

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, Ordoñas JM. Genética y epigenética de la

- obesidad. *Real Academia Nacional de Farmacia* 82:129-136, 2016.
- Corella D, Ordoñas 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* 2:651-658, 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 Las 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

tica y la potenciación a largo plazo. En los estudios que utilizaron la asociación de CBD y delta9-THC se observó una mejora significativa en la memoria de los ratones transgénicos ABPP/PS1, con mayor eficacia en la asociación CBD y delta9-THC que cuando se administra solo. Los modelos animales de EP emplean generalmente neurotoxinas, como la 6-hidroxidopamina (6-OHDA) y la 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP), que promueven la pérdida neuronal dopaminérgica en la sustancia negra, similar a lo que ocurre en los pacientes con la enfermedad. Además, estos fármacos inducen un aumento de los marcadores proinflamatorios, del estrés oxidativo y de la excitotoxicidad. En un modelo de EP en monos tratados con 9-THC, se observó la restauración de las actividades locomotoras casi al nivel previo a la enfermedad.²² La suposición es que este efecto positivo se debe a la expresión elevada de los receptores CB1 en los modelos de animales.

Aunque pocos estudios han utilizado modelos de EP *in vivo* con CBD, los hallazgos son prometedores. La administración oral de CBD mejoró el comportamiento en las tareas cognitivas y la locomoción espontánea, además de aumentar los niveles de serotonina y dopamina en la sustancia negra. Simultáneamente con estos hallazgos, el CBD promovió una disminución en los marcadores inflamatorios, como TNF- α , IL-1 β e IL-6.

Los cannabinoides que actúan en los sitios de receptores de cannabinoides clásicos (CB1 y CB2) y en una variedad de otros sitios de receptores sensibles a cannabinoides (por ejemplo, TRPV1, PPAR- γ , dopamina, glutamato, ácido gamma aminobutírico [GABA]), han mostrado un impacto terapéutico considerable al atenuar signos y síntomas como inflamación, estrés oxidativo, dolor, estrés, trastornos del movimiento (temblores, rigidez, bradicinesia, discinesia inducida por L-DOPA²³), trastornos del estado de ánimo (ansiedad, depresión) e insomnio.²⁴ Los efectos adversos, como cambios en la cognición, ataxia, habilidades motoras, disforia y dependencia, suelen depender de la dosis de THC. Pocos estudios fueron controlados, aleatorizados y a doble ciego, y la evidencia actual no respalda un nivel de recomendación alto para el uso de cannabis.

El empleo de CBD también mostró resultados prometedores, aunque con muestras pequeñas con un seguimiento corto, y casi toda la evidencia proviene del mismo grupo de investigación de Brasil. Según nuestro concepto y experiencia, los cannabinoides nunca deben considerarse como un tratamiento de primera línea, sino que podrían aplicarse a situaciones específicas vistas en la práctica clínica o como una terapia adyuvante con tratamientos de primera o segunda línea para trastornos neuropsiquiátricos de la vejez, ya que las respuestas a las preguntas relacionadas con la seguridad, la eficacia, la biodisponibilidad y la duración del uso se representan a partir de pequeños ensayos clínicos, cohortes y estudios transversales. Este es un problema importante al considerar a los cannabinoides para adultos mayores. Los

trastornos como la EA y la EP suponen una gran carga para los pacientes, los familiares y los cuidadores; a menudo se asocian con sintomatología resistente después de implementar las recomendaciones de tratamiento de primera o segunda línea. Por otra parte, la evidencia de los ensayos clínicos frecuentemente sobreselecciona a estos pacientes, lo que no siempre es un reflejo de los casos del mundo real que exigen tratamientos alternativos para la mejora de los síntomas o la calidad de vida del paciente y su familia. Los cannabinoides son candidatos potenciales debido a su evidencia preclínica positiva emergente y a su perfil de seguridad favorable, en comparación con los agentes psicotrópicos, por ejemplo. Dado que los cannabinoides no están exentos de efectos adversos y pueden producir reacciones secundarias a su prescripción, los estudios farmacológicos son fundamentales.

Para mitigar el riesgo de eventos adversos, siempre es recomendable comenzar con una dosis baja y un régimen de titulación lento. Sin embargo, falta evidencia de ensayos clínicos de alto nivel, por lo que estos compuestos nunca deben usarse como terapias de primera o segunda línea. Su empleo debe restringirse al tratamiento adyuvante *off label* después de que se implementen las recomendaciones aprobadas con evidencia de alto nivel. Se necesitan con urgencia estudios farmacológicos, especialmente dedicados a la eficacia y seguridad de los cannabinoides en personas mayores.

Se requieren ensayos controlados, con diseños longitudinales y muestras más grandes para examinar la eficacia a largo plazo de estos fármacos en la demencia, la EA y la EP. En general, los compuestos de cannabinoides se toleran bien y parecen ser más seguros que la mayoría de los medicamentos psicotrópicos, pero dada la vulnerabilidad de los pacientes con demencia, requieren un control adecuado por parte del médico. En un nivel de prescripción de cannabinoides para personas mayores, se debe seguir un principio geriátrico de prescripción de comenzar con dosis bajas, con una titulación más lenta.



Gabriela Pérez

Sociedad Argentina de Cardiología,
Ciudad de Buenos Aires, Argentina

*<https://siic.info/dato/resiic.php/173006>

Bibliografía

1. Rolita L, Spegman A, Tang X, Cronstein BN. Greater number of narcotic analgesic prescriptions for osteoarthritis is associated with falls and fractures in elderly adults. *J Am Geriatr Soc* 61(3):335-340, 2013.
2. Tamblyn R, Abrahamowicz M, du Berger R, McLeod P, Bartlett G. A 5-year prospective assessment of the risk associated with individual benzodiazepines and doses in new elderly users. *J Am Geriatr Soc* 53:233-241, 2005.
3. Bronskill SE, Normand S-LT, Anderson GM, Sykora K, Lam K, et al. Antipsychotic drug use and mortality in older adults with dementia. *An Intern Med* 146:775-786, 2007.
4. Minerbi A, Häuser W, Fitzcharles MA. Medical cannabis for older patients. *Drugs Aging* 36(1):39-51, 2019.
5. Ginsburg BC, Hensler JG. Age-related changes in CB1 receptor expression and function and the behavioral effects of cannabinoid receptor ligands. *Pharmacol Biochem Behav* 213:173339, 2022.
6. Abuhaira R, Schleider LB-L, Mechoulam R, Novack V. Epidemiological characteristics, safety and efficacy of medical cannabis in the elderly. *Eur J Intern Med* 49:44-50, 2018.

7. Bachhuber M, Arnsten JH, Wurm G. Use of cannabis to relieve pain and promote sleep by customers at an adult use dispensary. *J Psychoactive Drugs* 51:400-404, 2019.
8. Han BH, Sherman S, Mauro PM, Martins SS, Rotenberg J, Palamar JJ. Demographic trends among older cannabis users in the United States, 2006-2013. *Addiction* 112(3):516-525, 2017.
9. Stella F, Valiengo LCL, de Paula VJR, Lima CAdM, Forlenza OV. Medical cannabinoids for treatment of neuropsychiatric symptoms in dementia: a systematic review. *Trends Psychiatry Psychother* 43(4):243-255, 2021.
10. Yang KH, Kaufmann CN, Nafsu R, Liftet ET, Nguyen K, et al. Cannabis: an emerging treatment for common symptoms in older adults. *J Am Geriatr Soc* 69(1):91-97, 2021.
11. Arora, B. Measuring attitudes toward medical and recreational cannabis among older adults in Colorado. *Gerontologist* 60(4):e232-e241, 2020.
12. Han BH, Funk-White M, Ko R, Al-Rousan T, Palamar JJ. Decreasing perceived risk associated with regular cannabis use among older adults in the United States from 2015 to 2019. *J Am Geriatr Soc* 69(9):2591-2597, 2021.
13. Ahn K, Mc Kinney MK, Cravatt BF. Enzymatic pathways that regulate endocannabinoid signaling in the nervous system. *Chem Rev* 108(5):1687-707, 2008.
14. Van Egmond N, Straub VM, van der Stelt M. Targeting endocannabinoid signaling: FAAH and MAG lipase inhibitors. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 61:441-463, 2021.
15. Vasincu A, Rusu RN, Ababei DC, Larión M, Bild W, Stanciu GD, et al. Endocannabinoid modulation in neurodegenerative diseases: in pursuit of certainty. *Biology (Basel)* 11(3):440, 2022.
16. Giuliano C, Francavilla M, Ongari G, Petese A, Ghezzi C, Rossini N, et al. Neuroprotective and symptomatic effects of cannabidiol in an animal model of Parkinson's disease. *Int J Mol Sci* 22(16):8920, 2021.
17. Carlos T, Garner B, Cheng D. El potencial terapéutico del cannabidiol fitocannabinoide para la enfermedad de Alzheimer. *Comportamiento Farmacol* 28:142-160, 2017.
18. Laprairie RB, Bagher AM, Kelly MEM, Denovan-Wright EM. Cannabidiol is a negative allosteric modulator of the cannabinoid CB1 receptor. *Br J Pharmacol* 172(20):4790-4805, 2015.
19. Jayant S, Sharma B. Selective modulator of cannabinoid receptor type 2 reduces memory impairment and infarct size during cerebral hypoperfusion and vascular dementia. *Curr Neurovasc Res* 13(4):289-302, 2016.
20. Farkhondeh T, Kan H, Aschner M, Samini F, Pourbagher-Shahri AM, Aramjoo H, et al. Impact of cannabis-based medicine on Alzheimer's disease by focusing on the amyloid β -modifications: a systematic study. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 19(5):334-343, 2020.
21. Wu J, Chen N, Liu Y, Godlewski G, Kaplan HJ, Shrader SH, et al. Studies of involvement of G-protein coupled receptor-3 in cannabidiol effects on inflammatory responses of mouse primary astrocytes and microglia. *PLoS One* 16(5):e0251677, 2021.
22. Silvestro S, Schepici G, Bramanti P, Mazzoni E. Molecular targets of cannabidiol in experimental models of neurological disease. *Molecules* 25(21):5186, 2020.
23. Price DA, Martínez AA, Seillier A, Koek W, Acosta Y, Fernández E, et al. WIN55,212-2, a cannabinoid receptor agonist, protects against nigrostriatal cell loss in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine mouse model of Parkinson's disease. *Eur J Neurosci* 29(11):2177-2186, 2009.
24. Kalia LV, Lang AE. Parkinson disease. *Lancet* 386(9996):896-912, 2015.