

Artículo de revisión

Efecto protector del cannabis en la esteatosis hepática

Protective effect of cannabis on hepatic steatosis

Néstor Israel Quinapanta Castro^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-6870-642X>

Andrés Francisco Orbea Fernández¹ <https://orcid.org/0009-0001-7385-3106>

¹Universidad Regional Autónoma de los Andes (UNIANDES), Ecuador.

*Autor para la correspondencia: ua.nestorqc81@uniandes.edu.ec

RESUMEN

La esteatosis hepática se distingue por la excesiva acumulación de triglicéridos en el interior de los hepatocitos, sus hepatocitos contienen más del 4-5 % de triglicéridos. Se ha vuelto en un hallazgo frecuente en la práctica clínica, con una prevalencia del 20 al 30 % en los países occidentales, siendo la enfermedad hepática más prevalente. El objetivo del estudio fue analizar si el consumo de cannabinoides está asociado con una reducción en el riesgo de desarrollar Enfermedad Hepática Grasa No Alcohólica. Se realizó una búsqueda sistemática de ensayos clínicos desde 2008 hasta el 2023 a través de los metabuscadores Pubmed, Web of Science y Scopus utilizando la metodología PRISMA 2020. Ocho estudios fueron incluidos tras cumplir los criterios de inclusión y exclusión. El número total de personas incluidas en el presente estudio fue de 6.162.716 mayores de 18 años. Dos estudios transversales, un estudio retrospectivo y varios

estudios prospectivos que sugieren que el consumo de cannabis podría tener un efecto protector sobre la esteatosis hepática. El análisis longitudinal prospectivo de mayor envergadura llegó a la conclusión de que no se observó un efecto causal significativo. Se concluye que la mayoría de los estudios que hablan a favor del cannabis son estudios transversales o retrospectivos. Los resultados son contradictorios, sin embargo, hacen falta más estudios prospectivos que evalúen la asociación causal entre el consumo de cannabis y su efecto protector sobre la Enfermedad Hepática Grasa No Alcohólica.

Palabras clave: Hígado Graso; Cannabinoides; Cannabis; Esteatosis Hepática; PRISMA 2020.

ABSTRACT

Hepatic steatosis is distinguished by the excessive accumulation of triglycerides within hepatocytes, with these hepatocytes containing more than 4-5 % triglycerides. It has become a frequent finding in clinical practice, with a prevalence of 20 to 30 % in Western countries, making it the most prevalent liver disease. The aim of the study was to analyze whether the consumption of cannabinoids is associated with a reduced risk of developing Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). A systematic search of clinical trials from 2008 to 2023 was conducted using the meta-search engines PubMed, Web of Science, and Scopus, following the PRISMA 2020 methodology. Eight studies were included after meeting the inclusion and exclusion criteria. The total number of individuals included in the present study was 6,162,716, all over 18 years of age. Two cross-sectional studies, one retrospective study, and several prospective studies suggest that cannabis consumption might have a protective effect on hepatic steatosis. The largest prospective longitudinal analysis concluded that no significant causal effect was

observed. It is concluded that most studies favoring cannabis are cross-sectional or retrospective studies. The results are contradictory; however, more prospective studies are needed to evaluate the causal association between cannabis consumption and its protective effect on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease.

Keywords: Fatty Liver; Cannabinoids; Cannabis; Hepatic Steatosis; PRISMA 2020.

Recibido: 29/08/2024

Aprobado: 04/10/2024

Introducción

El cannabis, comúnmente conocido como marihuana, es una planta que contiene varios compuestos activos, incluidos los cannabinoides como el tetrahidrocannabinol (THC) y el cannabidiol (CBD). Estos cannabinoides interactúan con el sistema endocannabinoide en el cuerpo humano, influyendo en diversos procesos fisiológicos. El cannabis se ha utilizado tanto de manera recreativa como medicinal, con investigaciones en curso que exploran sus posibles beneficios terapéuticos y riesgos.

Por otra parte, la esteatosis hepática, también conocida como enfermedad del hígado graso, se caracteriza por la acumulación excesiva de triglicéridos dentro de las células del hígado, superando el 4-5 % del peso hepático. Esta condición es prevalente en la práctica clínica, con una tasa de ocurrencia significativa del 20 al 30% en los países occidentales, lo que la convierte en la enfermedad hepática más común. La esteatosis hepática puede progresar a condiciones hepáticas más severas, incluyendo la esteatohepatitis no alcohólica (NASH), cirrosis y cáncer de hígado.

El problema científico que se aborda en este estudio son los hallazgos poco claros y contradictorios sobre el posible efecto protector del cannabis en la esteatosis hepática. Con la creciente prevalencia de la Enfermedad Hepática Grasa No Alcohólica (EHGNA) y el uso generalizado del cannabis, es esencial determinar si el cannabis puede servir como un factor protector contra el desarrollo de la enfermedad del hígado graso.

La esteatosis hepática se distingue por la excesiva acumulación de triglicéridos en el interior de los hepatocitos,⁽¹⁾ con más del 4-5 % de triglicéridos,^(2,3) debido a una disrupción en los sistemas homeostáticos que controlan la producción y utilización de grasas en el hígado.⁽⁴⁾ La EHGNA es la forma más común de hígado graso y está relacionada con obesidad, resistencia a la insulina, diabetes tipo 2, hiperuricemia e hipertensión, mientras que la enfermedad del EHGA está ligada al consumo de etanol.⁽⁵⁾

La EHGA se distingue por la aparición de resistencia a la insulina independiente del consumo de alcohol o de otros fármacos esteatogénicos, lo que provoca un incremento en la liberación de ácidos grasos por parte de los adipocitos y un aumento en la circulación de ácidos grasos libres, conllevando a un almacenamiento anormal de grasa en el hígado.⁽⁶⁾

Este exceso de grasa puede originarse por distintos mecanismos: (a) incremento en la síntesis de ácidos grasos; (b) reducción en la oxidación de ácidos grasos; (c) aumento en el transporte de ácidos grasos desde órganos periféricos al hígado; y (d) disminución en el transporte eficiente de triglicéridos desde el hígado hacia la circulación general y órganos periféricos.⁽¹⁾ La esteatosis hepática se ha vuelto un hallazgo frecuente en la práctica clínica, con una prevalencia del 20 al 30 % en los países occidentales, siendo la enfermedad hepática más prevalente.^(2,7)

Además, la EHGNA representa la causa más frecuente de hipertransaminemia en occidente.⁽⁸⁾ La prevalencia de EHGA aumenta con la edad, siendo más común en hombres de entre 40 y 65 años, y es mayor en individuos de origen hispano y menor en afroamericanos.⁽²⁾

En la actualidad, las principales organizaciones internacionales sugieren que no se lleven a cabo pruebas de detección de forma rutinaria en la población general.^(9–11) Aunque no existen fármacos autorizados para abordar la EHGNA, una vez que se establece el diagnóstico, las directrices revisadas de la American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) aconsejan el empleo de vitamina E en pacientes sin diabetes mellitus, y el uso de pioglitazona en pacientes diabéticos.⁽¹²⁾ Además de lograr una pérdida de peso notable, otro elemento clave en el manejo implica la disminución de los factores de riesgo asociados con la mortalidad cardiovascular, oncológica y hepática.⁽¹³⁾

La creciente evidencia indica que los cannabinoides desempeñan un rol significativo en la regulación del hígado graso.⁽¹⁾ El sistema endocannabinoide (eCBS) está presente en prácticamente todos los órganos y tejidos de los mamíferos y cumple un papel crucial en la regulación de diversas funciones fisiológicas.⁽⁶⁾ Este sistema incluye receptores cannabinoides (CBRs), moléculas lipídicas denominadas "endocannabinoides (EC)" y enzimas para su descomposición.^(14–16)

Los EC tienen diversos efectos tanto en el sistema nervioso central como en el periférico, mediados a través de los receptores de cannabinoides específicos CB1 y CB2.⁽¹⁷⁾ El receptor CB1 se localiza principalmente en el cerebro, aunque también se ha identificado en células endoteliales y hepatocitos. El receptor CB2 se ubica en tejidos periféricos y se ha observado en células de Kupffer.⁽¹⁸⁾ Se ha documentado que los EC desempeñan un papel importante en el metabolismo

lipídico mediante la activación de los receptores de cannabinoides acoplados a proteínas G.⁽¹⁹⁾ Aunque tanto los hepatocitos como las células no parenquimatosas pueden generar EC, la presencia de los receptores CB1 y CB2 en el hígado adulto es mínima o nula.⁽¹⁷⁾

El uso de cannabis está asociado con un incremento en el apetito y en la ingesta de calorías, pero de manera paradójica, también se relaciona con un riesgo reducido de obesidad y diabetes.⁽¹³⁾ En modelos animales, la inhibición del CB1 ha evidenciado una mejora global en el síndrome metabólico al disminuir la ingesta de calorías y aumentar el gasto de energía, así como inhibir la síntesis lipídica de novo.⁽¹⁸⁾ La marihuana, también llamada cannabis, es la sustancia ilícita más extendida, pero es rigurosamente controlada. Se estima que entre el 2,7 % y el 4,9 % de la población mundial ha utilizado cannabis recientemente.⁽²⁰⁾

La relevancia de la EHGNA en la salud pública proviene de su gran influencia en la morbilidad y la demanda de servicios médicos en todo el mundo.⁽⁴⁾ Abarca desde el acúmulo simple de grasa en el hígado hasta la esteatohepatitis no alcohólica con fibrosis variable. La fase final se asocia con la activación de vías de fibrosis y un riesgo del 10 al 20 % de desarrollar cirrosis en 10 a 20 años.⁽²¹⁾ La principal causa de mortalidad atribuida a la EHGNA es la enfermedad cardiovascular, además de un aumento en la mortalidad por neoplasias malignas.⁽⁴⁾

La EHGNA representa una carga económica significativa para el sistema sanitario global. En 2017, los costos de por vida de los pacientes en EE. UU. se estimaron en \$222,600 millones, y el costo de la población con EHGNA avanzada se estimó en \$95,400 millones de dólares.⁽³⁾ Ante la ausencia de medicamentos aprobados para el manejo adecuado, es crucial promover estudios y estrategias de salud pública que ayuden a reducir la morbilidad y los gastos sanitarios excesivos. Según

la OMS, cerca de 147 millones de personas consumen cannabis, representando el 2,5 % de la población mundial.⁽²²⁾ Un 27 % de las personas informaron haber utilizado cannabis con propósitos médicos en un estudio en Estados Unidos y Canadá.⁽²³⁾

Debido a la ausencia de estudios de alta calidad metodológica y la dificultad de realizar ensayos clínicos aleatorizados doble ciego para evaluar el riesgo de EHGNA y asuntos legales, hacen falta revisiones sistemáticas que evalúen los estudios existentes. La mayoría de los artículos publicados son estudios transversales, lo que impide establecer causalidad y tener evidencia sólida al respecto.

El objetivo del estudio fue analizar si el consumo de cannabinoides está asociado con una reducción en el riesgo de desarrollar Enfermedad Hepática Grasa No Alcohólica.

Métodos

Se ha realizado un análisis crítico y sistemático de la literatura especializada en julio de 2023, abarcando publicaciones desde el año 2008 hasta la actualidad, en tres bases de datos: MEDLINE/PubMed, Scopus y Web of Science. Se utilizaron términos MeSH (Medical Subject Headings) y se combinaron con operadores booleanos AND y OR para generar la estrategia de búsqueda:

((Fatty Liver OR Chemical and Drug Induced Liver Injury) OR Non-alcoholic Fatty Liver Disease) AND (((((Cannabis OR Cannabinoids) OR Marijuana Abuse) OR Medical Marijuana) OR Marijuana Smoking) OR Marijuana Use)

Esta combinación de términos fue la que arrojó los mejores resultados en los metabuscadores de las tres bases de datos. El procedimiento se realizó de manera independiente por los investigadores para evitar sesgos.

Se incluyeron estudios observacionales que proporcionan evidencia sobre el efecto protector de los cannabinoides en la EHGNA. La población de los estudios incluidos abarcó participantes de todas las edades y sexos, con cualquier grado de discapacidad y en todos los contextos. Se consideraron todos los artículos que utilizaron cannabinoides administrados a cualquier dosis, vía de administración y duración.⁽⁴⁶⁾

Se excluyeron estudios que utilizaron muestras no humanas, aquellos que estudiaron otros trastornos metabólicos y estudios de series de casos.

Se adhirió a las pautas establecidas en el documento PRISMA 2020 (24), que incluye 27 puntos a considerar. Se utilizó una lista de verificación expandida, una lista para verificar el resumen de manera estructurada y un diagrama de flujo. En la Figura 1 se presenta el diagrama de flujo del proceso de selección de estudios:

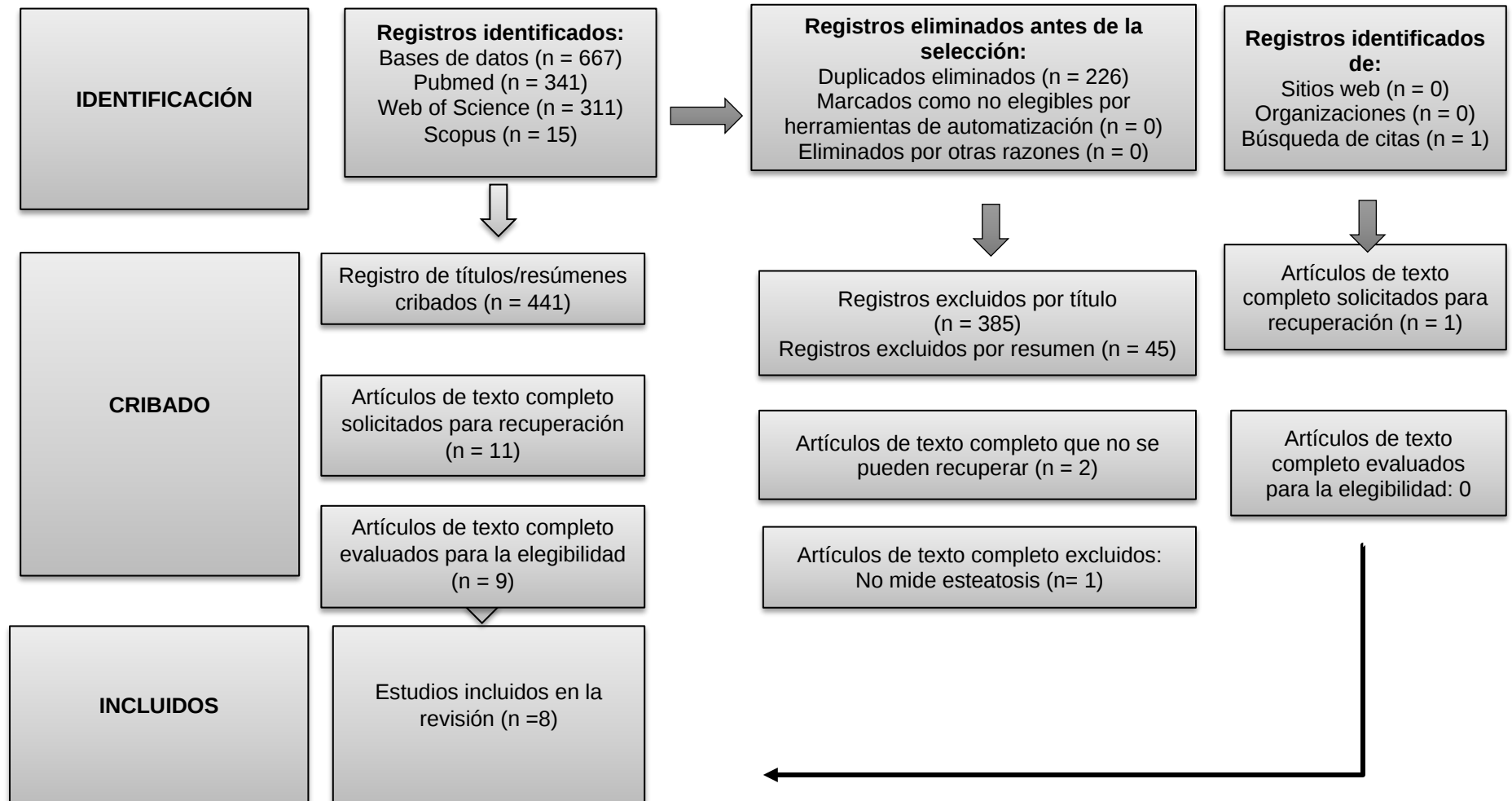


Fig. 1- Diagrama de flujo de la selección de estudios incluidos según metodología PRISMA 2020.RESULTADOS

Selección de estudios

Se identificaron 668 artículos destacados en las bases de datos y un registro adicional mediante otros medios. Ocho estudios fueron incluidos (20, 25–31) tras cumplir los criterios de inclusión y exclusión (Figura 1).

Características de los estudios

El número total de personas incluidas en el presente trabajo fue de 6.162.716 mayores de 18 años, en los ocho estudios incluidos, de los cuales son: un estudio de casos y controles,⁽²⁵⁾ cuatro estudios transversales (20, 26, 28) y cuatro estudios de cohortes.^(27, 29–31) Todos los estudios evaluaron el consumo de cannabis y su repercusión en la EHGNA.

Efectos sobre la prevalencia

De acuerdo con los hallazgos presentados por Adejumo *et al.*,⁽²⁵⁾ se evidenció una menor prevalencia no ajustada de enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) entre los individuos que eran usuarios de cannabis (UC) en comparación con aquellos que no lo eran. Los usuarios dependientes de cannabis (UDC) exhibieron una prevalencia del 0,38 %, mientras que los usuarios no dependientes (UNDC) tuvieron un 0,77 % y los no usuarios (NU) presentaron un 0,91 %. Los resultados destacaron que los usuarios de cannabis mostraron una prevalencia significativamente reducida de EHGNA en comparación con los no usuarios (AOR: 0,82 [0,76–0,88]; $p < 0,0001$). Además, se constató que la prevalencia de EHGNA fue un 15 % menor en los UNDC (AOR: 0,85 [0,79–0,92]; $p < 0,0001$) y un 52 % menor en los usuarios dependientes (AOR: 0,49 [0,36–0,65]; $p < 0,0001$).

En el estudio de Du *et al.*,⁽²⁶⁾ se registró una prevalencia de esteatosis del 50,3 % en los participantes que nunca habían consumido marihuana, del 35 % en aquellos que eran usuarios anteriores y del 14,7 % en los usuarios actuales. Comparando con los no consumidores de marihuana, tanto los usuarios anteriores como los

actuales presentaron una menor prevalencia de esteatosis hepática ($p = 0,184$ y $p = 0,048$, respectivamente). Se identificó una asociación estadísticamente significativa entre el uso actual de marihuana y la presencia de esteatosis en todos los modelos de regresión logística multivariada después de ajustar por diversas covariables (Modelo I: OR = 0,62, IC 95 %: 0,49–0,78, $p < 0,001$; Modelo II: OR = 0,7, IC 95 %: 0,5–0,98, $p = 0,039$, Modelo III: OR = 0,69, IC 95 %: 0,48–0,997, $p = 0,048$).

Los resultados reportados por Kim *et al.*⁽²⁷⁾ revelaron una asociación inversa entre el consumo de marihuana y la sospecha y diagnóstico de EHGNA mediante ecografía ($p < 0,001$). La prevalencia de EHGNA diagnosticada por ecografía fue del 23,2 % en los usuarios actuales de marihuana, mientras que los usuarios anteriores y nunca usuarios presentaron una prevalencia del 29,4 % y 35,0 %, respectivamente ($p < 0,001$). Comparando con aquellos sin experiencia previa en el consumo de marihuana, aquellos que la consumían mostraron una menor probabilidad de desarrollar EHGNA diagnosticada por ecografía (OR: 0,75, IC del 95 %: 0,57–0,98 para los usuarios actuales) en un modelo ajustado por edad, sexo y origen étnico.

A pesar de que el uso diario de cannabis se asoció con la ausencia de diagnóstico de esteatosis (OR [IC 95 %]: 0,62 [0,41; 0,95]; $p = 0,03$), esta relación no se observó para el uso regular (0,95 [0,61; 1,47]; $p = 0,80$). Sin embargo, se confirmó la relación entre el uso diario de cannabis y una menor frecuencia de esteatosis (Razón de Odds ajustada [aOR] [IC 95 %] = 0,64 [0,42; 0,99]; $p = 0,046$) después de ajustar por el índice de masa corporal, la exposición actual o previa a lamivudina/zidovudina y el consumo de alcohol perjudicial.⁽³¹⁾

Efectos sobre el índice de Hígado Graso

Adicionalmente, se observó que los individuos que consumían cannabis cumplían con una menor frecuencia los criterios de esteatosis hepática en comparación con aquellos que no consumían ($X^2 = 7.97$, $p = 0.019$). En el análisis longitudinal, los

pacientes que mantuvieron el consumo de cannabis después de un período de 3 años experimentaron el menor aumento en el Índice de Hígado Graso (FLI) a lo largo del tiempo. Este incremento fue significativamente menor en comparación con el aumento en FLI observado en aquellos que dejaron de consumir cannabis ($p = 0,022$) y en los que nunca lo habían usado ($p = 0,016$).⁽²⁹⁾ Estos resultados concuerdan con los hallazgos de Barré *et al.*⁽³⁰⁾ quienes informaron que el uso regular o diario de cannabis se asoció con un riesgo un 67 % menor de tener un Índice de Hígado Graso (FLI) elevado en comparación con aquellos que no lo utilizaban o lo usaban de manera ocasional (OR [IC del 95 %]: 0,33 [0,19; 0,60]; $p < 0,0001$). Además, el modelo logístico multivariable confirmó la relación entre el uso regular o diario de cannabis y un riesgo reducido en un 55 % de tener un FLI elevado (razón de momios ajustada [IC del 95 %]: 0,45 [0,22; 0,94]; $p = 0,045$).

Efectos contradictorios

La esteatosis marcada fue significativamente más frecuente en los fumadores diarios de cannabis (32,9 %) en comparación con los consumidores ocasionales (7,7 %) y los no consumidores (16,0 %; $p = 0,001$) en pacientes con Hepatitis C crónica (HCC).⁽²⁸⁾ Sin embargo, Wang *et al.*⁽²⁰⁾ no observó un efecto causal significativo del consumo de cannabis a lo largo de la vida sobre el riesgo de EHGNA (OR: 1,55; IC del 95 %: [0,72, 3,31], $p = 0,26$).

Otros resultados secundarios

En comparación con los no usuarios de cannabis, aquellos que eran usuarios de cannabis presentaban un menor riesgo de padecer hiperlipidemia (UDC: 8,3 %, UNDC: 12,5 % frente a NU: 30,4 %) y diabetes (UDC: 7,9 %, UNDC: 13,6 % frente a NU: 25,4 %).⁽²⁸⁾ Además, se detectaron aumentos significativos en el porcentaje de pacientes cuyos indicadores hepáticos excedían los valores normales (ALT > 40, GGT > 32; diferencia porcentual = 6, $p = 0,021$; y diferencia porcentual = 11,4, $p <$

0,001, respectivamente). También se constataron incrementos significativos en el porcentaje de pacientes con resultados superiores al límite normal para la leptina y la proteína C reactiva de alta sensibilidad (% de diferencia = 25,1, $p < 0,001$; y % de diferencia = 14,6, $p < 0,001$, respectivamente).⁽²⁹⁾

El análisis univariado destacó que la edad, el sexo, el origen étnico, el índice de masa corporal (IMC), el estado civil, el tabaquismo, el consumo de marihuana, la hipertensión, las enfermedades cardiovasculares (ECV), la enfermedad renal crónica (ERC) y la diabetes estaban asociados con la presencia de esteatosis en los participantes (todos con un valor de $p < 0,05$).⁽²⁶⁾ Otros factores asociados con esteatosis marcada incluyeron infección por VHC genotipo 3 (39,4 %; $p < 0,001$), presencia de hiperglucemia o diabetes (47,8 %; $p = 0,001$), $\text{IMC} \geq 27 \text{ kg/m}^2$ (28,8 %; $p = 0,01$), abuso de alcohol en curso (35,7 %; $p = 0,003$), tabaquismo (>10 cigarrillos/día, 24,6 %; $p = 0,04$) (28). Hubo también un efecto significativo del uso regular o diario de cannabis en el IMC ($-0,57 [-0,80; -0,33]$, $p < 0,0001$) y en la circunferencia de la cintura ($-1,32 [-2,20; -0,44]$, $p = 0,003$), pero no en GGT ni en los triglicéridos.⁽³⁰⁾

Discusión

Diferentes líneas de evidencia indican la importancia fundamental del sistema endocannabinoide hepático en el desarrollo de la EHGNA.^(32,33) Estos estudios destacan una posible relación entre el uso de cannabis y una menor prevalencia de enfermedad hepática grasa no alcohólica, sugiriendo un potencial efecto beneficioso del cannabis en este contexto clínico. Sin embargo, existen pocos estudios prospectivos de calidad que ayuden a evaluar la causalidad de la exposición a cannabis en la EHGNA.

Investigaciones respaldan la participación de los receptores cannabinoides tipo 1 (CB1R) en la patogénesis de la EHGNA. La activación de los CB1R en el hígado desencadena vías de lipogénesis hepática, contribuyendo al desarrollo de esteatosis y resistencia a la insulina, factores principales implicados en la fisiopatología de la enfermedad.^(34–37) En contraste, el bloqueo periférico hepático de los CB1R demuestra suprimir la acumulación de grasa en el hígado y la resistencia a la insulina, además de tener un efecto positivo en diversos biomarcadores relacionados con la EHGNA y la esteatohepatitis no alcohólica.^(38–40) Además del papel fundamental de CB1R, cada vez más pruebas respaldan la contribución de los receptores cannabinoides tipo 2 (CB2R) en la instauración de la esteatosis hepática, exacerbando la inflamación hepática y la resistencia a la insulina.⁽⁴¹⁾

El análisis longitudinal prospectivo más extenso, con una muestra de 184.765 individuos, concluye que no se observa un efecto causal significativo del consumo de cannabis a lo largo de la vida sobre el riesgo de EHGNA (OR: 1,55; $p = 0,26$).⁽²⁰⁾ Adicionalmente, un estudio observacional indica que la presencia notable de esteatosis hepática es considerablemente más prevalente entre los individuos que consumen cannabis diariamente (32,9 %) en comparación con los no consumidores (16,0 %; $p = 0,001$) en pacientes con HCC.⁽²⁸⁾ Sin embargo, dos estudios transversales,^(26,27) un estudio retrospectivo⁽²⁵⁾ y varios estudios prospectivos^(29–31) sugieren que el consumo de cannabis podría tener un efecto protector sobre la esteatosis hepática.

En un extenso estudio de casos y controles que abarca a más de 5 millones de pacientes en los Estados Unidos, Adejumo y colaboradores⁽²⁵⁾ reportan una disminución significativa en la prevalencia de EHGNA entre aquellos que consumen cannabis. Además, un estudio que evalúa cannabidiol encuentra que las

alteraciones bioquímicas más notables consisten en el aumento de los niveles séricos de ALT, AST y GGT⁽⁴²⁾ coincidiendo con los hallazgos del presente estudio.

Los resultados son contradictorios, sin embargo, es necesario realizar más estudios prospectivos que evalúen la asociación causal entre el consumo de cannabis y su efecto protector sobre la EHGNA.

Este estudio complementa los hallazgos de Solís Sánchez *et al.* (2024), quienes analizan las bases terapéuticas del cannabis y su aplicación en medicina. Mientras Solís Sánchez y colaboradores exploran los mecanismos terapéuticos del cannabis y su potencial en diversas áreas médicas, este estudio se enfoca específicamente en el impacto del consumo de cannabis sobre la EHGNA. Ambas investigaciones destacan la necesidad de estudios adicionales para entender mejor las aplicaciones clínicas del cannabis, particularmente en relación con su posible efecto protector y terapéutico en condiciones hepáticas. La evidencia emergente sugiere un potencial significativo, aunque contradictorio, que subraya la urgencia de realizar más investigaciones prospectivas y controladas para confirmar estos beneficios y entender la fisiopatología subyacente.⁽⁴³⁾

También se relaciona con la investigación de Noroña y Vega (2022), quienes examinan los factores de riesgo asociados al uso y consumo de drogas en estudiantes del Instituto Superior Tecnológico Sucre, centrándose en los factores sociales y de comportamiento que influyen en el consumo de drogas,⁽⁴⁴⁾ mientras que el presente estudio analiza específicamente el impacto del consumo de cannabis sobre la EHGNA. Ambos estudios contribuyen al entendimiento del uso de drogas y sus implicaciones, destacando la importancia de considerar tanto los factores de riesgo asociados con el consumo como los posibles efectos protectores y terapéuticos de sustancias como el cannabis. La integración de

estos enfoques puede ofrecer una perspectiva más amplia sobre las implicaciones del consumo de cannabis, tanto a nivel de salud pública como clínica.

Este estudio complementa los hallazgos de Jaramillo *et al.* (2022), quienes realizaron un análisis multicriterio para seleccionar el sistema de triaje más adecuado para las unidades de atención de urgencias en Ecuador.⁽⁴⁵⁾ Mientras Jaramillo y colaboradores se enfocan en optimizar la gestión de emergencias mediante la implementación de sistemas de triaje eficientes, este estudio se centra en el impacto del consumo de cannabis sobre la EHGNA. Ambos estudios subrayan la importancia de una atención sanitaria eficaz y la necesidad de implementar sistemas que permitan la identificación y el manejo adecuados de condiciones críticas. En el contexto de pacientes con EHGNA, un sistema de triaje eficiente es crucial para priorizar y gestionar las complicaciones hepáticas potencialmente graves, asegurando que estos pacientes reciban la atención adecuada en situaciones de emergencia.

Conclusiones

La mayoría de la evidencia disponible sugiere que el consumo de cannabis podría actuar como un factor protector contra la EHGNA. Sin embargo, los resultados de la cohorte más grande no muestran una significancia estadística. La mayoría de los estudios que apoyan esta hipótesis son de naturaleza transversal o retrospectiva, lo que limita la capacidad de establecer una relación causal sólida.

A pesar de estos hallazgos prometedores, los resultados son contradictorios y se requiere más investigación prospectiva para evaluar la asociación causal entre el consumo de cannabis y su posible efecto protector sobre la EHGNA. La fisiopatología detrás de esta relación aún no se comprende completamente, lo que

subraya la necesidad de explorar los cannabinoides como una opción potencial para tratar y/o prevenir la EHGA.

No es posible ofrecer recomendaciones sobre el uso clínico del cannabis en pacientes con EHGA hasta que se disponga de evidencia prospectiva y de alta calidad que confirme estos hallazgos.

Referencias bibliográficas

1. Purohit V, Rapaka R, Shurtleff D. Role of cannabinoids in the development of fatty liver (steatosis). *AAPS Journal*. 2010;12(2):233–7.
2. Bedogni G, Nobili V, Tiribelli C. Epidemiology of fatty liver: An update. *World J Gastroenterol*. 2014;20(27):9050–4.
3. Hamid O, Eltelbany A, Mohammed A, Alsabbagh K, Trakroo S, Asaad I. *Annals of Hepatology* The epidemiology of non-alcoholic steatohepatitis (NASH) in the United States between 2010-2020: a population-based study. 2022;27.
4. Mitra S, De A, Chowdhury A. Epidemiology of non-alcoholic and alcoholic fatty liver diseases. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2020; 5:1–17.
5. Regnell SE. Cannabinoid 1 receptor in fatty liver. *Hepatology Research*. 2013;43(2):131–8.
6. Mboumba Bouassa RS, Sebastiani G, Di Marzo V, Jenabian MA, Costiniuk CT. Cannabinoids and Chronic Liver Diseases. *Int J Mol Sci*. 2022;23(16):1–24.
7. Mallat A, Lotersztajn S. Endocannabinoids and their role in fatty liver disease. *Digestive Diseases*. 2010;28(1):261–6.
8. Caraceni P, Domenicali M, Bernardi M. The endocannabinoid system and liver diseases. *J Neuroendocrinol*. 2008;20(SUPPL. 1):47–52.

9. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;67(1):328–57.
10. Marchesini G, Day CP, Dufour JF, Canbay A, Nobili V, Ratziu V, et al. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016;64(6):1388–402. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.004>
11. Wong VWS, Chan WK, Chitturi S, Chawla Y, Dan YY, Duseja A, et al. Asia–Pacific Working Party on Non-alcoholic Fatty Liver Disease guidelines 2017—Part 1: Definition, risk factors and assessment. Vol. 33, *Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)*. 2018. 70–85 p.
12. Ando Y, Jou JH. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Recent Guideline Updates. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2021 Feb 1;17(1):23–28. doi: 10.1002/cld.1045
13. Choi CJ, Weiss SH, Nasir UM, Prysopoulos NT. Cannabis use history is associated with increased prevalence of ascites among patients with nonalcoholic fatty liver disease: A nationwide analysis. *World J Hepatol*. 2020;12(11):993–1003.
14. Maccarrone M, Bab I, Bíró T, Cabral GA, Dey SK, Di Marzo V, et al. Endocannabinoid signaling at the periphery: 50 years after THC. *Trends Pharmacol Sci*. 2015;36(5):277–96.
15. Iannotti FA, Di Marzo V, Petrosino S. Endocannabinoids and endocannabinoid-related mediators: Targets, metabolism and role in neurological disorders. *Prog Lipid Res* [Internet]. 2016; 62:107–28. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.plipres.2016.02.002>
16. Iannotti FA, Vitale RM. The endocannabinoid system and ppar α : Focus on their signalling crosstalk, action and transcriptional regulation. *Cells*. 2021;10(3):1–22.

17. Caraceni P, Domenicali M, Bernardi M. The endocannabinoid system and liver diseases. *J Neuroendocrinol.* 2008;20(SUPPL. 1):47–52.
18. Dibba P, Li AA, Cholaneril G, Ali Khan M, Kim D, Ahmed A. Potential Mechanisms Influencing the Inverse Relationship Between Cannabis and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Commentary. *Nutr Metab Insights.* 2019;12:10–2.
19. Shi D, Zhan X, Yu X, Jia M, Zhang Y, Yao J, et al. Inhibiting CB1 receptors improves lipogenesis in an in vitro non-alcoholic fatty liver disease model. *Lipids Health Dis.* 2014;13(1):1–7.
20. Wang X, Liu Z, Liu W. Does Cannabis Intake Protect Against Non-alcoholic Fatty Liver Disease? A Two-Sample Mendelian Randomization Study. *Front Genet.* 2020;11(August):1–8.
21. Alswat KA. The role of endocannabinoids system in fatty liver disease and therapeutic potentials. *Saudi Journal of Gastroenterology.* 2013;19(4):144–51.
22. WORLD HEALTH ORGANIZATION. World Health Organization. 2023. Alcohol, Drugs and Addictive Behaviours Unit. Available from: <https://www.who.int/teams/mental-health-and-substance-use/alcohol-drugs-and-addictive-behaviours/drugs-psychoactive/cannabis>
23. Leung J, Chan G, Stjepanović D, Chung JYC, Hall W, Hammond D. Prevalence and self-reported reasons of cannabis use for medical purposes in USA and Canada. *Psychopharmacology (Berl)* [Internet]. 2022;239(5):1509–19. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00213-021-06047-8>
24. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. *Rev Esp Cardiol.* 2021;74(9):790–9.

25. Adejumo AC, Alliu S, Ajayi TO, Adejumo KL, Adegbala OM, Onyeakusi NE, et al. Cannabis use is associated with reduced prevalence of non-alcoholic fatty liver disease: A cross-sectional study. *PLoS One*. 2017;12(4):1–17.
26. Du R, Tang XY, Yang C, Gao WH, Gao SJ, Xiang HJ, et al. Marijuana use is inversely associated with liver steatosis detected by transient elastography in the general United States population in NHANES 2017-2018: A crosssectional study. *PLoS One* [Internet]. 2023;18(5 May):1–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0284859>
27. Kim D, Kim W, Kwak MS, Chung GE, Yim JY, Ahmed A. Inverse association of marijuana use with nonalcoholic fatty liver disease among adults in the United States. *PLoS One*. 2017;12(10):1–14.
28. Hézode C, Zafrani ES, Roudot-Thoraval F, Costentin C, Hessami A, Bouvier-Alias M, et al. Daily Cannabis Use: A Novel Risk Factor of Steatosis Severity in Patients with Chronic Hepatitis C. *Gastroenterology*. 2008;134(2):432–9.
29. Vázquez-Bourgon J, Ortiz-García de la Foz V, Suarez-Pereira I, Iruzubieta P, Arias-Loste MT, Setién-Suero E, et al. Cannabis consumption and non-alcoholic fatty liver disease. A three years longitudinal study in first episode non-affective psychosis patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* [Internet]. 2019; 95:109677. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2019.109677>
30. Barré T, Rojas Rojas T, Lacombe K, Protopopescu C, Poizot-Martin I, Nishimwe ML, et al. Cannabis use and reduced risk of elevated fatty liver index in HIV-HCV co-infected patients: a longitudinal analysis (ANRS CO13 HEPAVIH). *Expert Rev Anti Infect Ther* [Internet]. 2021;19(9):1147–56. Available from: <https://doi.org/10.1080/14787210.2021.1884545>
31. Nordmann S, Vilotitch A, Roux P, Esterle L, Spire B, Marcellin F, et al. Daily cannabis and reduced risk of steatosis in human immunodeficiency virus and

hepatitis C virus-co-infected patients (ANRS CO13-HEPAVIH). J Viral Hepat [Internet]. 2018 Feb;25(2):171–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jvh.12797>

32. Parfieniuk A, Flisiak R. Role of cannabinoids in chronic liver diseases. World J Gastroenterol. 2008;14(40):6109–14.

33. Mallat A, Lotersztajn S. Cannabinoid receptors as novel therapeutic targets for the management of non-alcoholic steatohepatitis. Diabetes Metab. 2008;34(6 PART 2):680–4.

34. Cota D, Genghini S, Pasquali R, Pagotto U. Antagonizing the cannabinoid receptor Type 1: A dual way to fight obesity. J Endocrinol Invest [Internet]. 2003;26(10):1041–4. Available from: <https://doi.org/10.1007/BF03348205>

35. Osei-Hyiaman D, Liu J, Zhou L, Godlewski G, Harvey-White J, Jeong W Il, et al. Hepatic CB1 receptor is required for development of diet-induced steatosis, dyslipidemia, and insulin and leptin resistance in mice. Journal of Clinical Investigation. 2008;118(9):3160–9.

36. Liu J, Cinar R, Xiong K, Godlewski G, Jourdan T, Lin Y, et al. Monounsaturated fatty acids generated via stearoyl CoA desaturase-1 are endogenous inhibitors of fatty acid amide hydrolase. Proc Natl Acad Sci U S A. 2013;110(47):18832–7.

37. Osei-Hyiaman D, DePetrillo M, Pacher P, Liu J, Radaeva S, Bátkai S, et al. Endocannabinoid activation at hepatic CB1 receptors stimulates fatty acid synthesis and contributes to diet-induced obesity. Journal of Clinical Investigation. 2005;115(5):1298–305.

38. Dibba P, Li A, Cholankeril G, Iqbal U, Gadiparthi C, Khan M, et al. Mechanistic Potential and Therapeutic Implications of Cannabinoids in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Medicines. 2018;5(2):47.

39. Tam J, Vemuri VK, Liu J, Bátikai S, Mukhopadhyay B, Godlewski G, et al. Peripheral CB1 cannabinoid receptor blockade improves cardiometabolic risk in mouse models of obesity. *Journal of Clinical Investigation*. 2010;120(8):2953–66.
40. Khan N, Lauder milk L, Ware J, Rosa T, Mathews K, Gay E, et al. Peripherally Selective CB1 Receptor Antagonist Improves Symptoms of Metabolic Syndrome in Mice. *ACS Pharmacol Transl Sci*. 2021;4(2):757–64.
41. Deveaux V, Cadoudal T, Ichigotani Y, Teixeira-clerc F, Louvet A, Manin S, et al. Cannabinoid CB2 Receptor Potentiates Obesity- Associated Inflammation, Insulin Resistance and Hepatic Steatosis. *PLoS One*. 2009 Jun 9;4(6):e5844. doi: 10.1371/journal.pone.0005844.
42. Watkins PB, Church RJ, Li J, Knappertz V. Cannabidiol and Abnormal Liver Chemistries in Healthy Adults: Results of a Phase I Clinical Trial. *Clin Pharmacol Ther*. 2021;109(5):1224–31.
43. Solís Sánchez MI, Flores Guillén SC, Luna Mena MJ, Piedmag Altamirano EC. Análisis de las bases terapéuticas del cannabis y su aplicación en medicina. *Salud, Ciencia y Tecnología* [Internet]. 4 de abril de 2024 [citado 24 de abril de 2024];4:937. Disponible en: <https://revista.saludcyt.ar/ojs/index.php/sct/article/view/937>
44. Noroña Salcedo DR, Vega Falcón V. Factores de riesgo asociados al uso y consumo de drogas en estudiantes del Instituto Superior Tecnológico Sucre. *Acad J Health Sci*. 2022;37(2):49-59. <https://10.3306/AJHS.2022.37.02.49>.
45. Jaramillo MN, Chuga ZN, Hernández CP, Lits RT. Análisis multicriterio en el ámbito sanitario: selección del sistema de triaje más adecuado para las unidades de atención de urgencias en Ecuador. *Rev Investig Oper*. 2022;43(3):316-324.
46. Villegas CRB, Rosas VRF, Nieto NTE, Villegas EB, Hidalgo MLM. Impacto profesional de las habilidades informacionales en estudiantes de pregrado y

posgrado. RUS [Internet]. 2022 [cited 2024 Jul 19];14(1):79–86. Available from:
<https://rus.ucf.edu.cu/index.php/rus/article/view/2537>