

gentino,* se comprobaron todas las brechas laborales existentes en la Argentina tal como está descrito en la bibliografía, las cuales aún no se han superado y tienden a perpetuarse o incrementarse. En el marco legal, el gobierno de la Argentina ha creado leyes para disminuir las desigualdades laborales de género y sensibilizar el empoderamiento de las mujeres emprendedoras.



Blanca R. Gil Arias
Universidad Central de Venezuela,
Caracas, Venezuela

*<https://siic.info/dato/experto.php/170617>

Vértigo posicional paroxístico benigno

Sr. Editor:

Una de las causas más frecuentes de vértigo periférico de inicio agudo es el vértigo posicional paroxístico benigno (VPPB), en el que es predominante el del canal semicircular posterior. La canalolitiasis o cupulolitiasis genera la sensación de vértigo, de segundos de duración, desencadenado por un movimiento cefálico y acompañado por sintomatología vasovagal, y que se repite al realizar el mismo movimiento. Por ello, es importante el conocimiento de la existencia de esta afección, así como conocer las maniobras de diagnóstico. El paciente que cursa un cuadro de VPPB de canal posterior desencadenará un nistagmo de dirección horizonte-rotacional en la maniobra diagnóstica de Epley; la no identificación de este nistagmo obliga a descartar causas de origen central.

Las maniobras de reposicionamiento son el tratamiento de primera línea para el VPPB, que dependerá de la experiencia del profesional y de la gravedad del cuadro del paciente. Situaciones como el retraso en el diagnóstico, el tratamiento tardío, la disfunción utricular, la adaptación central incompleta, los trastornos de ansiedad o la depresión predisponen a la sensación de mareo persistente, a pesar de una resolución efectiva del VPPB.

La evaluación de los síntomas con el *Dizziness Handicap Inventory* (DHI), valora el grado de afectación funcional y emocional del paciente con sintomatología vestibular. En aquellos que demostraron la resolución del VPPB, pero con persistencia de un DHI patológico, se recomienda indicar rehabilitación vestibular.

La betahistina es una medicación utilizada clásicamente en algunos cuadros vestibulares periféricos o centrales, ya que al ser agonista del receptor H1 y antagonista H3, favorece la síntesis de histamina en los núcleos vestibulares, además de vasodilatar la vascularización del laberinto, lo que potencia la compensación vestibular central.

Los cuadros con persistencia de mareo residual a la maniobra de reposicionamiento otolítico no son poco frecuentes; la rehabilitación vestibular potenciada con betahistina es una estrategia óptima para los casos de difícil resolución. Se destaca del resumen *Maniobra de Epley más betahistina para el*

*vértigo posicional paroxístico benigno del canal posterior**, la mayoría del DHI en pacientes con VPPB que fueron tratados con betahistina y maniobra de reposicionamiento, como primera instancia. La utilización de la maniobra de reposicionamiento asociada con betahistina podría limitarse a casos puntuales, como DHI gravemente alterado, síntomas en pacientes > 50 años con hipertensión, inicio del cuadro < 1 mes y con ataques breves de menos de 1 minuto, en los que se puede estimar que la aplicación de maniobras mecánicas podrían no ser suficientes para resolver el compromiso sintomático del paciente.



Verónica del Rosario Gatica
CEMIC, Ciudad de Buenos Aires,
Argentina

*<https://siic.info/dato/resiic.php/173428>

Bibliografía sugerida

Bhattacharyya N, Gubbels SP, Schwartz SR, Edlow JA, El-Kashlan H, Fife T, et al. Clinical Practice Guideline: Benign paroxysmal positional vertigo (update). *Otolaryngology–Head and Neck Surgery* 156:51–547, 2017.

Sayin I, Koç RH, Temirbekov D, Gunes S, Cirak M, Yazici ZM. Betahistine add-on therapy for treatment of subjects with posterior benign paroxysmal positional vertigo: a randomized controlled trial. *Braz J Otorhinolaryngol* 88(3):421–426, 2022.

Obesidad, contaminantes ambientales y epigenética

Sr. Editor:

La obesidad es una enfermedad crónica progresiva, de etiología compleja, resultante de múltiples factores ambientales, psicológicos y genéticos. Se define como la acumulación de exceso de grasa corporal y un índice de masa corporal (IMC) igual o mayor de 30 kg/m².

Actualmente, la transición epidemiológica se caracteriza por un aumento de la morbilidad a causa de las enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT), incluida la obesidad, reemplazando a los padecimientos infecciosos. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), el sobrepeso y la obesidad son la quinta causa de muerte a nivel global, y es la región de las Américas la que presenta la mayor prevalencia de esta afección, que se inicia en edades cada vez más tempranas.¹

En el trabajo *La obesidad y su relación con los contaminantes ambientales, la alimentación y los mecanismos epigenéticos**, los autores, mediante una búsqueda bibliográfica exhaustiva en portales mundiales, realizaron un análisis bibliométrico de más de 500 artículos originales y otras revisiones de la literatura científica publicada sobre la obesidad y su relación con tres de los factores que la atraviesan: contaminantes ambientales, alimentación y mecanismos epigenéticos. Su intención fue la de dilucidar líneas de investigación que contribuyan a disminuir la pandemia de obesidad, generando un impacto en los perfiles de morbimortalidad de las enfermedades no transmisibles y de la COVID-19.

La obesidad es una enfermedad de etiología crónica multifactorial, fruto de la interacción entre genotipo y ambiente, por

lo que requiere de un abordaje integral e interdisciplinario. El tratamiento nutricional y la actividad física son considerados pilares fundamentales para el abordaje de esta entidad clínica. Sin embargo, se han realizado muchos programas de prevención y tratamiento de la obesidad basados en intervenciones dietarias o aumento de la práctica de ejercicio físico, y su éxito ha sido limitado.² Por esto, resulta importante tratar a la obesidad desde una perspectiva multiómica, en la que no solamente se integre la genómica junto con los factores ambientales tradicionales (dieta, ejercicio, etc.), sino también otras ómicas como epigenómica, metabolómica, transcriptómica y proteómica, entre otras.³

Por ende, haremos referencia aquí a la epigenómica, que ha mostrado los resultados más impactantes en la etiología de la obesidad y de las enfermedades cardiovasculares. La epigenética se define como todas las modificaciones o elementos reguladores que puede tener el código genético, sin implicar un cambio de base en la secuencia de ADN. Existen diferentes tipos de regulaciones epigenéticas: los cambios en la metilación del ADN, la modificación de histonas y los mecanismos mediados por ARN no codificantes, entre ellos los microARN.² En lo referente a la metilación del ADN, la mayor parte del conocimiento actual, estudios realizados en animales y en seres humanos, refiere que la dieta de la madre influye sobre la composición corporal de la descendencia, probablemente debido a cambios epigenéticos en genes involucrados en el control metabólico. Por otro lado, la observación de que, en muchos casos, gemelos idénticos dejan de serlo con el paso de los años, sugiere que el medio ambiente hace que la expresión de genes totalmente idénticos difiera significativamente y se expresen diferentes fenotipos, debido a cambios epigenéticos influenciados por factores ambientales.

Con respecto a la modificación de las histonas, es importante subrayar que la unidad fundamental de la cromatina es el nucleosoma, que consta de 146 bp de ADN envuelto alrededor de un octámero de histona (formado por dos copias de cuatro histonas: H2A, H2B, H3 y H4). Las histonas son sometidas a una gran variedad de modificaciones postraduccionales que incluyen acetilación, metilación, fosforilación y ubiquitinización. La activación génica se correlaciona con la hiperacetilación de las histonas H3 y H4, mientras que hipacetilación se correlaciona con la cromatina inactiva. La relación entre esta marca epigenética y la obesidad ha sido menos estudiada, aunque investigaciones en modelos animales apoyan la importancia de este mecanismo epigenético en relación con la obesidad.⁴

Otro aspecto importante se refiere al estudio de los ARN o microARN. Los microARN son moléculas de ARN no codificante, generalmente de entre 20 y 30 nucleótidos de longitud. Normalmente se unen a la zona 3'UTR de los microARN diana, lo que resulta en la degradación o inhibición de estos. Más de 1000 microARN han sido identificados en

el genoma humano, y se estima que podrían regular del 74% al 92% de la expresión génica. Por esta razón, no es sorprendente que exista una conexión interesante entre los microARN, la obesidad, la genética y la modulación nutricional.⁵ Un ejemplo sería la interacción gen-ambiente que, según estudios científicos, es la relación entre el gen *FTO* y el nivel de estudios en la población general mediterránea española.⁶

Finalmente, la microbiota intestinal también está adquiriendo una gran importancia en relación con la obesidad. Se estima que cada individuo tiene unos 536 000 genes que conforman el metagenoma humano, y que tiene la capacidad de adaptarse a los cambios nutricionales. En cuanto a la obesidad, ciertas bacterias específicamente aumentan la capacidad de metabolizar el sustrato alimenticio, lo que puede causar aumento de peso. También, con la pérdida de peso, hay una disminución en la proporción entre Firmicutes y Bacteroidetes. Existe una investigación muy activa para identificar intervenciones basadas en prebióticos y probióticos para inclinar la balanza de la microbiota intestinal hacia una mezcla menos obesogénica.⁷

En conclusión, existe evidencia de que el efecto que ejercen los cambios en los hábitos dietarios o en la actividad física sobre diferentes fenotipos, como la obesidad, difiere de forma significativa entre los individuos. El análisis bibliométrico comentado destaca la evolución de las ideas científicas a lo largo de los años y el comienzo de un nuevo paradigma en el estudio de la obesidad y su relación con la contaminación ambiental, la alimentación y los mecanismos epigenéticos, dejando la puerta abierta para futuras investigaciones, haciendo hincapié en considerar como puntos de partida a la metilación del ADN, el estrés oxidativo y las PM_{2.5} (partículas muy pequeñas presentes en el aire, con tamaño menor de 2.5 µm). Pero, como mencionan Corella *et al.* en su artículo, se deben implementar las herramientas de la biología computacional para descubrir las complejas interacciones entre los factores genéticos, epigenéticos y ambientales responsables de mantener el equilibrio entre salud y enfermedad. La investigación actual debe capitalizar el uso de los datos generados utilizando técnicas ómicas desde una perspectiva integrada y no solamente a través de estudios parciales que nos dan una visión limitada. Estos indicadores servirán, además, como predictores de la respuesta de un individuo a exposiciones ambientales, con énfasis especial en la prevención y el tratamiento de la obesidad, pero también para otras enfermedades relacionadas con esta.



Alan Berduc, Mariana Malvina Campisi, María Paz García Tallarico, Martina Fernández
Universidad Nacional del Oeste, Sede Buenos Aires, Merlo, Argentina

*<https://siic.info/dato/experto.php/168068>

Bibliografía

- Dutton RJ, Turnbaugh PJ. Taking a metagenomic view of human nutrition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 15:448-454, 2012.
- Corella D, Coltell O, Ordovas JM. Genética y epigenética de la

- obesidad. *Real Academia Nacional de Farmacia* 82:129-136, 2016.
- Corella D, Ordovas JM. Biomarkers: background, classification and guidelines for applications in nutritional epidemiology. *Nutr Hosp* 31:177-188, 2015.
- Muka T, Nano J, Voortman T, Braun KV, Ligthart S, Stranges S, *et al.* The role of global and regional DNA methylation and histone modifications in glycemic traits and type 2 diabetes: A systematic review. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 26:553-566, 2016.
- McGregor RA, Choi MS. micro RNAs in the regulation of adipogenesis and obesity. *Curr Mol Med* 11:304-316, 2011.
- Corella D, Carrasco P, Sorli JV, Coltell O, Ortega-Azorin C, Guillén M, *et al.* Education modulates the association of the FTO rs9939609 polymorphism with body mass index and obesity risk in the Mediterranean Population. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 22:651-658, 2012.
- Chen J, He X, Huang J. Diet effects in gut microbiome and obesity. *J Food Sci* 79:R442-R451, 2014.

Cannabinoides

Sr. Editor:

He leído la revisión *Cannabinoids in Late Life Parkinson's Disease and Dementia: Biological Pathways and Clinical Challenges** y me interesaría comentarle que el abordaje sintomático por medio de medicamentos recetados comúnmente y el tratamiento farmacológico de los trastornos prevalentes en la vejez (por ejemplo, los opioides para el dolor crónico, las benzodiazepinas a corto plazo para la ansiedad y los antipsicóticos para los trastornos del estado de ánimo) pueden ser un desafío. El uso de opioides puede provocar estreñimiento, confusión, caídas y fracturas.¹ Las benzodiazepinas también aumentan el riesgo de caídas y fracturas debido a la sedación² o a los efectos adversos, en los adultos mayores. Los antipsicóticos facilitan la aparición de síndrome metabólico, discinesia y parkinsonismo, y puede contribuir a mayor riesgo de accidente cerebrovascular y mortalidad en personas con demencia.³ Existen intereses clínicos y de investigación de tratamientos alternativos que podrían ser más seguros para los adultos mayores, especialmente aquellos con fragilidad, multimorbilidad o polifarmacia; en este sentido, la investigación sobre el uso de compuestos de cannabis entre adultos mayores está aumentando. Los cambios relacionados con la edad en el sistema cannabinoide endógeno podrían influir en los efectos de las terapias dirigidas al sistema cannabinoide.⁴ En general, el envejecimiento parece resultar en menor disponibilidad de los sitios de unión del receptor cannabinoide 1 (CB1), dependiendo de la región del cerebro.⁵ Los condiciones de salud comúnmente investigadas con respecto al consumo de cannabis entre adultos mayores incluyen el abordaje del dolor,⁶ los trastornos del sueño,⁷ la estimulación del apetito⁸ y el tratamiento de comportamientos de demencia como la agitación.⁹ Los datos de una encuesta de 568 voluntarios mostraron que, para aquellos que comenzaron a consumir cannabis más tarde en la vida, esto estaba estrechamente relacionado con un propósito medicinal como el control del dolor, la mejora del sueño y el tratamiento de los síntomas de ansiedad y depresión.¹⁰ El 70% de los adultos mayores encuestados estuvo muy de acuerdo en que el uso de cannabis medicinal era aceptable.¹⁰ Entre 2015 y 2019, los estadounidenses de edad avanzada mostraron una disminución relativa del 18.8% en el riesgo percibido.¹¹ El sistema endocannabinoide (SEC) es el

sistema neurotransmisor de señalización endógeno más extenso del cerebro¹² y consiste, principalmente, en receptores cannabinoide CB1 y CB2; ligandos endógenos anandamida (AEA) y 2-araquidonoilglicerol (2-AG); enzimas de síntesis como la N-acil fosfatidiletanolamina (NAPE) y la diacilglicerol lipasa (DAGL), y enzimas de degradación o recaptación como la amida hidrolasa de ácido graso (FAAH) y la monoacilglicerol lipasa (MAGL).¹³ Debido a que el SEC está ampliamente presente en el sistema nervioso central, juega un papel esencial en la neurobiología de las afecciones neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer (EA) y la enfermedad de Parkinson (EP). Varios enfoques, ya sean ensayos *in vitro*, modelos con animales y estudios clínicos, sugieren que la modulación del SEC puede reducir las proteínas involucradas en la fisiopatología de la EA, como tau y beta-amiloide¹⁴ y alfa-sinucleína, que forman cuerpos de Lewy en la EP, con aumento de la reactividad de la microglía y los astrocitos, así como la proinflamación,¹⁵ los marcadores factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α), interleuquina (IL)-17, interferón gamma (IFN-γ), óxido nítrico sintasa inducible (iNOS), IL-1β y factor neurotrófico kappa B (NF-κB), que son factores implicados en estas enfermedades, donde la modulación del SEC puede ser un objetivo farmacológico y molecular crítico. Por otra parte, la modulación endocannabinoide puede prevenir el daño mitocondrial, facilitar la homeostasis y disminuir la excitotoxicidad, así como las especies reactivas de oxígeno (ROS), lo que culmina en la restauración de la memoria y la función cognitiva, prevalentes en las enfermedades mencionadas anteriormente.¹⁶ Además, este sistema y su compleja maquinaria también han participado en eventos de plasticidad sináptica y neurogénesis.¹⁵

Tanto el cannabidiol (CBD) como el tetrahidrocannabinol (THC) tienen objetivos potenciales para efectos terapéuticos en enfermedades neurodegenerativas, ya que pueden modular al SEC. El CBD actúa como agonista de los receptores TRPV1, PPAR-gamma y muscarínico de acetilcolina (mAChR), y como antagonista del receptor GPR55.¹¹ Se sugiere que este compuesto actúe como un modulador alostérico negativo de los receptores CB1 y CB2.¹³ Finalmente, el CBD inhibe la enzima FAAH, con el consiguiente aumento de los niveles de AEA. Los experimentos preclínicos muestran que la activación de CB2 induce un efecto neuroprotector en modelos animales de demencia vascular, más específicamente, el agonismo CB2 reduce el deterioro de la memoria y el tamaño del infarto durante la hipoperfusión cerebral y la demencia vascular.¹⁷ A nivel preclínico, el CBD induce actividad antiinflamatoria,¹⁸ antioxidante, antiapoptótica y antiinflamatoria,^{19,20} y efectos neuroprotectores.²¹ Estos resultados sugieren que la modulación del SEC por parte del CBD podría ser una herramienta viable para tratar o, incluso, prevenir el curso de la EA. En otro enfoque *in vivo* realizado en cortes de hipocampo de ratón, el CBD mejoró la transmisión sináptica