



UNIVERSIDAD DE SEVILLA
FACULTAD DE FARMACIA

LOS EFECTOS DEL CONSUMO DE ALCOHOL,
TABACO Y CANNABIS EN LAS PATOLOGÍAS
OCULARES

Manuel Alonso Alonso



Universidad de Sevilla

Facultad de Farmacia

TRABAJO FIN DE GRADO

GRADO EN ÓPTICA Y OPTOMETRÍA

**LOS EFECTOS DEL CONSUMO DE ALCOHOL,
TABACO Y CANNABIS EN LAS PATOLOGÍAS
OCUALRES**

Revisión Bibliográfica

Manuel Alonso Alonso

Sevilla, 14 de Junio de 2019

Departamento de Fisiología

Tutora: Fátima Nogales Bueno

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN.....	1
1) DEFINICIÓN DE DROGA	1
2) PREVALENCIA DEL CONSUMO DE DROGAS EN ESPAÑA	1
3) ALCOHOL.....	2
3.1. Generalidades del alcohol.....	2
3.2. Efecto del alcohol en la salud	3
3.3. Consumo de alcohol en España	5
4) TABACO.....	6
4.1. Generalidades del tabaco	6
4.2. Efecto del tabaco en la salud	7
4.3. Consumo de tabaco en España.....	8
5) CANNABIS.....	9
5.1. Generalidades del cannabis	9
5.2. Efecto del cannabis en la salud.....	11
5.3. Consumo de Cannabis en España.....	12
II. OBJETIVOS	13
III. METODOLOGÍA.....	13
IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	14
1) CATARATAS	14
1.1.- Relación entre alcohol y cataratas asociadas a la edad	14
1.2.- Relación entre tabaco y cataratas.....	16
2) DEGENERACIÓN MACULAR ASOCIADA A LA EDAD (DMAE).....	17
2.1.- Relación entre alcohol y DMAE	18
2.2.- Relación entre tabaco y DMAE.....	21
3) RETINOPATÍA DIABÉTICA (RD).....	21
3.1.- Relación entre alcohol y RD.....	22
3.2.- Relación entre tabaco y RD.....	23
4) GLAUCOMA	24
4.1.- Relación entre alcohol y glaucoma	25
4.2.- Relación entre tabaco y glaucoma	26
5) EL CANNABIS Y SU RELACIÓN CON LAS PATOLOGÍAS OCULARES	27
5.1.- Glaucoma.....	28
5.2.- Disfunción de las células ganglionares de la retina	30
6) LOS ANTIOXIDANTES EN LA PREVENCIÓN Y PROTECCIÓN DE LAS PATOLOGÍAS OCULARES	31
V.- CONCLUSIONES.....	33
VI. BIBLIOGRAFÍA	34

RESUMEN

El consumo de alcohol, tabaco y cannabis está ampliamente extendido en la sociedad hoy en día, y son múltiples las consecuencias que esto supone en la salud de los ciudadanos.

Son muchos los estudios que evidencian el efecto negativo que producen estas drogas en el cerebro, sistema nervioso, sistema circulatorio y sistema digestivo; pero la relación de su consumo con las principales enfermedades oculares no está del todo clara y faltan evidencias científicas contundentes.

En este trabajo se revisa la bibliografía más actual para analizar de qué manera afecta el consumo de estas sustancias en la aparición y desarrollo de las cataratas, la degeneración macular asociada a la edad, la retinopatía diabética y el glaucoma.

Por otro lado, se expone el papel actual de los antioxidantes en la prevención y protección de estas patologías, ya que contribuyen a compensar el efecto que las drogas producen mediante el estrés oxidativo (principal mecanismo que produce daño celular en estas enfermedades).

Palabras claves: alcohol, tabaco, cannabis, enfermedades oculares, estrés oxidativo

I. INTRODUCCIÓN

El consumo de drogas es una realidad que se ha observado desde la Antigüedad en muchos pueblos y culturas, pero fue durante el siglo XX cuando su uso no médico empezó a ser un gran problema para la salud, provocando crisis sociales y sanitarias de diferente magnitud (Gálligo, 2006).

1) DEFINICIÓN DE DROGA

Para abarcar el tema de las drogas, es necesario establecer una definición adecuada. En 1969 la Organización Mundial de la Salud (OMS) define droga como “toda sustancia que, introducida en un organismo vivo, puede modificar una o varias de sus funciones”. Esta definición es sinónimo de fármaco y de esta manera sigue utilizándose en la literatura inglesa (drug). Sin embargo coloquialmente el término se refiere a sustancias psicoactivas, y para referirse a aquellas que producen dependencia, en 1982 la OMS establece la definición de droga de abuso como “aquella de uso no médico con efectos psicoactivos (capaz de producir cambios en la percepción, el estado de ánimo, la conciencia y el comportamiento) y susceptible de ser autoadministrada” (Martín y Lorenzo, 1998).

2) PREVALENCIA DEL CONSUMO DE DROGAS EN ESPAÑA

Según la encuesta sobre alcohol y otras drogas en España (EDADES) de 2017, realizada a la población de 15 a 64 años por la Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas (Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social), la prevalencia del consumo de drogas fue de la siguiente manera:

En los últimos 12 meses el 75 % de los encuestados consumieron alcohol, es decir, tres de cada cuatro; habiendo un leve descenso respecto a 2015. El 40,9 % consumió tabaco, viéndose incrementado ligeramente los datos desde 2015. El porcentaje de la población que consumió cannabis en los últimos 12 meses fue de un 11 %.

En los últimos 30 días, el 62,7 % declaró haber consumido alcohol, un 38,8 % de la población consumió tabaco, manteniéndose los datos estables, y sólo un 9,1 % consumió cannabis. Además, un 7,4 % de la población declaró haber consumido alcohol a diario durante los últimos 30 días, tendencia que ha ido descendiendo desde el 2011. Un 34 % de los encuestados consumieron tabaco de la misma manera y un 2,1 % consumieron cannabis diariamente.

Esta encuesta también revela que el alcohol y el tabaco son las sustancias de uso legal que antes empiezan a consumirse, con una media de 16,6 años. Por su parte, el cannabis es la droga ilegal que se consume de forma más precoz, a la edad de 18,4 años (Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas, 2017).

3) ALCOHOL

3.1. Generalidades del alcohol

El alcohol es una sustancia psicoactiva que causa dependencia y que se ha utilizado a lo largo de la historia por múltiples culturas. Su consumo nocivo produce un deterioro en la salud de los individuos y es una gran carga social y económica para los diferentes países de todo el mundo (OMS, 2014).

Se ha estimado que el 4 % de la carga global de enfermedades humanas puede ser atribuible al consumo de alcohol. Se relaciona con enfermedades crónicas sistémicas como la hipertensión, varios tipos de cáncer (esófago, hígado, laríngeos), trastornos pancreáticos, enfermedad hepática, etc (Wang et al., 2008). Es un factor causal de más de 200 enfermedades y trastornos produciendo 3,3 millones de muertes cada año en todo el mundo, lo que significa el 5,9 % de todas las muertes, bastante superior a otras causas como el VIH (2,8 %), tuberculosis (1,7 %) o violencia (0,9 %).

3.2. Efecto del alcohol en la salud

El alcohol etílico (etanol) se consume por vía oral y su absorción se da mayoritariamente en el intestino delgado. El 90 % se metaboliza en el hígado mediante oxidación (Caciva et al., 2015).

La principal vía de oxidación del etanol es la de la enzima alcohol deshidrogenasa (ADH). Con la ingesta crónica de alcohol, cuando la ADH está saturada, entra en juego el sistema microsomal oxidativo (MEOS), mediante la citocromo CYP2E1. Una tercera vía de oxidación es la vía de la catalasa, que tiene un papel menor (Carreras and Castellano, 2012).

Estas tres vías oxidan el etanol para obtener acetaldehído (AcH), que pasa a la mitocondria. Allí hay una segunda oxidación por la cual la enzima aldehído deshidrogenasa (ALDH) lo convierte en acetato, que es liberado a la circulación general para que el resto de tejidos y órganos lo utilicen (Hernández-Rodríguez et al., 2014).

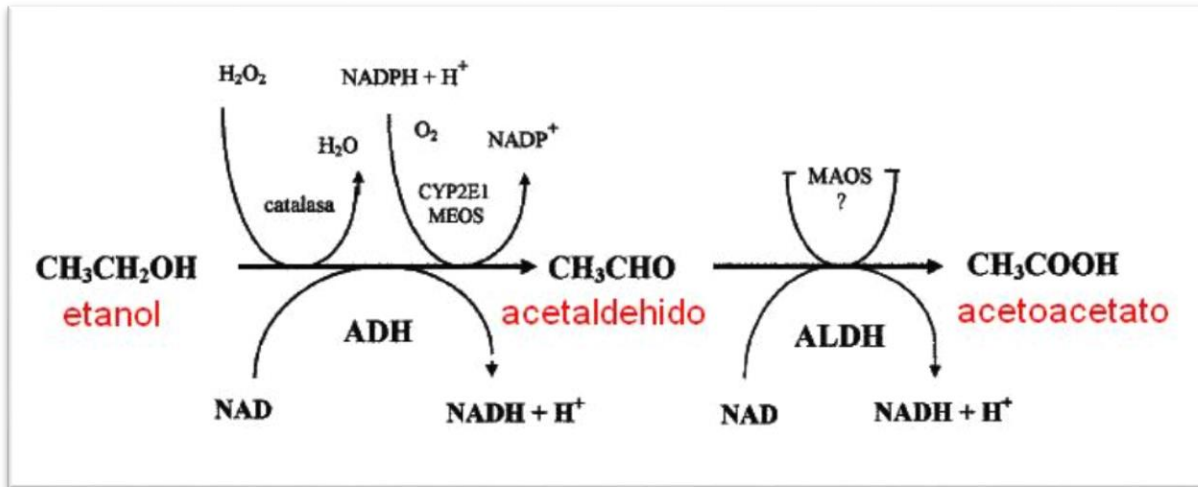


Figura 1. Metabolismo del alcohol en el hígado. (Imagen tomada de <http://emiliolopezolivares.over-blog.com>).

El metabolismo del alcohol produce daño celular mediante los siguientes mecanismos (Carreras and Castellano, 2012):

- El AcH formado es el principal culpable de los efectos en hígado, páncreas, estómago, corazón y cerebro. Esto se debe a sus efectos sobre la permeabilidad

intestinal y la translocación bacteriana, además de la formación de aductos con proteínas intracelulares. Todo esto activa el sistema inmunitario y la síntesis de citoquinas proinflamatorias.

- Con el consumo elevado de alcohol, se produce exceso de NADH y déficit de NAD, dando lugar a un desequilibrio redox. Esto se puede traducir en una disminución de la capacidad renal para excretar ácido úrico, síntesis de triglicéridos excesiva e hipoglucemia.
- Las reacciones de oxidación producen un exceso de radicales libres de oxígeno y una disminución de los mecanismos antioxidantes. Este desequilibrio o estrés oxidativo (EO) produce daños en el ADN y en las proteínas esenciales de la célula, junto con una reacción a cadena de peroxidación de los lípidos, que se traducirá en muerte celular por apoptosis.

En cuanto a los efectos del alcohol en el organismo (Caciva et al., 2015):

La intoxicación aguda debido al consumo excesivo en un breve periodo de tiempo tiene efectos en el SNC, como la euforia, excitabilidad, depresión de la conciencia, coma y muerte.

La intoxicación crónica o alcoholismo se da cuando hay una ingesta repetida de alcohol con dependencia física. Entre los daños en la salud, destacan la hepatopatía alcohólica, es decir, todo el cuadro de lesiones provocadas por el alcohol en el hígado: esteatosis hepática, hepatitis y cirrosis hepática. También se producen grandes trastornos cerebrales, cardiovasculares, cancerígenos, etc. Pueden producirse degeneración cerebelosa, neuropatía periférica, miocardiopatías, hipertensión arterial, aumento en los niveles de estrógenos y reducción de testosterona, etc. A nivel gástrico puede aparecer gastritis o úlceras digestivas. Además, el sistema inmunológico puede verse afectado. En la piel, puede aumentar el flujo sanguíneo y la sudoración. También aumenta la diuresis y la pérdida de agua.

3.3. Consumo de alcohol en España

El alcohol es la principal droga consumida en España y supone una de las mayores causas evitables de mortalidad prematura. En el año 2011, un 0.8 % de los españoles de 15 a 64 años sufrían trastornos derivados del consumo de alcohol, como dependencia, abuso o uso nocivo. En ese año hubo en España 23.403 muertes directamente relacionadas con el consumo de alcohol y en 2004 fueron 8.412 las muertes plenamente atribuibles a él (Pulido et al., 2014).

Al igual que en la mayoría de países de Europa, el consumo de alcohol per cápita en España está disminuyendo, pero el patrón de consumo en nuestro país ha ido cambiando en los últimos años. Mientras que antes la tradición era beber durante las comidas, ahora los jóvenes han introducido una nueva conducta de consumo más propia de los países anglosajones y centro europeos, que consiste en consumir grandes cantidades de alcohol en pocas horas y buscando la embriaguez. A este fenómeno se le conoce como botellón, o lo que los anglosajones llaman “binge drinking” (Calafat, 2007).

Parece ser que los jóvenes de hoy mantendrán esta nueva forma de beber en su adultez, por lo que ya no es habitual solo entre los adolescentes. A pesar de lo preocupante de la situación, todavía hoy no es un asunto importante para la población española, como se aprecia por la falta de decisión y determinación de las autoridades, a la poca repercusión en los medios de comunicación y a la ignorancia del daño que provoca, entre otras causas (Calafat, 2007).

En cuanto al tipo de bebida consumida, en la encuesta EDADES de 2017 se preguntó a los consumidores que se habían emborrachado en el último mes. El 52,5 % de ellos declararon haber consumido vino en la última semana. El porcentaje de consumidores de vino aumenta con la edad. Por el contrario, el consumo de combinados/cubatas disminuye a medida que aumenta la edad. El 59,3 % de los jóvenes de 15 a 24 años reconoció haber ingerido combinados en los 7 días previos a la encuesta. Por otro lado, la cerveza fue consumida por el 80 % de los encuestados entre 35 y 54 años en esos días y el porcentaje se reduce al

75,1 % entre los consumidores de 55 a 64 años (Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas, 2017).

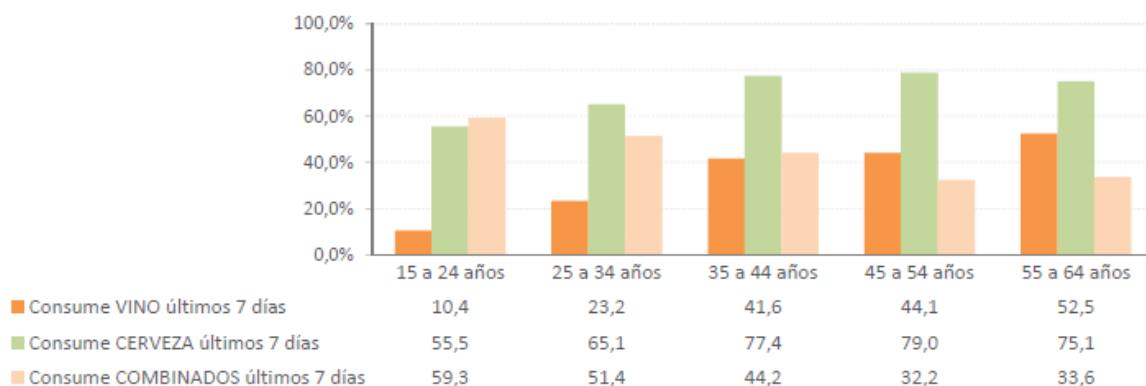


Figura 2. Prevalencia del consumo de bebidas en la última semana en la población de 15 a 64 años que se ha emborrachado en el último mes, según edad (Imagen tomada del Observatorio Español de las Drogas y las Adicciones (OEDA). Encuesta sobre Alcohol y Drogas en España (EDADES))

4) TABACO

4.1. Generalidades del tabaco

La historia del tabaquismo se remonta a la época en la que los indígenas americanos consumían la hoja del tabaco. No fue por tanto hasta el descubrimiento de América cuando el mundo Occidental tuvo su primer conocimiento. Durante mucho tiempo fue considerado incluso beneficioso para la salud y estaba asociado a la alta nobleza. Hubo que esperar hasta el siglo XX para que su consumo se relacionase por vez primera con el cáncer, y fue poco después de que comenzase su industrialización y comercialización a nivel mundial. En 1981 se publicó el primer estudio que demostraba la relación con el cáncer de forma concluyente (Liras et al., 2007).

Los cigarrillos están compuestos por las hojas secas de la planta del tabaco (*Nicotiana tobacum*) a la que se le añaden hasta 4000 sustancias químicas diferentes, muchas de ellas extremadamente cancerígenas como el dimetilbenzantraceno. El amoniaco, tolueno y la acetona, presentes en el alquitrán del tabaco, son la principal causa de cáncer de lengua y

garganta. La nicotina provoca la adicción a fumar y tiene efectos perjudiciales como la estimulación del sistema nervioso, aumento de la frecuencia cardíaca o elevación de la presión arterial. El monóxido de carbono es un venenoso gas que reduce la cantidad de oxígeno en los glóbulos rojos. Estas son solo algunas de las muchas sustancias perjudiciales para la salud que contiene el tabaco (Singh and Kathiresan, 2015).

El tabaquismo es la primera causa de muerte prevenible y un factor de riesgo de 6 de las 8 primeras causas de mortalidad en todo el mundo. Su consumo acabó con la vida de aproximadamente 100 millones de personas en el siglo XX. Actualmente mata a 6 millones de personas al año y las pérdidas económicas superan el medio millón de dólares (Encuesta Global de Tabaquismo en Adultos. México 2015).

Un total de 1300 millones de personas (33 % de los adultos) consumen tabaco, y la mitad de ellos mueren por ello. Los fumadores mueren una media de 14 años antes que los no fumadores. El número de muertes que provoca es mayor que el conjunto de todas las muertes causadas por VIH, drogas ilegales, alcohol, accidentes de tráfico, suicidios y asesinatos. El 70 % de estas muertes se produce en países desarrollados. Se estima que si la tendencia actual se mantiene, se alcanzará en 2030 una mortalidad anual de 10 millones (Singh and Kathiresan, 2015).

4.2. Efecto del tabaco en la salud

El tabaco tiene relación con enfermedades cardiovasculares. Los niveles de nicotina a través de las vías catecolaminérgicas y el tabaquismo a través del EO y la alteración plaquetaria, producen isquemia y por tanto dañan la función vascular. Pero las consecuencias del consumo de tabaco en relación al cáncer de pulmón, lengua, garganta, páncreas, colon, vejiga, riñón, etc, y la enfermedad pulmonar son aún más importantes (Singh and Kathiresan, 2015). El tabaco es la causa del 87 % de los casos de cáncer de pulmón y el 82 % de las muertes por enfermedad pulmonar. Hay un riesgo de 20 a 40 veces mayor de padecer cáncer de pulmón en fumadores.

La metabolización de los carcinógenos del tabaco produce unos derivados que se unen irreversiblemente al ADN. Si los mecanismos de reparación del ADN fallan y las células dañadas no sufren apoptosis, el ADN mutará dando lugar al proceso canceroso. Destacan las mutaciones del gen p53, inducidas por el benzopireno (Liras et al., 2007). Este gen es supresor de tumores y si se ve alterado puede provocar cáncer. Además, el humo del tabaco contiene radicales libres que también pueden mutar el ADN mediante EO, mecanismo responsable de los efectos del tabaco en algunas enfermedades oculares.

El tabaco produce dependencia psicológica porque la nicotina actúa en el sistema nervioso central generando una acción de recompensa en el circuito cerebral mediante la vía dopaminérgica (induciendo la secreción de dopamina).

4.3. Consumo de tabaco en España

Atendiendo al Informe 2018: Alcohol, tabaco y drogas ilegales en España, sabemos que el tabaco es la segunda droga más consumida entre los estudiantes de 14 a 18 años. El 38,5 % de ellos ha fumado tabaco en alguna ocasión de su vida. Además, se observa que continua la tendencia general descendiente, que es notable desde 2006. El primer consumo de tabaco se produce a la edad media de 14,1 años y medio año después comienza el hábito de fumar diariamente. El 8,8 % de los alumnos encuestados manifestó que consume tabaco diariamente, alcanzándose el mínimo histórico. En cuanto a la cantidad, el número de cigarrillos consumidos al día por término medio entre los jóvenes es de 5,8 (Informe sobre drogas en España 2018).

Según la encuesta sobre alcohol y otras drogas en España (EDADES) de 2017, la prevalencia de consumo de tabaco alguna vez en la vida entre la población de 15 a 64 años fue del 69,7 %, y los encuestados que habían fumado en los últimos 30 días, declararon consumir de media 12,5 cigarrillos al día. En cuanto al sexo, el consumo diario de tabaco es más común entre los hombres. Para aquellos de 35 a 64 años, la prevalencia en el 2017 fue la más alta registrada desde 2003, cuando el 43,7 % de los hombres en esta franja de edad fumaba a diario. Por otro lado, se sigue mostrando una tendencia creciente iniciada en 2013

en el consumo diario entre las mujeres de 35 a 64 años (Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas, 2017).

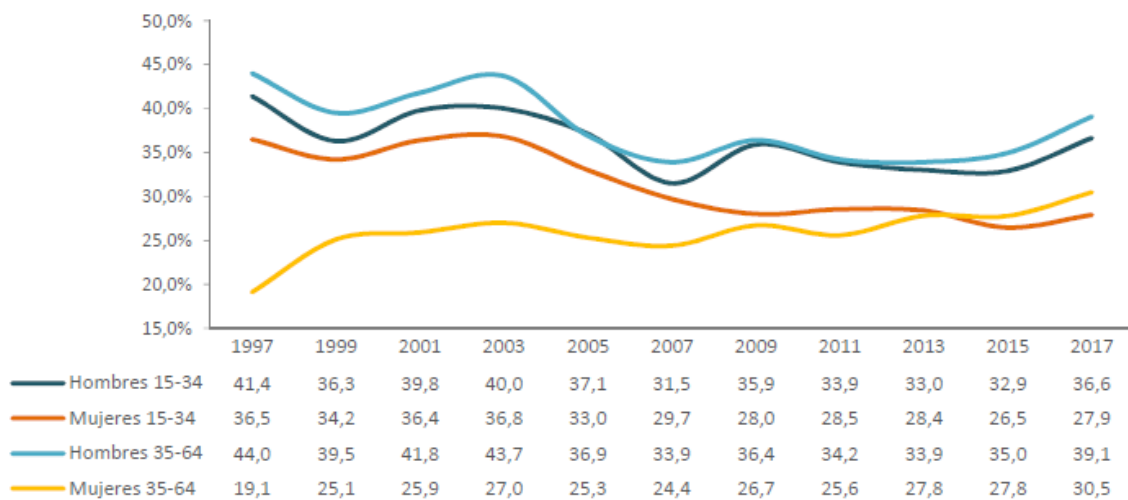


Figura 3. Evolución de la prevalencia del consumo diario de tabaco entre la población española de 15 a 64 años, según sexo y edad (%). 1997-2017. (Foto tomada de OEDA Encuesta sobre Alcohol y Drogas en España (EDADES))

5) CANNABIS

5.1. Generalidades del cannabis

Cannabis sativa es una de las plantas más antiguas cultivadas en el mundo. Los primeros escritos sobre su uso humano datan del siglo VI a. C. En el siglo XIX comenzó a utilizarse en Europa y se le atribuyeron propiedades medicinales, usándose para tratar tétano, trastornos convulsivos o desórdenes mentales. En 1851 el cannabis fue introducido en la Farmacopea de los Estados Unidos, donde se describía cómo preparar analgésicos, hipnóticos y anticonvulsivos con diferentes partes de esta planta (Division et al., 2017).

Algunos estudios subvencionados por el gobierno de EEUU declararon el cannabis como no adictivo y beneficioso para la salud. Aun así, se generó una preocupación social por su uso indebido que se incrementó con el aumento de su consumo en la década de 1900. A mediados de siglo XX las leyes al respecto eran diferentes según el estado y se prohibió la investigación médica sobre el cannabis. El Instituto de Medicina publicó en 1999 un informe

detallando los efectos negativos del cannabis, destacando la adicción, pero también incluyendo sus beneficios médicos. En la actualidad, hay diferentes políticas nacionales respecto a su legalización (Budney et al., 2017).

La planta de Cannabis contiene 483 componentes destacando el Δ -9-Tetrahidrocannabinol (THC) y el Cannabidiol (CBD). El THC es la principal sustancia psicoactiva y tiene propiedades farmacológicas como euforia y analgesia. El CBD posee propiedades ansiolíticas que contrarrestan el efecto del THC. En el humano se han identificado dos tipos de receptores que son activados por estos cannabinoides (Biehl and Burnham, 2015). Los receptores CB1 se encuentran en el cerebro, concentrados en regiones dedicadas a la memoria, respuestas emocionales, motivación cognitiva y coordinación motora. Tienen un papel clave en el efecto psicoactivo del cannabis. Los receptores CB2 están en el cuerpo, en zonas que regulan principalmente el sistema inmune pero también el tracto gastrointestinal, el hígado, el corazón o los órganos reproductivos. Ambos tipos de receptores se han encontrado en el ojo (Adelli et al., 2017).

El cannabis es la droga ilegal más consumida en todo el mundo y los lugares donde la prevalencia es mayor son África Central, América del Norte y Oceanía. En Europa, un 11,7 % de los jóvenes (entre 15 y 34 años) consumieron cannabis en el año 2015. El 10 % de los usuarios de cannabis se convierten en consumidores diarios y un 20-30 % consumen de forma semanal. El trastorno por uso de cannabis afecta a un 4-8 % de los adultos a lo largo de su vida. Se estima que hay 13.1 millones de personas dependientes de cannabis en el mundo (OMS, 2016).

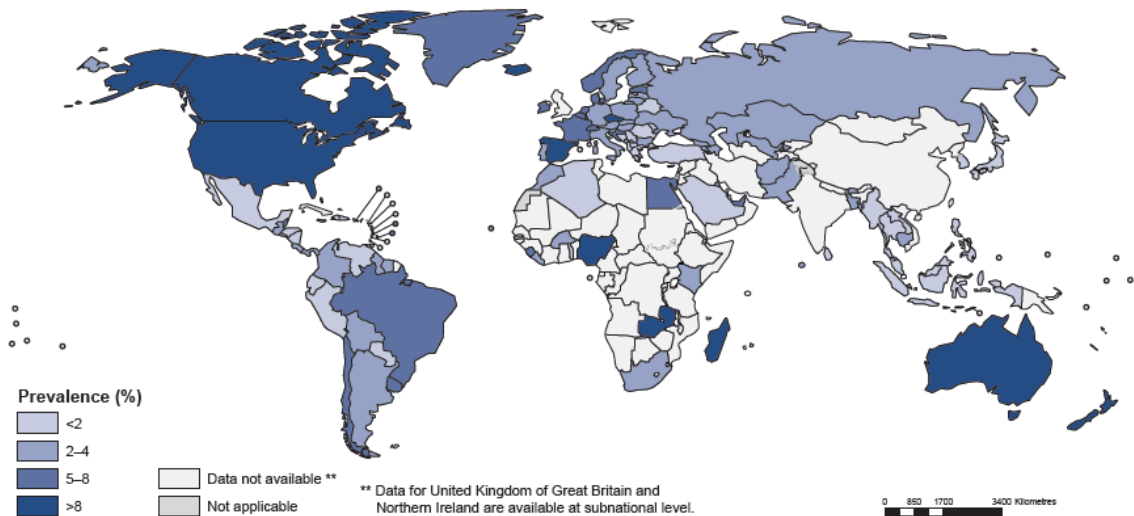


Figura 4. Prevalencia anual del consumo de cannabis en la población de 15 a 64 años. Diciembre 2013.
 (Imagen tomada de World drug report 2015. United Nations Office on Drugs and Crime).

5.2. Efecto del cannabis en la salud

El sistema endocannabinoide en los humanos se compone de los ya mencionados receptores CB1 y CB2 y de sus correspondientes ligandos endógenos, la anandamida y el 2-araquinodilglicerol. Estos endocannabinoides se unen a los receptores regulando procesos como el apetito, el ánimo, la memoria, la inflamación, la sensación de dolor y el metabolismo.

El THC presente en el cannabis es un agonista de ambos receptores, aunque tiene mayor afinidad por los CB1. Al unirse a ellos bloquea la unión de los cannabinoides endógenos, alterando los procesos. También se puede unir a otras moléculas que no son estos receptores, teniendo poder antiinflamatorio, anticancerígeno, analgésico, músculo-relajante y antioxidante. Sin embargo, produce efectos secundarios como ansiedad, deficiencias colinérgicas e inmunosupresión. El CBD del cannabis reduce estos efectos perjudiciales y posee propiedades ansiolíticas, antieméticas, antipsicóticas, antiinflamatorias y antiartríticas.

Los efectos adversos para la salud del cannabis tienen relación directa con la proporción de THC. En los últimos 30 años ha aumentado significativamente su cantidad en el cannabis

recreacional (desde el 3 % en 1980 hasta el 20 % actual) en detrimento del CBD. Los efectos del uso a corto plazo incluyen déficit cognitivo y de memoria, alteración de la coordinación motora y psicosis. El uso a largo plazo se asocia con un aumento del riesgo de adicción, deterioro cognitivo, aumento de desórdenes crónicos psicóticos como esquizofrenia, etc (Andre et al., 2016).

5.3. Consumo de Cannabis en España

El cannabis es la sustancia ilegal más consumida en España entre la población de 15 a 64 años. La gran mayoría de los consumidores españoles son ocasionales, pero hay una proporción con un hábito de consumo que les produce riesgo de dependencia, daño en la salud y peor calidad de vida.

En 2017, un 35,5 % declaró haber consumido esta sustancia alguna vez en la vida. Comparándolo con 2015, se ha producido un incremento de 3,7 puntos. La tendencia creciente iniciada en 2013 ha continuado, alcanzando el máximo histórico. La prevalencia de consumidores de cannabis en el último año es del 11 %, y de ellos, la mayoría (82,5 %) han consumido en el último mes. En total, un 2,1 % de los encuestados reconoce haber consumido cannabis diariamente, durante el último mes.

Según los datos de la encuesta sobre alcohol y otras drogas en España (EDADES) de 2017, la edad media a la que se empieza a consumir cannabis en España es de 18,4 años. La prevalencia de consumo disminuye a medida que aumenta la edad. Los varones consumen más que las mujeres y la marihuana es la forma de cannabis más extendida con diferencia. La gran mayoría de los consumidores de cannabis declaran que lo hacen mezclando con tabaco (92,9%) (Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas, 2017).

II. OBJETIVOS

Hoy en día, el consumo de alcohol, tabaco y cannabis está muy extendido en todo el mundo. Esto tiene unas consecuencias en la economía de los países, su sociedad y sobretodo en la salud de la población. Estas drogas afectan de muchas maneras al organismo de quien las consume y producen, entre otras cosas, alteraciones en el ojo y el sistema visual. El objetivo de este trabajo es, por tanto, realizar una revisión bibliográfica para analizar y discutir cómo el consumo de alcohol, tabaco y cannabis está asociado y afecta a las principales patologías oculares: cataratas, degeneración macular asociada a la edad (DMAE), retinopatía diabética (RD) y glaucoma, así como el mecanismo por el cual ocurre.

Además, se pretende dar información sobre la prevención y protección de estas patologías mediante los antioxidantes, incluidos en la dieta, o bien administrados como suplementos alimenticios.

III. METODOLOGÍA

Para realizar esta revisión bibliográfica se han recopilado artículos académicos y científicos, libros, revisiones e informes para obtener información sobre estas drogas y sobre las patologías oculares, así como la manera en la que están asociados. Para ello se han consultado bases de datos y motores de búsqueda como Google Académico, PubMed, Dialnet, Web of Science o el catálogo de la biblioteca de la Universidad de Sevilla (FAMA).

Algunas de las palabras que se han utilizado en la búsqueda son: cataratas, retinopatía, glaucoma, degeneración macular, estrés oxidativo, tabaco, cannabis, enfermedad ocular, alcohol.

En cuanto a las imágenes y tablas mostradas, se han obtenido a partir de los propios artículos revisados, o bien mediante una búsqueda simple en Google Imágenes.

IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

1) CATARATAS

La catarata es una enfermedad ocular que consiste en la pérdida progresiva de la transparencia en el cristalino. Es la principal causa de ceguera tratable en el mundo. La causa más común que lo provoca es el envejecimiento fisiológico, aunque algunas personas pueden presentar cataratas antes de la vejez. Es una enfermedad multifactorial y es muy importante identificar los factores de riesgo para poder prevenirlos y retrasar su aparición (López-Valverde et al., 2017).



Figura 5: Apariencia del cristalino en pacientes con catarata. A) Cortical. B) Nuclear. C) Subcapsular posterior (Sorte et al., 2011).

1.1.- Relación entre alcohol y cataratas asociadas a la edad

Hay una clara asociación del consumo de alcohol con múltiples enfermedades como cánceres, diabetes mellitus 2 y enfermedades cardiovasculares; pero hay incertidumbre en cuanto a su asociación con las cataratas.

En 2014 la *American Academy of Optometry* realizó un meta-análisis para conocer si la relación entre consumo de alcohol y catarata asociada a edad avanzada se modificaba según la cantidad de alcohol consumido, diferenciando entre consumo excesivo (más de

dos bebidas estándar o 20 g de alcohol por día y consumo moderado (menos de 20 g por día). Este estudio permitió comprobar que hay una relación en forma de "J" entre el consumo de alcohol y la catarata asociada a la edad, similar a la observada entre el consumo de alcohol y las enfermedades cardiovasculares. Esto se debe a que la catarata y las enfermedades cardiovasculares comparten muchos factores de riesgo. En este contexto, el Blue Mountain Eye Study encontró que algunos factores de riesgo vasculares como obesidad, hipertensión o angina estaban asociados con la catarata asociada a la edad avanzada, por lo que se podía sugerir que el efecto del consumo de alcohol en el sistema cardiovascular y el cristalino podían compartir vías fisiopatológicas comunes (Gong et al., 2015). Además, la asociación entre el consumo excesivo de alcohol y la catarata fue más fuerte en los estudios de casos y controles que en los estudios de cohorte.

En conclusión, esta revisión sistemática y meta-análisis de 10 estudios epidemiológicos demostró que el efecto del consumo de alcohol en la catarata relacionada con la edad no es lineal y varía según la cantidad de consumo de alcohol. Así, un consumo moderado parece ser protector para la catarata relacionada con la edad, aunque la asociación es levemente significativa. Sin embargo, se concluye que el consumo excesivo de alcohol aumenta el riesgo de que se produzca esta enfermedad.

1.1.1.- Mecanismo fisiopatológico

En cuanto a la explicación biológica de esta asociación, se sabe que el EO está involucrado en la patogénesis de la catarata. El consumo excesivo de alcohol induce la enzima microsomal citocromo CYP2E1 en el hígado. Esta enzima metaboliza el etanol produciendo radicales libres, que conducen a la agregación de proteínas en el cristalino. Esto afecta a la transparencia de sus fibras, produciéndose así cataratas en los adultos de edad avanzada (Gong et al., 2015).

Aunque el EO sigue siendo el principal mecanismo propuesto para la cataractogénesis, los mecanismos genéticos están ganando popularidad cada vez mayor. La proteína C reactiva

(PCR) es un marcador conocido de inflamación sistémica. Para examinar si la inflamación sistémica está asociada con la catarata, se analizaron los niveles plasmáticos de PCR en muestras de sangre de 543 hombres que más tarde desarrollaron enfermedad cardiovascular y 543 que no lo hicieron. La PCR basal fue significativamente más alta entre los hombres que más tarde desarrollaron cataratas que entre los que permanecieron libres de ellas (Watson et al., 2013).

Alternativamente, el mantenimiento de la homeostasis del calcio es esencial para el funcionamiento normal de la lente. Varias enzimas del cristalino son dependientes de calcio y niveles altos de este mineral se han relacionado con cataratas en estudios animales y humanos. El consumo agudo de alcohol aumenta la permeabilidad al calcio de la membrana celular de las fibras del cristalino e inhibe las bombas de calcio, lo que resulta en unos niveles intracelulares más altos en el cristalino. Esta alteración en la homeostasis de calcio puede conducir a la formación de cataratas (Gong et al., 2015).

El factor protector del consumo ligero y moderado de alcohol es explicado en otro estudio de cohorte poblacional, que demuestra que puede llegar a reducir el riesgo de aterosclerosis de los vasos sanguíneos. La protección proporcionada por este patrón de consumo, posiblemente, puede ser atribuida a efectos antitrombóticos y a la inhibición de la acción aterogénica de altos niveles de lipoproteínas de baja densidad. El riesgo de cataratas se ve reducido debido al mayor suministro de oxígeno y nutrientes en el cristalino.

1.2.- Relación entre tabaco y cataratas

Se sabe que la catarata es una enfermedad multifactorial y a día de hoy conocemos que el consumo de tabaco es uno de los factores que influyen en su desarrollo.

En 2017 un equipo de la Universidad de El Bosque de Bogotá, realizó un meta-análisis de varios estudios observacionales con el objetivo de comparar el riesgo de catarata en fumadores y exfumadores. Los resultados se agruparon por tipo de estudio (cohorte, transversal y casos y controles), tipo de catarata (nuclear, cortical o subcapsular posterior)

y exposición (fumador actual o exfumador). Tras la búsqueda se escogieron 13 estudios de cohortes, 12 de casos y controles y 18 de corte transversal que permitieron concluir que había una asociación directa entre los consumidores actuales de tabaco y el riesgo de padecer catarata nuclear. En los exfumadores, los estudios de cohortes no presentan riesgo. Para la catarata cortical, los estudios transversales evidenciaron riesgo, al contrario que los de cohortes y de casos y controles. Por último, se demostró en estudios de casos y controles que en fumadores actuales aumenta el riesgo de padecer catarata subcapsular posterior (Beltrán-Zambrano et al., 2019).

1.2.1.- Mecanismo fisiopatológico

El mecanismo biológico por el cual el tabaco produce cataratas se atribuye a productos relacionados con la combustión del tabaco, que provocan daño principalmente en el epitelio celular al producir EO. Estos productos se absorben y llegan al cristalino. El daño se produce por aumento de la formación de especies reactivas de oxígeno (EROs) como el OH^- o la disminución del sistema antioxidante. Otra razón podría ser que los fumadores pesados tienen niveles de cadmio hasta tres veces mayores que los fumadores ligeros, y se ha demostrado que existe una relación directa entre las concentraciones de cadmio y la presencia de cataratas. El cadmio debilita la defensa antioxidante ya que inactiva la superóxido dismutasa (una enzima que cataliza la dismutación del anión OH^-), afectando a la transparencia del cristalino. Otro mecanismo que puede influir es el aumento de temperatura del cristalino asociado con el hábito de fumar (Sansores et al., 2012).

2) DEGENERACIÓN MACULAR ASOCIADA A LA EDAD (DMAE)

La DMAE es la primera causa de ceguera irreversible en los países desarrollados. Afecta a la parte central de la retina, la mácula lútea. Su alteración provoca pérdida gradual de la visión central, distorsión de las imágenes y la aparición de zonas oscuras y borrosas en el centro de la visión. Esta enfermedad ocular consiste en la formación de drusas (agregados de

material extracelular), así como la formación de nuevos vasos sanguíneos en la coroides (neovascularización).

Se distinguen dos formas de DMAE: la seca o no exudativa y la húmeda o neovascular. En la primera se produce acumulación progresiva de drusas entre el epitelio pigmentario de la retina (EPR) y la membrana coriocapilar. Esta forma puede progresar a la húmeda donde se forman nuevos vasos muy frágiles, que al sangrar destruyen las células del EPR (Figura 6).

La DMAE es una enfermedad multifactorial. El envejecimiento es el factor de riesgo más significativo, pero también influyen factores genéticos y otros factores ambientales como el consumo de alcohol o tabaco (García-Montalvo and Matías-Pérez, 2015).

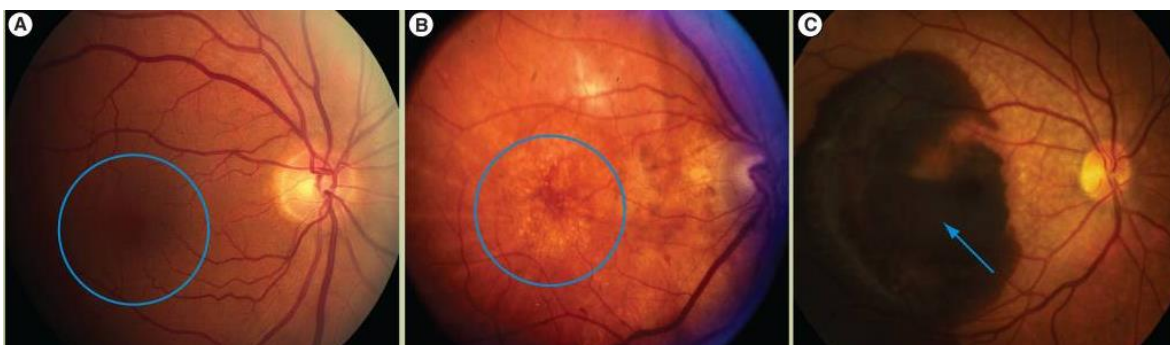


Figura 6: Fondo de ojo en paciente con DMAE. A) Fondo de ojo normal. Región macular marcada con un círculo azul. B) Drusas en DMAE seca. C) Hemorragia subretiniana en DMAE húmeda. (Imagen tomada de Wang et al., 2012).

2.1.- Relación entre alcohol y DMAE

De acuerdo con la bibliografía existente, las enfermedades cardiovasculares y la DMAE comparten algunos factores de riesgo. La asociación en forma de "J" descrita para el consumo de alcohol y las enfermedades cardiovasculares debería por tanto observarse en el consumo de alcohol y la DMAE también. El alcohol es una neurotoxina que en grandes cantidades puede producir daño en la retina, pero a su vez un consumo moderado podría tener efectos protectores.

En el año 2007 se realizó una revisión sistemática y meta-análisis de estudios observacionales para conocer la relación entre el consumo de alcohol y la DMAE. Se seleccionaron cinco estudios de cohortes que incluían un total de 136.946 personas (Tabla 7). Tres de ellos eran poblacionales y los otros dos consistían en grupos de voluntarios. La mayoría de los estudios tuvieron una tasa de participación en torno al 81 % (Chong et al., 2008).

En este estudio, se estableció como consumo elevado la ingesta de tres o más bebidas al día (más de 30g de alcohol puro).

Authors, Year ^{Ref}	Study, Follow-up	Population (Sample Size, age [yrs])	AMD Definition (No. of Cases)	Alcohol	Confounders Adjusted for	Study Quality
Knudtson and associates, 2007 ⁴⁸	Beaver Dam Eye Study, 15-yr incidence	Population based, United States (3509, 43 to 86)	WARMGS (early, 391; late, 102)	FFQ (three categories): current heavy (≥ 44 g/day), former heavy vs never heavy drinker	Age, smoking, vitamin use, systolic blood pressure, gender	A
Cho and associates, [†] 2000 ⁴⁹	NHS and HPFUS, eight- to 14-yr incidence	Health Professionals Volunteers (111 and 238, ≥ 50)	Drusen or pigment change + VA $\leq 20/30$ (early and dry, 451; wet, 180)	Validated FFQ (five categories): ≥ 30 g/day, 15 to 29.9 g/day, 5 to 14.9 g/day, 0.1 to 4.9 g/day vs 0 g/day	Age, smoking, energy, body mass index, exercise, hormone replacement therapy, hypertension, occupation	A
Ajani and associates, [†] 1999 ⁵¹	Physician Health Study, 12.5-yr incidence	Doctors, United States, males only (21,052, 40 to 84)	Drusen or pigment change + VA $\leq 20/30$ (early, 451; late, 68)	FFQ (five categories): ≥ 1 drink/day (≥ 11 g/day), 5 to 6 per week, 2 to 4 per week, 1 per week, vs < 1 per week	Age, smoking, treatment assignment group, supplement use, body mass index, exercise, diabetes, cardiovascular disease	B
Buch and associates, [†] 2005 ⁴⁶	Copenhagen City Eye Study, 14-yr incidence	Population based, Denmark (301, 60 to 80)	International classification (early, 94; late, 52)	FFQ (three categories): > 250 g/week (> 36 g/day), > 0 to < 250 g/week, vs 0 g/day	Age, gender (smoking not found to be associated with AMD)	C
Armarsson and associates, [†] 2006 ⁴⁹	Reykjavik Eye, five-yr incidence	Population based, Iceland (846, ≥ 50)	International classification (early, 126; late, 8)	FFQ (three categories): > 1 drink/mo, < 1 drink/mo vs never	Age, smoking, gender	B

AMD – age-related macular degeneration; wet – exudative AMD; dry – geographic atrophy; FFQ – food frequency questionnaire; HPFUS – Health Professional's Follow-up Study; NHS – Nurses Health Study; VA – visual acuity; WARMGS – Wisconsin Age-Related Maculopathy Grading System.
[†]Study did not evaluate alcohol consumption and its associations with late AMD.
[†]Study did not evaluate whether participants who reported no alcohol consumption were lifetime abstainers or previous heavy drinkers.

Tabla 7. Estudios utilizados en el meta-análisis. Alcohol y DMAE. (Imagen tomada de Chong et al., 2008)

Los cinco estudios mostraron que un consumo elevado de alcohol produce un aumento del riesgo de DMAE precoz, pero sólo uno de ellos encontró evidencia estadísticamente significativa. Cuatro de los cinco estudios evaluaban la asociación del consumo elevado de alcohol con la DMAE tardía: Uno mostró una asociación nula, otro una asociación inversa y los otros dos mostraron una asociación positiva (uno de ellos fue estadísticamente significativa). El efecto protector del consumo moderado de alcohol fue sugerido en dos de

los estudios, pero los resultados no fueron concluyentes. Además, no se pudo evaluar la forma de la curva dosis-respuesta entre el consumo de alcohol y la DMAE.

En conclusión, el consumo excesivo de alcohol se asocia con un aumento del riesgo de DMAE precoz en un 47 - 67 %. Por otra parte, no hay evidencia suficiente en cuanto a la asociación entre consumo moderado y la DMAE (Chong et al., 2008).

2.1.1.- Mecanismo fisiopatológico

Aunque, como se ha comentado, la DMAE comparte muchos factores de riesgo con las enfermedades cardiovasculares, la asociación entre estas enfermedades y el consumo de alcohol no ha sido comprobada de forma consistente en los estudios. Por lo tanto, el mecanismo por el cual se asocia el alcohol con la DMAE no está claro.

Según la bibliografía actual, se ha sugerido que el EO tenga un papel importante en el desarrollo de la DMAE, ya que la retina es especialmente vulnerable al EO debido a que su alto consumo de oxígeno, la gran cantidad de ácidos grasos concentrados en los fotorreceptores y la continua exposición a la luz, provocan un incremento en la formación de EROs.

Es por ello que el consumo elevado de alcohol puede aumentar el daño oxidativo en la retina, ya que las reacciones de oxidación producidas en su metabolismo incrementan la cantidad de EROs. Esto da lugar a isquemia y condiciones de hipoxia en la retina, donde se formarán nuevos vasos sanguíneos para compensar la falta de oxígeno.

Por otro lado, el efecto protector del consumo ligero de alcohol puede deberse a los componentes fenólicos antioxidantes que contienen, particularmente el vino, ya que la retina es vulnerable al daño oxidativo. Además, la alimentación asociada con los bebedores pesados es probable que sea pobre en niveles de caroteno y otros antioxidantes, así como en vitamina E y zinc, produciendo que la defensa antioxidante no sea igual de efectiva (Wang et al., 2008).

2.2.- Relación entre tabaco y DMAE

Se hizo una revisión en 2005 en la que se incluyeron 17 estudios (transversales, de cohortes y de casos y controles) para analizar la influencia del tabaco en la DMAE. En trece de ellos se encontró asociación estadísticamente significativa entre el consumo de tabaco y el desarrollo de diferentes tipos de DMAE, por lo que se pudo concluir que el riesgo de padecer DMAE es hasta dos o tres veces mayor en los fumadores actuales que en los no fumadores. La gran mayoría de los estudios identificaron que había un efecto dosis- respuesta, es decir, el riesgo de DMAE aumenta a medida que aumenta la cantidad de tabaco consumida. Además, se encontró evidencia de que los exfumadores tenían menos riesgo de DMAE, sugiriendo la reversibilidad del efecto (Thornton et al., 2005).

2.2.1.- [Mecanismo fisiopatológico](#)

En el humo del tabaco están presentes muchos compuestos tóxicos que aumentan la formación de EROs, provocando daño oxidativo en las células del EPR. De esta manera se provoca aterosclerosis, desregulación endotelial y angiogénesis. La acumulación de este daño oxidativo en la retina es la causante de la DMAE (García-Montalvo and Matías-Pérez, 2015). Además, el consumo de tabaco reduce la fluidez de la sangre coroidal y promueve la isquemia e hipoxia, aumentando las posibilidades de que la mácula sufra cambios degenerativos. Por otro lado, fumar tabaco reduce la densidad del pigmento macular, demostrándose en los bajos niveles de carotenoides protectores (luteína y zeaxantina) encontrados en la retina macular (Thornton et al., 2005).

3) RETINOPATÍA DIABÉTICA (RD)

La RD es una vasculitis retiniana causada por complicación de la diabetes mellitus (DM), cuyos principales síntomas clínicos son el edema macular, la neovascularización, los microaneurismas, las hemorragias intrarretinianas y los exudados duros y blandos.

Su incidencia ha aumentado mucho convirtiéndose en una de las principales causas de ceguera en adultos en los países industrializados. El factor de riesgo más importante es la duración de la diabetes: a mayor tiempo de evolución de la enfermedad, mayor es la incidencia de RD (Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral. et al., 2013). Además, la incidencia de RD es diferente según el tipo de diabetes. El 98 % de los diabéticos tipo I y el 60 % de los que sufren diabetes tipo II padecen RD en alguno de sus grados (Aliseda and Berástegui, 2009).

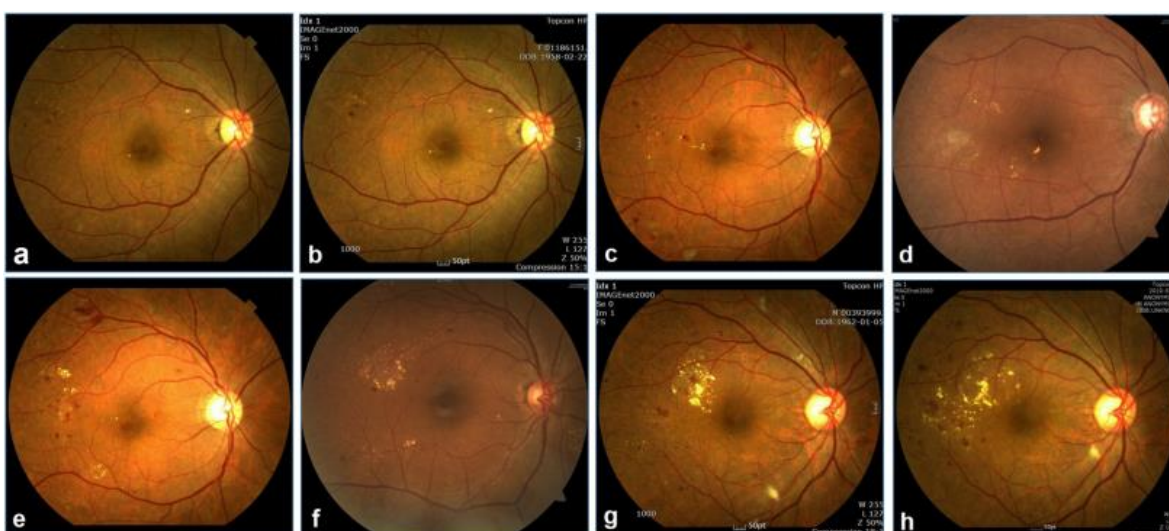


Figura 8. Fondo de ojo en diferentes grados de RD. (Imagen tomada de Song et al., 2015).

3.1.- Relación entre alcohol y RD

Un meta-análisis realizado en 2016 por el Departamento de Oftalmología de un hospital de Changshu (China), mostró que la ingesta de alcohol no se asoció con el riesgo de RD tras analizar 15 estudios observacionales. Sin embargo, cuando se analizó el tipo de bebida alcohólica se observó que la ingesta de vino se asociaba con una reducción de la incidencia de RD. Además, el análisis de sensibilidad indicó que las conclusiones de este estudio eran bastante sólidas (Zhu et al., 2017).

3.1.1.- Mecanismo fisiopatológico

En la diabetes existe una hiperglucemia que por varios mecanismos provoca un incremento en la formación de EROs. Esto hace que aumente el EO y que disminuyan las defensas antioxidantes, produciendo alteraciones en la retina de los pacientes diabéticos que podrán dar lugar a la RD.

El consumo excesivo de alcohol es un factor más que puede aumentar el EO y por tanto el riesgo de padecer RD, ya que en el metabolismo del etanol, como anteriormente se ha comentado, se producen reacciones de oxidación que aumentan la cantidad de EROs.

En cuanto al efecto protector del consumo moderado de alcohol respecto a la RD, hay varios posibles mecanismos que lo explican. Se ha demostrado que la ingesta moderada, principalmente de vino, es un factor protector frente a las enfermedades cardiovasculares. Como las alteraciones cardiovasculares son un importante factor de riesgo para la RD, el vino resulta beneficioso para reducir la incidencia de esta enfermedad. Los componentes biológicos activos del vino como el polifenol, delphinidina y resveratrol, inhiben la respuesta inflamatoria y el EO (factores claves en la patogénesis de la RD). Además, el consumo moderado de vino reduce la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), proteína que promueve la progresión de complicaciones microvasculares en la diabetes mellitus (Zhu et al., 2017).

3.2.- Relación entre tabaco y RD

Se realizó un meta-análisis en 2017 con objetivo de aclarar la asociación entre el consumo de tabaco y la RD en pacientes con DM de tipo 1 y tipo 2. Se sabe que los factores de riesgo de las complicaciones microvasculares diabéticas son diferentes en estos dos tipos de diabetes. Además, el control intensivo de glucosa reduce significativamente el riesgo de desarrollar neuropatía en DM tipo 1, pero no en DM tipo 2.

Basándose en esto, la hipótesis de este meta-análisis fue que la relación entre el consumo de tabaco y la RD sería diferente en pacientes con DM tipo 1 y tipo 2. Fueron incluidos 73

estudios y la hipótesis sugerida se demostró. Comparándolo con los no fumadores, el riesgo de RD aumentó significativamente en fumadores con DM tipo 1. Por el contrario, el riesgo disminuyó en fumadores con diabetes tipo 2, en comparación con el riesgo en no fumadores (Cai et al., 2018).

3.2.1.- [Mecanismo fisiopatológico](#)

Se ha demostrado que fumar reduce el flujo de sangre en la retina y también reduce la capacidad de los vasos retinianos para autorregularse frente a la hipoxia, debido al efecto vasoconstrictor de la nicotina. Por otro lado, la retina de un fumador recibe menos oxígeno ya que fumar aumenta el nivel de carboxihemoglobina y, por lo tanto, reduce la capacidad de oxigenación de la sangre.

En cuanto a las razones por las que fumar podría reducir el riesgo de RD, en los pacientes con diabetes tipo II son varios los posibles mecanismos a pesar de la poca evidencia publicada al respecto. Una podría ser debido a la menor presión arterial asociada al fumar, la cual puede contribuir a disminuir el riesgo de RD. Otra razón puede deberse al efecto farmacológico de la nicotina u de otros componentes activos en el tabaco (Cai et al., 2018).

4) GLAUCOMA

El glaucoma es una de las causas de ceguera irreversible más común en el mundo. El glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA) es una condición crónica. Esta neuropatía óptica es caracterizada por cambios específicos en el disco óptico asociados a pérdida del campo visual, que puede llegar a progresar hasta la ceguera. Aproximadamente 64,3 millones de personas entre 40 y 80 años tuvieron glaucoma en 2013 en todo el mundo.

La etiología exacta del GPAA es desconocida, pero el factor de riesgo modificable más importante es la presión intraocular (PIO) elevada. Aun así, esta patología puede ser asintomática, por lo que en algunas poblaciones solo el 50 % de las personas con GPAA tienen PIO elevada (Jain et al., 2017).

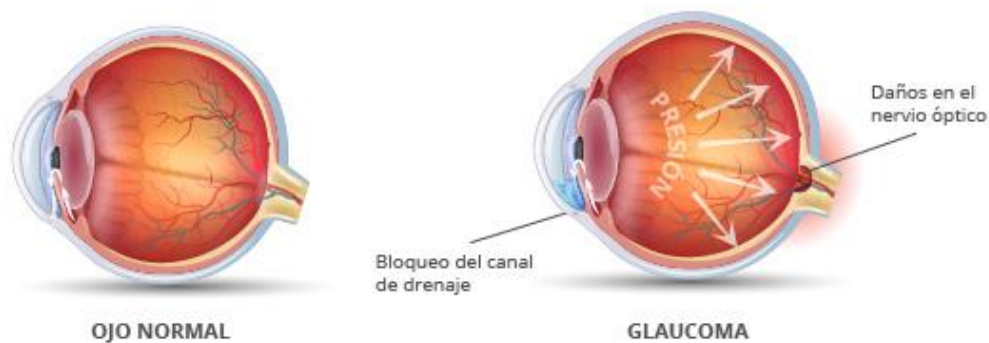


Figura 9. Ilustración de ojo normal y ojo con glaucoma. (Imagen tomada de <http://visioncore.es/glaucoma/>)

4.1.- Relación entre alcohol y glaucoma

Hay pocos estudios (Tabla 10) que hayan investigado la relación entre el consumo de alcohol y el glaucoma, y en ellos no se ha encontrado evidencia significativa de asociación.

Year	Type	Population	Definition of Glaucoma	Summary of Main Findings	Level of Evidence	Reference
2005	PB, C	Shihpai Eye Study	IOP	In men, mean IOP was significantly higher in current drinkers, compared to never and former drinkers ($p = 0.004$).	II	49
2002	CB, C	569 Japanese patients without ocular hypertension or glaucoma	IOP	Mean IOP increased in men with the increasing frequencies of alcohol consumption ($p < 0.001$) after adjustment for blood pressure.	II	94
2001	PB, C	Melbourne Visual Impairment Project	IOP	In those without glaucoma, previous but not current alcohol use was associated with lower IOP, compared to participants who currently use or have never used alcohol ($p = 0.04$, partial $r^2 = 0.0009$).	II	92
1997	PB, C	Barbados Eye Study	IOP	Current alcohol use significantly associated with IOP ($p < 0.01$)	II	93
1996	CB, CC	Long Island Glaucoma Case-control Study	IOP, optic disc and visual field	Any alcohol use associated with ocular hypertension (OR 2.38, 95% CI 1.15–4.69) after adjustment hypertension. No association between alcohol consumption and prevalent open-angle glaucoma.	III	48
1994	CB, CC	The Casteldaccia Eye Study cohort	IOP, visual field, history of glaucoma	No significant association between alcohol consumption and the prevalence of open-angle glaucoma or increased IOP (univariate analysis, $p > 0.05$).	III	68
1993	PB, C	Beaver Dam Eye Study	IOP, optic disc and visual field, history of glaucoma	Patients who currently consumed alcohol did not have significantly higher prevalence of glaucoma, compared to non-current drinkers, (OR 0.59; 95% CI 0.33-1.03 in women, and OR 1.41; 95% CI 0.54–3.64 in men).	II	36
1983	CB, CC	100 ocular hypertensive patients with 100 ocular normotensive patients matched for sex and age.	IOP	Patients who never drank liquor were more likely to have ocular hypertension, compared to those who drank liquor daily (OR 3.8; 95% CI 1.4–10.4).	III	73
1980	PB, C	Framingham Eye Study	IOP, optic disc and visual field, history of glaucoma	Alcohol consumption associated with increased glaucoma prevalence.	II	32

PB = population-based; P = prospective cohort; C = cross-sectional; CC = case-control; CB = clinic-based; OR = odds ratio; RR = relative risk; 95% CI = 95 percent confidence interval; r^2 = spearman's correlation coefficient; IOP: intraocular pressure.

Tabla 10. Estudios que investigan la relación entre el consumo de alcohol y la PIO. (Imagen tomada de Wang et al., 2008).

Aun así, el consumo de alcohol ha sido levemente relacionado con la presión intraocular elevada en varios estudios transversales, y esta asociación es más notable en hombres que en mujeres, aunque esto puede deberse al menor número de mujeres en los estudios. En los estudios prospectivos no se ha demostrado una relación positiva entre el alcohol y el aumento de la PIO (Wang et al., 2008).

4.1.1.- [Mecanismo fisiopatológico](#)

El posible efecto fisiopatológico que el consumo de alcohol produce en la PIO y el glaucoma no está aún claro tras los estudios realizados.

4.2.- Relación entre tabaco y glaucoma

En una revisión sistemática para conocer la asociación entre el tabaquismo y el GPAA se incluyeron 17 estudios, que aparecen en la Figura 11. Seis estudios de casos y controles mostraron una relación significativa y lineal. En tres de ellos se encontró una asociación positiva para fumadores actuales y en otros dos para exfumadores. Además, dos grandes estudios investigaron el efecto de fumar tabaco según la dosis y concluyeron que en los fumadores pesados aumentó significativamente el riesgo de GPAA, siendo hasta dos veces mayor el riesgo de padecer esta enfermedad.

Como conclusión se ha encontrado una evidencia limitada para la asociación entre el consumo de tabaco y el GPAA, que es más fuerte en fumadores actuales que en exfumadores. Para confirmar estas evidencias, son necesarios estudios con mayor profundidad que se ajusten a diferentes variables, incluyendo una historia de tabaquismo detallada y estratificación por edad (Jain et al., 2017).

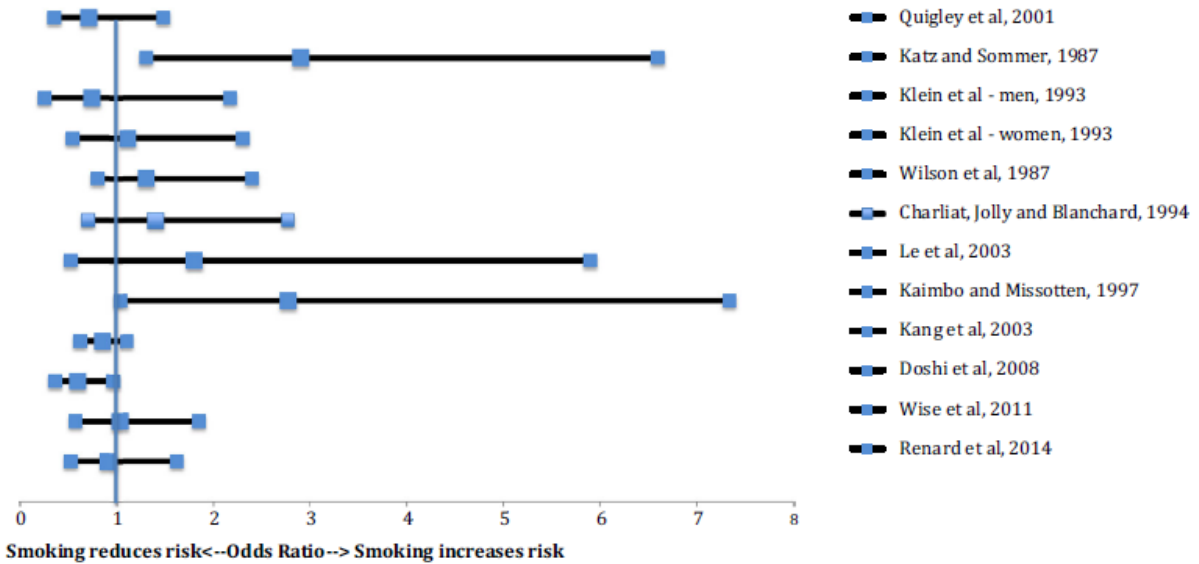


Figura 11. Estudios sobre la asociación entre el consumo de tabaco y el GPAA. (Imagen obtenida de Jain et al., 2017).

4.2.1.- Mecanismo fisiopatológico

Se ha sugerido que el daño del humo del tabaco es debido a la presencia de sustancias tóxicas que inducen un aumento de radicales libres y una disminución de antioxidantes. Por lo tanto, consumir tabaco produce isquemia y EO, aumentando el riesgo de padecer glaucoma. Además, esta enfermedad está relacionada con el flujo de sangre al nervio óptico y por ello puede tener un origen vascular, donde el tabaquismo impacta negativamente (Chiotoroiu et al., 2013).

5) EL CANNABIS Y SU RELACIÓN CON LAS PATOLOGÍAS OCULARES

La investigación en el tratamiento de las enfermedades oculares ha evolucionado mucho y actualmente cuenta con grandes éxitos. Sin embargo, algunas patologías inflamatorias y degenerativas aún requieren de soluciones más eficaces y con menores efectos adversos. Es por ello que, a pesar de los pocos estudios sobre el efecto beneficioso del cannabis en estas enfermedades, se ha sugerido que puede ser una buena opción de tratamiento. El ojo tiene receptores CB1 y CB2 que se activan por actuación de los cannabinoides y están ubicados en estructuras involucradas en estas enfermedades, siendo este uno de los

mecanismos que explican los efectos de esta sustancia (Figura 12). Destacan los receptores CB2 en la malla trabecular, estructura anatómica responsable del aumento de la PIO en el GPAA. Los cannabinoides tienen efecto en otras enfermedades además del glaucoma.

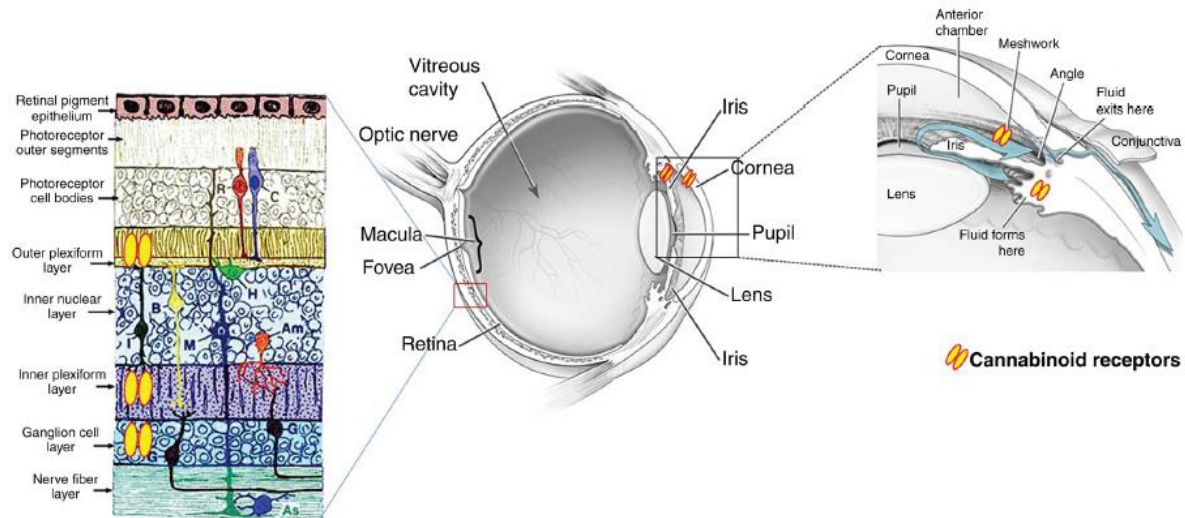


Figura 12. Localización de los receptores cannabinoides en la estructura ocular. (Imagen tomada de Adelli et al., 2017).

5.1.- Glaucoma

La primera vez que se demostró que la inhalación de THC disminuía la PIO fue en 1971, cuando Hepler y Frank evaluaron el efecto de fumar cannabis en voluntarios sanos. Observaron una disminución de la PIO del 30 (Hepler and Frank, 1971). A partir de entonces se han realizado varios estudios. En uno de casos y controles se encontró que la media de PIO en pacientes no medicados que consumieron marihuana se reducía de 28 mmHg a 22 mmHg, alcanzándose el máximo efecto a las 2 horas y durando solo unas 3,5 horas (Figura 13). Por otra parte, se comprobó que también aumentaba la frecuencia cardiaca y la presión sanguínea.

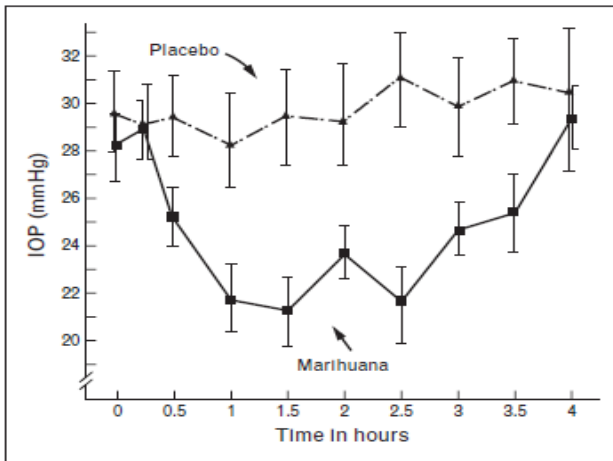


Figura 13. Presión intraocular en ojos glaucomatosos después de fumar marihuana o placebo. (Imagen obtenida de Novack, 2016).

Este efecto hipotensor del cannabis ha sido objeto de estudio mediante otras vías de administración como la tópica. En un estudio de 1982 se aplicó THC vía tópica en ojos de voluntarios sanos y no se encontró diferencia en los valores de PIO respecto a los ojos no tratados. Además, algunos pacientes reportaron sensación de quemazón y se observó una leve inyección conjuntival (Novack, 2016).

Por otra parte, en 2018 se realizó un nuevo estudio en el que se administró THC y CBD tópicamente en ratones vivos. En el caso del THC se demostró que la PIO fue un 28 % menor durante 8 horas. En cuanto al CBD, al contrario de lo esperado, se observó que tiene dos efectos opuestos en la PIO y puede interferir en los efectos hipotensores del THC (Miller et al., 2018).

Aunque la aplicación tópica podría parecer una buena forma de administración, la penetración ocular es pobre debido a la alta lipofilia de la superficie y a la baja solubilidad acuosa de los extractos de cannabinoides. Además, a esto hay que sumarle las ya mencionadas irritaciones oculares que provocan.

La utilidad clínica del cannabis para el tratamiento del glaucoma está limitada por la incapacidad de separar su acción clínica de los indeseables efectos neurofisiológicos y psicoactivos. Es por ello que actualmente gran parte de la comunidad científica no apoya el uso médico de esta sustancia para tratar el glaucoma, teniendo en cuenta también la corta duración del efecto, los efectos secundarios psicotrópicos y sistémicos y la ausencia de evidencia científica contundente respecto al efecto beneficioso a largo plazo (Rafuse and Buys, 2019).

5.1.1.- Mecanismo fisiopatológico

Aunque la evidencia científica no es del todo concluyente a día de hoy, parece que los cannabinoides pueden reducir la PIO mediante múltiples mecanismos. Al principio se asumió que el efecto de los cannabinoides era mediado a través del sistema nervioso central (SNC), sin embargo, estudios posteriores han mostrado que el efecto hipotensor puede estar asociado a los receptores CB del ojo. En otro estudio se observó como el THC reducía los procesos ciliares y dilataba los vasos sanguíneos oculares a través del mecanismo adrenérgico. También se observó que la inhibición de la afluencia en canales de calcio reducía la liberación de norepinefrina en los cuerpos ciliares, disminuyendo así la producción de humor acuoso y por lo tanto, bajando la PIO (Adelli et al., 2017).

5.2.- Disfunción de las células ganglionares de la retina

La retina es una puerta de acceso al desarrollo y extensión del SNC y es un sitio crucial para la investigación de la transmisión sináptica central humana en complejos fenómenos mentales. Las células ganglionares de la retina (CGR) son el primer nivel que puede proporcionar información visual en forma de potenciales de acción. El sistema endocannabinoide es

encontrado en las CGR y está involucrado en su transmisión sináptica. En humanos, el glutamato es un neurotransmisor involucrado en la fisiología retiniana y en la transmisión vertical de la información. El cannabis reduce la transmisión central del glutamato alterando la función de las CGR y retrasando su respuesta.

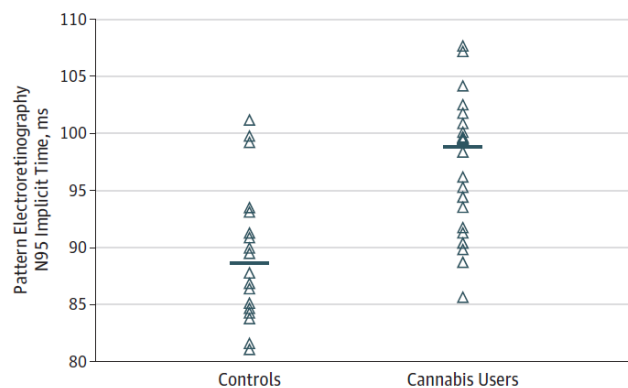


Figura 14. Diagrama de puntos del patrón de electroretinografía. Tiempo implícito de la N95 en consumidores y no consumidores. (Foto tomada de Schwitzer et al., 2017)

Para comprobar esta hipótesis, se realizó un estudio de casos y controles en 2014, en el que participaron 28 consumidores de cannabis y 24 no consumidores. En ellos se midió el patrón de electroretinografía. El mejor marcador de la función de las CGR es una onda negativa, llamada N95, que indica la amplitud y el tiempo implícito en producirse la respuesta.

Los resultados mostraron un retraso en la transmisión de los potenciales de acción de las CGR en los consumidores de cannabis, que podría suponer alteraciones en la visión. Aunque estos resultados no están asociados con síntomas visuales, se cree que puede indicar déficits en el procesamiento de la información (Schwitzer et al., 2017).

6) LOS ANTIOXIDANTES EN LA PREVENCIÓN Y PROTECCIÓN DE LAS PATOLOGÍAS OCULARES

Las enfermedades oculares suponen un deterioro en la calidad de vida de los que las padecen. En las manos de los profesionales sanitarios está lograr una detección precoz, pero también fomentar la importancia de los hábitos saludables. Los factores de riesgo de estas patologías no solo son la edad, sexo, herencia o salud cardiovascular sino también la nutrición. Por eso es fundamental una alimentación equilibrada y rica en antioxidantes.



Figura 15. (Imagen tomada de www.infosalus.com/nutricion)

El EO es uno de los principales mecanismos implicados en patologías oculares como DMAE, glaucoma y cataratas. El objetivo es lograr un equilibrio entre la cantidad de RL y el nivel de antioxidantes en el organismo. La influencia de los antioxidantes (en la dieta o mediante suplementos) para compensar los efectos dañinos de los RL

ha sido objeto de estudios y ha adquirido importancia en los últimos años para prevenir y proteger frente a patologías oculares.

VITAMINAS ANTIOXIDANTES

La vitamina E permite retrasar el envejecimiento celular producido por la oxidación, la vitamina C actúa sobre el sistema inmunitario.

Para las cataratas, la utilización de coenzima Q10 junto con vitamina E tiene un efecto beneficioso más notable a corto plazo que a largo plazo. En el glaucoma son beneficiosos los suplementos de vitamina A, E y C, mejorando los efectos adversos del tratamiento tópico, como el ojo seco. En cuanto a la DMAE, el uso de vitamina C, E, betacaroteno y zinc disminuye el desarrollo de la DMAE y la pérdida de visión moderada (Fernández-Araque et al., 2017).

POLIFENOLES

El uso de antocianinas es favorable para la progresión del glaucoma gracias a la mejora de la circulación sanguínea ocular. Se recomienda dosis de grosella negra de 100 mg/día durante 24 meses.

CAROTENOIDES

Los carotenoides son beneficiosos para la retina porque actúan como filtros de luz azul reduciendo el efecto oxidativo, y además tienen efecto antioxidante. En el glaucoma no hay evidencia respecto a que el aporte de carotenoides produzca beneficios.

OTROS ANTIOXIDANTES

Se ha observado que el GPAA mejora al usar el antioxidante Mexidol (derivado del ácido succínico y la 3-hidroxipiridina), ya que aumenta la velocidad del flujo sanguíneo retiniano y mejora la agudeza visual. El Resveratrol es un antioxidante localizado en algunas plantas que protege a la retina de la exposición a la luz, evitando la muerte celular en la DMAE.

Como conclusión, podemos afirmar que la utilización de algunos antioxidantes a través de suplementos o bien la adquisición de una dieta variada que incluya alimentos como frutas y verduras (ricos en antioxidantes como los carotenoides) es recomendable para obtener efectos beneficiosos frente a las principales patologías oculares. La asociación con la DMAE

está totalmente demostrada mientras que en el glaucoma y las cataratas la evidencia científica es más escasa y menos concluyente como para recomendar la utilización de antioxidantes a largo plazo (Fernández-Araque et al., 2017).

V.- CONCLUSIONES

Existe una asociación levemente significativa entre el consumo moderado de alcohol y el efecto protector frente a las cataratas. Por el contrario, el riesgo de padecer esta enfermedad se ve aumentado con el consumo excesivo de alcohol. En cuanto a la DMAE, el consumo excesivo de alcohol se asocia con un aumento del riesgo de DMAE precoz en un 47 – 67 %. La incidencia de RD se reduce con la ingesta de vino, ya que tiene componentes que inhiben la respuesta inflamatoria y el EO. Además, algunos estudios transversales han relacionado levemente el consumo de alcohol con el aumento de la PIO en el glaucoma.

Existe una asociación directa entre ser consumidor de tabaco y el riesgo de padecer cataratas, sobre todo en la catarata nuclear. Los fumadores actuales tienen un riesgo de padecer DMAE hasta dos o tres veces mayor que los no fumadores. El riesgo de RD aumenta en fumadores con DM tipo I y disminuye en fumadores con DM tipo II. Por otro lado, los fumadores pesados tienen hasta dos veces más riesgo de padecer GPAA.

Se ha comprobado que el consumo de cannabis tiene un efecto beneficioso a corto plazo para tratar el glaucoma, ya que disminuye la PIO. Sin embargo, debido a la incapacidad de separar su potencial clínico de los efectos psicoactivos que produce, actualmente el uso médico del cannabis para tratar el glaucoma es muy reducido. Por otra parte, los resultados de un estudio mostraron un retraso en la transmisión de los potenciales de acción de las CGR en personas que consumían cannabis.

El EO es el principal mecanismo fisiopatológico implicado en las patologías oculares, y este aumenta con el consumo de alcohol y tabaco, explicando el aumento del riesgo de padecer estas enfermedades con su consumo. Una dieta variada rica en antioxidantes, o bien la

administración de estos a través de suplementos, permite aumentar las defensas antioxidantes y compensar el daño por EO. Por lo tanto, es una buena opción para prevenir y proteger frente a las principales patologías oculares, sobre todo para la DMAE.

VI. BIBLIOGRAFÍA

Adelli GR, Bhagav P, Repka MA, Gul W, ElSohly MA, Majumdar S. Ocular Delivery of Tetrahydrocannabinol. *Handb. Cannabis Relat. Pathol.*, Elsevier; 2017, p. 760–9.

Aliseda, Berástegui. Anales del sistema sanitario de Navarra. *An. Sist. Sanit. Navar.*, vol. 31, Gobierno de Navarra, Departamento de Salud; 2009, p. 23–34.

Andre CM, Hausman J-F, Guerriero G. Cannabis sativa: The Plant of the Thousand and One Molecules. *Front Plant Sci* 2016;7:19.

Beltrán-Zambrano E, García-Lozada D, Ibáñez-Pinilla E. Riesgo de catarata en fumadores: metaanálisis de estudios observacionales. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2019;94:60–74.

Biehl JR, Burnham EL. Cannabis Smoking in 2015: A Concern for Lung Health? *Chest* 2015;148:596–606.

Budney AJ, Stanger Edición C, Revert L, Irarrázaval M, Martín Traductores A, Miguel Matas R, et al. TRASTORNOS POR CONSUMO DE SUSTANCIAS. 2017.

Caciva R, Belardinelli P, Blanc L, López De Blanc SA. ¡Alcohol y salud! ¿Alcohol y salud? *Revisión bibliográfica*. vol. 74. 2015.

Cai X, Chen Y, Yang W, Gao X, Han X, Ji L. The association of smoking and risk of diabetic retinopathy in patients with type 1 and type 2 diabetes: a meta-analysis. *Endocrine* 2018;62:299–306.

Calafat A. El abuso de alcohol de los jóvenes en España. *Adicciones* 2007;19:217–24.

Carreras MP, Castellano G. Hígado y alcohol. *Probl Comunes En La Práctica Clínica - Gastroenterol y Hepatol* 2012:799–814.

Chiotoroiu SM, Pop de Popa D, Ștefăniu GI, Secureanu FA, Purcărea VL. The importance of alcohol abuse and smoking in the evolution of glaucoma disease. *J Med Life* 2013;6:226–9.

Chong EW-T, Kreis AJ, Wong TY, Simpson JA, Guymer RH. Alcohol Consumption and the Risk of Age-Related Macular Degeneration: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Ophthalmol* 2008;145:707-715.e2.

Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas. Encuesta sobre alcohol y otras drogas en España (EDADES), 1995-2017. 2017.

Division H and M, Practice B on PH and PH, Agenda C on the HE of MAER and R, Committee on the Health Effects of

Marijuana: An Evidence Review and Research Agenda. The health effects of cannabis and cannabinoids : the current state of evidence and recommendations for research. National Academies Press; 2017.

Encuesta Global de Tabaquismo en Adultos. México 2015. n.d. <https://www.insp.mx/produccion-editorial/novedades-editoriales/4670-encuesta-tabaquismo-adultos.html> (accessed April 8, 2019).

Fernández-Araque A, Giaquinta Aranda A, Laudo Pardo C, Rojo Aragüés A. The antioxidants in the process of ocular pathology. *Nutr Hosp* 2017;34:469–78.

Gálligo FC. DROGAS: CONCEPTOS GENERALES, EPIDEMIOLOGÍA Y VALORACIÓN DEL CONSUMO. 2006.

García-Montalvo IA, Matías-Pérez D. Componentes nutricionales y degeneración macular relacionada con la edad. *Nutr Hosp* 2015;32:50–4..

Gong Y, Feng K, Yan N, Xu Y, Pan CW. Different amounts of alcohol consumption and cataract: A meta-analysis. *Optom Vis Sci* 2015;92:471–9.

Hepler RS, Frank IR. Marihuana smoking and intraocular pressure. *JAMA* 1971;217:1392.

Hernández-Rodríguez S, Gutiérrez-Salinas J, García-Ortíz L, Paul Mondragón-Terán, Ramírez-García S, Norma R Núñez-Ramos. Estrés oxidativo y nitrosativo como mecanismo de daño al hepatocito producido por el metabolismo del etanol. *Med Interna Mex* 2014;30(3):295-308.

Informe sobre drogas en España 2018. n.d. http://infodrogas-vih.org/la_noticia_del_da_2018_01_11_pnsd_2018.html (accessed April 9, 2019).

Jain V, Jain M, Abdull MM, Bastawrous A. The association between cigarette smoking and primary open-angle glaucoma: a systematic review. *Int Ophthalmol* 2017;37:291–301.

Liras A, Martín S, García R, Maté I, Padilla V. Tabaquismo: Fisiopatología y prevención. *Rev Investig Clínica* 2007;59:278–89.

López-Valverde G, Garcia-Martin E, Fernández-Mateos J, Cruz-González F, Larrosa-Povés JM, Polo-Llorens V, et al. Asociación de factores de riesgo ambientales en el desarrollo de las cataratas preseniles. *Rev Mex Oftalmol* 2017;91:56–61.

Martín del Moral M, Lorenzo Fernández P. Conceptos fundamentales en drogodependencias 1998.

Miller S, Daily L, Leishman E, Bradshaw H, Straiker A. Δ 9-Tetrahydrocannabinol and Cannabidiol Differentially Regulate Intraocular Pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018;59:5904–11.

Novack GD. Cannabinoids for treatment of glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol* 2016;27:146–50.

OMS. The health and social effects of nonmedical cannabis use. World Health Organization; 2016.

OMS. Global status report on alcohol and health. 2014.

Pulido J, Indave-Ruiz BI, Colell-Ortega E, Ruiz-García M, Bartroli M, Barrio G. Estudios poblacionales en España sobre daños

relacionados con el consumo de alcohol. *Rev Esp Salud Publica* 2014;88:493–513.

Rafuse P, Buys YM. Medical use of cannabis for glaucoma. *Can J Ophthalmol* 2019;54:7–8.

Sansores RH, Ramírez-Venegas A, Pérez-Bautista O, Bustos M. [Vision abnormalities associated to smoking. A systematic review related to a clinical case]. *Rev Invest Clin* 2012;64:89–101.

Schwitzer T, Schwan R, Albuissou E, Giersch A, Lalanne L, Angioi-Duprez K, et al. Association Between Regular Cannabis Use and Ganglion Cell Dysfunction. *JAMA Ophthalmol* 2017;135:54.

Singh CR, Kathiresan K. Effect of cigarette smoking on human health and promising remedy by mangroves. *Asian Pac J Trop Biomed* 2015;5:162–7.

Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral. A, Lozano M, Salinas P. *Nutrición hospitalaria : organo oficial de la Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral*. vol. 28. Jarpyo Editores; 2013.

Song JH, Chin HS, Kwon OW, Lim SJ, Kim HK, Group for the DR. Effect of sulodexide in patients with non-proliferative diabetic retinopathy: diabetic retinopathy sulodexide study (DRESS). *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 2015;253:829.

Sorte K, Sune P, Bhake A, Shivkumar VB, Gangane N, Basak A. Quantitative assessment of DNA damage directly in lens epithelial cells from senile cataract patients. *Mol Vis* 2011;17:1.

Thornton J, Edwards R, Mitchell P, Harrison RA, Buchan I, Kelly SP. Smoking and age-related macular degeneration: a review of association. *Eye* 2005;19:935–44.

Wang S, Koster KM, He Y, Zhou Q. miRNAs as potential therapeutic targets for age-related macular degeneration. *Future Med Chem* 2012;4:277–87.

Wang S, Wang JJ, Wong TY. Alcohol and Eye Diseases. *Surv Ophthalmol* 2008;53:512–25.

Watson RR, Preedy VR, Zibadi S, editors. *Alcohol, Nutrition, and Health Consequences*. Totowa, NJ: Humana Press; 2013.

Zhu W, Meng Y-F, Wu Y, Xu M, Lu J. Association of alcohol intake with risk of diabetic retinopathy: a meta-analysis of observational studies. *Sci Rep* 2017;7:4.