grasa en comparación a los de tipo salvaje (6).

Se ha demostrado que los receptores endocannabinoides desencadena vías posteriores de resistencia a la insulina, a través de la esteroil-CoA desaturasa-1 (SCD1) ya que se generan ácidos grasos monoinsaturados con capacidad de inhibir la amida hidrolasa de ácidos grasos (FAAH) y por tanto promover a un aumento de niveles hepáticos de anandamida en ratones obesos (DIO). En líneas generales el SEC hepático trabaja en conjunto con la SCD1, ya que la regulación positiva de uno genera un ciclo de retroalimentación positiva que finalmente se suma a la lipogénesis y la resistencia a la insulina en ratones obesos (6).

Como consecuencia de la administración de un HFD, se mostró un aumento de la síntesis de ácidos grasos (AG) hepáticos, así como el desarrollo de un fenotipo de esteatosis hepática. Sin embargo, estos síntomas fueron mitigados por rimonabant y estaban ausentes en ratones con inactivación de CB1. La activación de CB1 aumentó la síntesis de ácidos grasos en ratones normales, un efecto que no

se observó en ratones con inactivación de CB 1. La activación del receptor CB 1 afecta el metabolismo de las grasas en el hígado aumentando la expresión génica lipogénica, la síntesis de novo ácidos grasos y la actividad enzimática lipogénica (6).

SEC EN LA ESTEATOSIS HEPÁTICA

La esteatosis se caracteriza principalmente por la acumulación de lípidos en el hígado como consecuencia a un mal funcionamiento en el metabolismo y transporte desde y hacia el hígado. Esta patología está estrechamente relacionada con la obesidad y la resistencia a la insulina además que el proceso inflamatorio persistente en esta situación da lugar a una Esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) y fibrosis, cuya complicación puede dar lugar a una cirrosis.

En estudios en humanos se ha demostrado que las concentraciones de 2-AG elevadas, así como también la producción esplácnica de triglicéridos tienen una relación con el contenido de grasa hepática. De tal forma que los receptores de CB1 y CB2 expresados en el hígado se activan por 2-AG lo que genera un exceso en la lipogénesis de *novo*, provocando por consiguiente un aumento de los triglicéridos, ácidos grasos saturados, y por lo tanto una esteatosis hepática (3).

Como se ha mencionado anteriormente los ratones que carecen de receptores CB1 son resistentes no solo a la obesidad sino también a la esteatosis asociada, por otra parte la esteatosis de ratones Zucker genéticamente obeso puede reducirse significativamente cuando se genera un bloqueo crónico de los receptores CB1.

En humanos se realizó un estudio epidemiológico en sujetos que presentaban infección por hepatitis C, donde se descubrió que el consumo diario de cannabis fue un importante factor predisponente para la esteatosis hepática (7).

ANTAGONISMO RCB1 COMO DIANA TERAPÉUTICA

Varios investigadores, realizaron un estudio cuyo objetivo fue investigar los efectos del bloqueo del receptor CB1 sobre el contenido de adipocinas y citocinas proinflamatorias en el tejido adiposo y el

tejido hepático de ratones con EHGNA. Dividiéndolos en grupos de control alimentados con HFD por 20 semanas, otro grupo alimentado con una dieta control y el Rimonabant durante 20 semanas y un tercer grupo un alimentado con HFD y tratado con rimonabant después de 18 semanas (8).

Dicho estudio tuvo como resultado la reducción significativa de leptina, resistina, apelina, visfatina, interleucina 6 (IL-6) e interferón- γ (IFN- γ) en el tejido adiposo subcutáneo y visceral en el grupo HFR en comparación con el grupo HF ($p < 0,01$). Rimonabant redujo la concentración hepática de IL-6 e IFN- γ , así como la concentración plasmática de glucosa e insulina y el índice de evaluación del modelo homeostático en el grupo HFR en comparación con el grupo HF ($p < 0,01$). Se puede concluir que la utilidad potencial del bloqueo CB1 en el tratamiento de la EHGNA inducida por HFD se debe a la modulación del perfil de adipocinas y citocinas proinflamatorias tanto en el tejido adiposo como en el hígado, así como al metabolismo de la glucosa (8).

Finalmente es importante continuar realizando investigación científica multidisciplinaria para favorecer la correcta toma de decisiones de los usuarios, los profesionales de la salud y los legisladores. La investigación preclínica establece las bases para conocer los usos potenciales de esta planta y las reacciones del sistema endocannabinoide como blanco terapéutico; es necesario escalar hacia los estudios clínicos para poder utilizar estas sustancias en dosis adecuadas y así contribuir en el tratamiento como coadyuvante en padecimientos dentro de un contexto de medicina basada en evidencias (9).

CONCLUSIÓN

El sistema endocannabinoide va más allá que la modulación de un solo sistema en el organismo, juega un papel crucial en diversas funciones en el organismo gracias a la amplia distribución de sus receptores en los tejidos, donde se destaca el tejido hepático donde resulta un objetivo potencial en las acciones metabólicas. Como se demuestra en estudios tanto en animales como en humanos al realizar una

modulación ya sea farmacológica o genética en el SEC generan cambios metabólicos que pueden favorecer o agravar enfermedades hepáticas, específicamente la esteatosis. La comprensión de los mecanismos a través del cual los componentes del sistema endocannabinoide participan en la fisiopatología de la esteatosis hepática puede brindar diversas perspectivas para el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas efectivas, como por ejemplo el rimonabant un antagonista de los receptores CB1 quien en un tiempo fue utilizado en el tratamiento de la obesidad, sin embargo, debido a la amplia distribución de los receptores CB1 en el SNC generó una cantidad elevada de efectos adversos neuropsiquiátricos por lo que fue retirado del mercado, por lo que deben continuar las investigaciones hasta conseguir nuevas herramientas terapéuticas adecuadas para el tratamiento de enfermedades hepáticas.

REFERENCIAS

1. Inzunza G, Peña A. Del cannabis a los cannabinoides una perspectiva médico-científica. *Rev Med UAS.* 2007;9(2).
2. Pascual S J, Fernández Rodríguez B. Breve reseña sobre la farmacología de los cannabinoides. *MEDISAN.* 2017;21(3):351-362.
3. Soria Lara DM. El Sistema de Endocannabinoides como regulador de la lipogénesis y su posible modulación por la Mangiferina. *Rev Biomed.* 2019;30(2). <https://doi.org/10.32776/revbiomed.v30i2.638>
4. Millán Guerrero O, Millán I. Cannabis y los sistemas exocannabinoide y endocannabinoide. Su uso y controversias. *Gac Méd Méx.* 2019;155:508-512.
5. Aguilera-Méndez A. Esteatosis hepática no alcohólica: una enfermedad silente. *Rev Méd Instit Mex Seg Soc.* 2019;56(6):544-549. <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=85902>
6. Bazwinsky-Wutschke I, Zipprich A, Dehghani F. Endocannabinoid System in Hepatic Glucose Metabolism, Fatty Liver Disease, and Cirrhosis. *Internat J Molec Scienc.* 2019;20(10):2516. <https://doi.org/10.3390/ijms20102516>

7. Valenzuela C, Castillo C, Ronco A, Aguirre C, Hirsh S, Llanos M. Sistema endocannabinoide y desarrollo de esteatosis hepática. *Rev Med Chile*. 2016;142:353-360.
8. Jorgačević B, Vučević D, Vesković M, Mladenović D, Vukićević D, Vukićević R J, et al. The effect of cannabinoid receptor 1 blockade on adipokine and proinflammatory cytokine concentration in adipose and hepatic tissue in mice with nonalcoholic fatty liver disease. *Canadian J Physiol Pharmacol*. 2019;97(2):120-129. <https://doi.org/10.1139/cjpp-2018-0607>
9. Robles Sierra E J, González Hernández B. Un vistazo al Sistema de Cannabinoides. *Rev Ciencias*. 2022:17-22. Opinión <https://orcid.org/0000-0003-4870-1378>
<https://orcid.org/0000-0001-5638-4689> <https://orcid.org/0000-0001-5638-4689>
DOI: <https://doi.org/10.29105/cienciauanl26.120-2>