

Alteraciones visuales asociadas al tabaquismo. Una revisión sistemática a propósito de un caso clínico

Raúl H. Sansores,* Alejandra Ramírez-Venegas,*
Óliver Pérez-Bautista,* Magali Bustos**

* Departamento de Investigación en Tabaquismo y Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica,
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.

** Médico adscrito al Departamento de Segmento Anterior,
Instituto de Oftalmología Fundación Conde de Valenciana.

INTRODUCCIÓN

El tabaquismo está asociado a un número importante de enfermedades crónicas que llevan a incapacidad física, serio deterioro de la calidad de vida y, eventualmente, muerte prematura. Las enfermedades cardiovasculares, cerebrovasculares, EPOC y el cáncer de pulmón, explican el número creciente de enfermedades asociadas al tabaquismo.¹ Existen otras menos conocidas como la ceguera.² En este foro se describió el caso clínico de una mujer fumadora que desarrolló degeneración macular asociada a la edad (DMRE). A propósito de este caso se revisaron las evidencias actuales para asumir que la ceguera se asocia al consumo de los productos del tabaco. Finalmente, se describe el tratamiento ofrecido a la paciente para dejar de fumar.

MATERIAL Y MÉTODOS

Paciente

Para la descripción clínica del caso se usó la información contenida en el expediente, la paciente fue atendida por uno de los autores. Para ello, se solicitó la autorización de la paciente para hacer una comunicación científica del caso. Firmó un consentimiento después de informarle detalladamente el objetivo y aceptó, incluso, a ser videofilmada para el testimonio del caso.

Revisión sistemática de la literatura

Se realizó una revisión de los últimos diez años en PubMed, introduciendo los títulos *tobacco smoking and cataract*, *tobacco smoking and glaucoma* y *tobacco smoking and ARMD (Age-related Macular Degeneration)*. La oftalmopatía asociada a enfermedad de Graves es causa de ceguera;³ sin embargo, está incluida dentro de las enfermedades endocrinológicas asociadas al consumo de tabaco y no se incluyó en este trabajo. La búsqueda incluyó, principalmente, meta-análisis y revisiones en inglés. También se incluyó, cuando fue necesario, estudios de casos y controles y cohortes.

CASO CLÍNICO

Mujer de 67 años de edad que acudió por tos desde dos meses previos a la visita médica. Empezó a fumar a los 17 años de edad, desde los 35 años fumó dos cajetillas al día y desde los 57, 60 cigarrillos al día. Disminuyó su consumo por la tos y temor a cáncer un mes previo a la cita. Al momento de la consulta fumaba 40 cigarros al día. Se estimó un consumo acumulado de 90 paquetes/año.

Paquetes/año es un índice que se obtiene al multiplicar el número de cigarros que un individuo fuma al día por el número de años que los ha fumado y el resultado se divide entre 20, que es el número de ci-

garros que trae una cajetilla. Por ejemplo, si un individuo fuma 20 cigarros al día durante 20 años, su consumo acumulativo es de 20 paquetes/año; el mismo consumo acumulativo tendrá quien fuma diez al día durante 40 años y el que fuma cinco cigarros al día durante 80 años. Este índice es útil para determinar el riesgo de desarrollar alguna enfermedad asociada al tabaco.

La paciente aclaró que consultaba para el alivio de la tos, porque no tenía intenciones de dejar de fumar. La SaO₂ en reposo fue de 88% y disminuyó a 85% durante la caminata de seis minutos, FC de 73 x' en reposo; 120/70 de TA. Refirió disminución de la agudeza visual y que le recomendaron lentes para vista cansada. No le diagnosticaron cataratas. No era diabética. Su IMC (índice de masa corporal) fue de 27 y padecía dislipidemia en control. Su VEF₁ basal fue de 87%p y la relación VEF₁/CVF de 67%p. Se le propusieron tres acciones simultáneas que aceptó:

- Tratar la tos y hacer estudios para descartar la posibilidad de EPOC y cáncer pulmonar.
- Ayudarle a que “se le quiten las ganas de fumar”.
- Referirla a una interconsulta especializada de oftalmología.

Inició tratamiento con una combinación de broncodilatadores de acción prolongada con esteroides inhalados, un curso corto de esteroides sistémicos (400 mg por día de moxifloxacino por siete días) y oxígeno por puntas nasales a 2 L/min durante, cuando menos, 16 hrs al día. Con ello se solucionó la tos. Una espirometría realizada un mes posterior al tratamiento mostró mejoría significativa de la función pulmonar y no hubo necesidad de oxígeno suplementario, aunque continuó con los broncodilatadores.

El tabaquismo y su tratamiento

Una vez que el problema neumológico se solucionó, al menos satisfactoriamente para la paciente, se abordó el consumo de cigarros entretanto la atendiera un oftalmólogo. En principio, no era intención simplemente privarle o prohibirle que dejara de fumar, puesto que ella lo disfrutaba; las veces que intentó dejar de fumar, le sobrevenía un grave síndrome de abstinencia. Por lo tanto, en vez de proponerle ayudarle a dejar de fumar, se propuso “ayudarle a que se le quitaran las ganas de fumar”. Con esta propuesta seguiría fumando sin restricción, a menos que ella quisiera dejar de fumar. Se le prescribió una combinación de bupropion (150 mg VO cada 12 hrs) con varenicline (1 mg cada 12 hrs) por un tiempo no definido. Se indicó revisión cada 15 días.

Al cabo de tres meses disminuyó el consumo a 30 cigarros al día y solicitó más apoyo. Se agregaron parches de nicotina con dosis progresivamente menores durante dos meses de tratamiento y finalmente se mantuvo con la dosis más baja durante tres meses más (además del bupropión y varenicline). A pesar de la cantidad de medicamentos aún fumaba 20 cigarros al día y solicitó más ayuda. Se recomendó el inhalador de nicotina que usó solamente cuando se le antojaba fumar. Al cabo de diez meses de tratamiento farmacológico múltiple y sesiones personalizadas cada 15 días, que incluyeron sesiones con proyecciones especiales por computadora y técnicas de terapia cognitivo-conductual, dejó de fumar. Sin embargo, continuó con 1 mg de varenicline por las mañanas hasta completar un año; siguió con el bupropion cada 12 hrs.

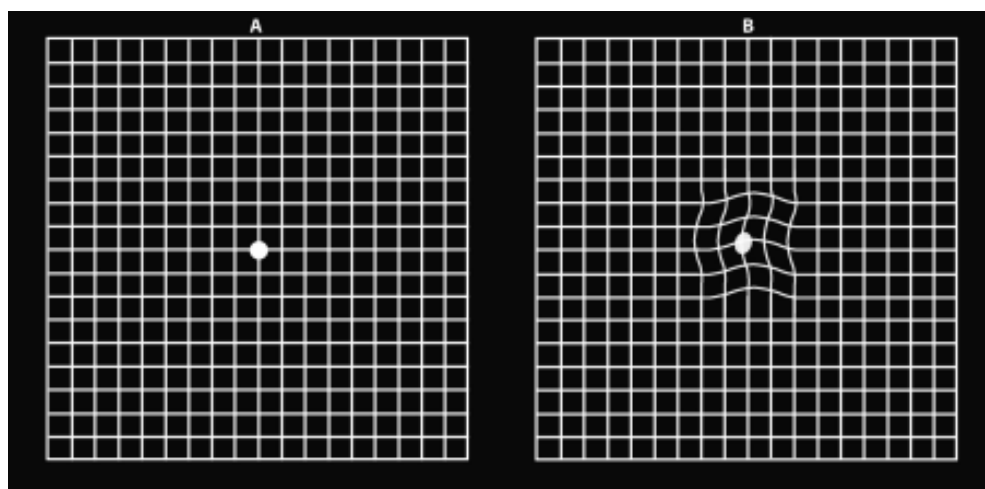


Figura 1. *Rejilla de Amsler. Instrumento muy útil para diagnosticar DMRE. Esta rejilla se puede tener en el consultorio y simplemente se le pide al paciente que la observe y opine al respecto. Una segunda pregunta dirigida es que si nota alguna distorsión. En una tercera intervención se le indica que todas las líneas de la cuadrícula deben ser rectas y cualquier distorsión la debe reportar. A. Rejilla que se presenta al paciente. B. Versión modificada de acuerdo con la forma como la paciente refirió verla. Nótese la distorsión descrita localizada en el centro, coincidente con el daño en el área macular.*

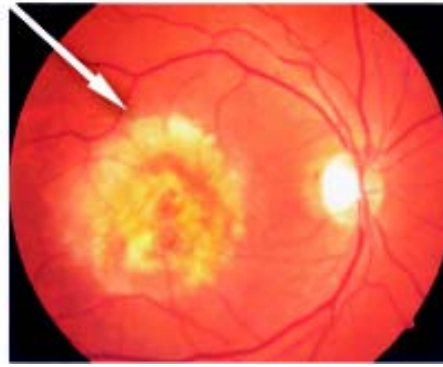
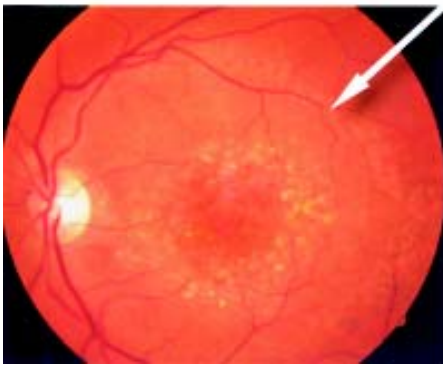


Figura 2. Angiografía venosa con fluoresceína. A. Ojo derecho. Se nota la presencia de drusas de tamaño mediano (flecha); también, atrofia geográfica que no invade la zona foveal. B. Ojo izquierdo. Drusas en mayor cantidad y de mayor tamaño. Se observa presencia de membrana neovascular activa (variedad húmeda) con daño foveal.

La ceguera y su causa

Al cuarto mes de tratamiento para dejar de fumar acudió al oftalmólogo por disminución importante de la agudeza visual. Fue sometida a varias pruebas diagnósticas, así como a tratamientos especializados. Inicialmente se le expuso a la rejilla de Amsler, su apreciación al verla se esquematizó en la figura 1. También se le hizo una fluorangiografía, cuyo resultado se aprecia en la figura 2. El diagnóstico fue degeneración macular asociada a la edad con pérdida visual para el ojo derecho evaluada como 20/40 y para el ojo izquierdo, 20/400. Fue sometida a una cirugía ocular de pterigión sin ningún impacto para la agudeza visual. En ese tiempo (sexto mes del tratamiento) todavía fumaba 20 cigarros al día.

CAUSAS DE CEGUERA ASOCIADAS AL TABAQUISMO

En términos generales, tres son las principales causas probables de ceguera en los fumadores. DMRE, catarata y glaucoma de ángulo abierto. El caso presentado es de degeneración macular asociada a la edad. A continuación se describen brevemente estas entidades.

Degeneración macular asociada a la edad (DMRE)

La retina se divide histológicamente en diez capas. La membrana de Bruch, que se altera en esta enfermedad, no se considera propiamente una capa de la retina; a su vez se divide en cinco capas, una es la membrana basal del epitelio pigmentario de la retina y otra la membrana basal de la coriocapilaris. Conforme se envejece ocurre acumulación de detri-

tus de diferente origen entre el epitelio pigmentario y la membrana de Bruch que aparece en la mácula o en la periferia conocido como drusas. Esta forma temprana de la enfermedad se denomina maculopatía relacionada a la edad (MRE); la forma tardía es la DMRE y consiste en el depósito de detritus de diferente tamaño en la mácula; habitualmente afecta a los dos ojos y se acompaña de áreas de atrofia del epitelio pigmentario.

Hay dos variedades de DMRE: la seca o atrófica, y la húmeda o exudativa. Cuando las drusas incrementan su densidad causan una respuesta en la membrana pigmentaria que eventualmente se transforma en un fenómeno inflamatorio y de neovascularización que lleva a la variedad exudativa, la cual ocasiona mayor pérdida de la agudeza visual. El caso clínico presentado tenía la forma exudativa en el ojo izquierdo y la variedad seca en el ojo derecho (Figura 2). Una reciente revisión de la DMRE se puede encontrar en la referencia 2.

- Asociación entre tabaquismo y DMRE. De 1999 a 2010 se encontró en PubMed un total de 368 citas con la búsqueda específica de *age related macular degeneration and tobacco smoking*. De ellas, cinco revisiones y cuatro meta-análisis.⁴⁻¹⁴ Las referencias 8 y 9 no se incluyeron en esta discusión. La 8 por el idioma y la 9 porque está dirigida a estudiar las relaciones entre alcohol y DMRE. Dos estudios fueron analizados con más detalle. Uno que es una revisión de asociaciones⁴ y otro que es un meta-análisis de estudios observacionales.⁵ Thornton⁴ analizó 17 estudios (siete transversales, cuatro de cohortes y seis de casos y controles), después de excluir seis estudios que no cubrieron los criterios de inclusión que, fundamentalmente, consideraron la comparación entre fumadores vs. nunca-fumadores o que fumaron alguna vez. En seis de siete es-

Cuadro 1. Riesgo de ceguera por tabaquismo.

Enfermedad	Riesgo (IC 95%)
DMRE	OR 3.25 (1.5-7.0) ⁵
	RR 1.96 (1.96-2.27) ⁷
	OR 2.75 (1.22-6.20) ²⁹
Catarata	OR 1.30 (1.10-1.50) ⁴⁸
	OR 1.64 (1.02-2.07) ⁴⁹
	OR 2.10 (1.35-2.91) ⁵²
	RR 1.17 (1.06-1.28) ⁵⁰
	RR 1.41 (1.09-1.83) ⁵¹
GAA	OR 1.37 (1.0-1.87) ⁶⁴
	OR 1.03 (0.77-1.38) ⁶⁵
	OR 4.17 (0.90-19.2) ⁶⁷

Resumen de los riesgos para las diferentes causas de ceguera que se analizaron. DMRE: degeneración macular relacionada con la edad. GAA: glaucoma de ángulo abierto. Las referencias de donde provienen los datos están en superíndice.

tudios transversales encontró una asociación significativa con ORs que oscilaron entre 1.40 a 4.96; en cuatro de los seis estudios de casos y controles los ORs variaron de 1.25 a 2.97. Un resumen de los ORs incluidos en este meta-análisis se observa en el cuadro 1. Por otro lado, los resultados de estudios longitudinales se discutiran analizando la cohorte del *Muenster Aging and Retina Study* (MARS),⁵ debido a que al mismo tiempo que estudiaron la incidencia de DMRE compararon sus resultados con las de revisiones sistemáticas y meta-análisis de estudios observacionales. En la evaluación basal los autores dividieron a los 1,060 participantes en cuatro grupos. El grupo 1 integrado por sujetos sin enfermedad ocular (grupo control), pero pareados por edad. El grupo 2, sujetos con MRE en fase temprana en un ojo, pero sano el ojo contra-lateral o con lesiones tempranas. El grupo 3, individuos con DMRE en un ojo, pero sin DMRE en el otro o cuando menos con lesiones tempranas. El grupo 4, individuos con DMRE en ambos ojos. Una importante característica de este estudio es que hicieron una detallada historia de tabaquismo. Debido a que el objetivo central fue determinar la incidencia de DMRE, solamente 666 casos quedaron de los grupos 1 y 2, los restantes fueron eliminados por tener DMRE (grupo 3 y 4). De estos, solamente un total de 553 sujetos pudieron re-evaluarse en el seguimiento por un intervalo mediano de 30.9 meses. El 64.2% de esta muestra nunca fumó, 29.5% eran exfumadores y 6.3% se-

guían fumando. Los exfumadores tenían un tiempo promedio de 25 años de no fumar. Entre los que nunca fumaron hubo 29 casos incidentes de DMRE (8.2%), mientras que en los exfumadores aparecieron 17 casos (10.4%) y en los fumadores en ese momento, siete casos nuevos (20%). El RR para desarrollar DMRE, comparando éstos con los que nunca fumaron, fue 3.25 (IC 95% de 1.5-7.0) mientras que entre los exfumadores y los que nunca fumaron fue de 1.28 (0.70-2.33). Esta disminución del riesgo de los exfumadores se acentuó cuando el RR se ajustó por el tiempo promedio que dejaron de fumar [RR de 0.50 (IC 95%) de 0.29-0.89]. Los autores del MARS compararon estos resultados con los hallazgos de la revisión sistemática y de los meta-análisis encontrando un RR de 2.5 (IC95% de 1.09-5.76). Vale la pena resaltar que la revisión sistemática de estos autores incluyó la búsqueda en PubMed, *Scopus*, *Archives of Elsevier*, *Institutes of Physics*, *Journal Nature*; 15,000 revistas científicas, conferencias, referencias de internet y la base de datos Cochrane y Medline. Solamente se encontraron cuatro estudios que llenaron los requisitos detallados de tabaquismo y de la evaluación diagnóstica de DMRE. Junto con el MARS, su revisión conforma una población de 31,140 pacientes seguidos por un tiempo que varió de 2.6 a 12.2 años y en quienes se observó una incidencia acumulada de 7/1,000 y RR de 2.75 (IC 95% de 1.52-4.98). Datos consistentes con esta información fueron reportados por Cong,⁷ quien agrupó varios estudios que, aunque tenían diferencias importantes entre ellos, concluyó igualmente que existe una significativa asociación entre tabaquismo y DMRE, en particular entre los fumadores actuales y la forma avanzada de la DMRE.

- **Factores de riesgo.** Los factores de riesgo asociados a DMRE se observan en el cuadro 2. Cuatro de ellos se encuentran en el caso descrito. El riesgo de desarrollar DMRE se analizará considerando el peso del tabaquismo sobre alguno de los factores descritos en el cuadro 2.
- **Edad.** En un estudio se encontró que la incidencia acumulada de DMRE en 15 años de seguimiento fue 14.3 y de 3.1% para la forma temprana y la tardía de la enfermedad, respectivamente.¹³ La incidencia fue significativamente más alta en los individuos que tenían 75 años de edad en la evaluación basal. En el MARS,⁵ la edad promedio de los pacientes fue de 69 años en la evaluación basal y la aparición de DMRE ocurrió después de un intervalo mediano (2.56

Cuadro 2. Factores de riesgo asociados a DMRE.

- Edad avanzada.
- Herencia
- Raza blanca

- Factores genéticos
 - Factor H del complemento
 - PLEKHA1
 - LOC387715

- Historia de tabaquismo
- Obesidad
- Ingesta alta de grasas
- Baja ingesta de antioxidantes y zinc

En el cuerpo del artículo se discuten los diferentes riesgos para cada factor. DMRE: degeneración macular relacionada con la edad.

años). Un estudio basado en una muestra poblacional de 5,147 sujetos de nueve regiones urbanas y cuatro rurales encontró claramente que la prevalencia aumenta de acuerdo con la edad, en particular, se observó un pico mayor entre los 79 y 80 años de edad.¹⁴

- **Herencia.** En 1994, en un estudio de 83 pares monocigóticos y 23 dicigóticos, Meyers¹⁵ reportó una fuerte predisposición genética para desarrollar DMRE; posteriormente¹⁶ se obtuvo una concordancia de 100% (25 de 25) en gemelos monocigóticos y de 42% en gemelos dicigóticos. Estudios más recientes de 840 gemelos mostraron una heredabilidad significativa para prácticamente todas las formas de DMRE.¹⁷ Estos estudios juntos sugieren que los factores genéticos desempeñan un importante papel en el desarrollo y gravedad de las diferentes presentaciones de la DMRE.
- **Raza.** En un estudio transversal¹⁸ que incluyó 2,520 participantes (1,854 de raza blanca y 666 de raza negra) se encontró que los de raza blanca tenían mayor hiperpigmentación focal en el epitelio retiniano. La neoformación vascular se encontró en 1.7 y 1.1% de los individuos de raza blanca y negra, respectivamente, en tanto que la atrofia geográfica (AG) se encontró con más frecuencia en los individuos blancos (1.8% vs. 0.3%, $p = 0.02$). En otro estudio¹⁹ de más de 6,000 sujetos de cuatro comunidades raciales diferentes se encontraron prevalencias significativamente diferentes (2.4, 4.2, 4.6 y 5.4% entre individuos de raza negra, hispana, china y caucásicos, respectivamente). Estos datos en conjunto, no solamente muestran mayor riesgo asociado a la raza blanca,

sino también cierto grado de protección para la negra. Esto podría deberse a que la melanina actúa como molécula de limpieza o eliminadora de radicales libres.²⁰

- **Predisposición genética.** Se han descrito varias regiones cromosómicas asociadas a DMRE, pero probablemente las más consistentes son la 1q31 y la 10q26.²¹ Varios polimorfismos genéticos se asocian a un mayor riesgo de DMRE. Asimismo, una cantidad de genes candidatos se han descrito: el de hemicetina (FIBL-6), el ELOV14 (elongación de la cadena muy larga de ácidos grasos-4), el de la enzima convertidora de angiotensina 1 (ACE 1), de la apoproteína E (APOE), de la paraoxonasa (PON1), de manganeso superóxido dismutasa (SOD2), de cistatina C (CST3), el transportador del fijador de ATP3 (ABCA4) y el gen del factor H del complemento (CFH). En un análisis de genes candidatos²² se encontró que solamente el gen del factor H de complemento (CFH) y el ELOV4 demostraron asociaciones significativas con DMRE. El CFH es uno de los más estudiados y se le ha asociado con DMRE. El factor H desempeña una función antiinflamatoria crítica en la cascada del complemento y cuando en el gen que lo codifica una tirosina es sustituida por histidina en el codón 402 (Y402T) el factor se altera funcionalmente. Este cambio ocurre en la región donde la proteína se une a la heparina y a la proteína C-reactiva y se asume que este cambio compromete la actividad antiinflamatoria del factor H y enlaza a la posibilidad de los mecanismos inflamatorios en la patogénesis de la DMRE.²³ Un meta-análisis encontró una asociación franca entre CFH y DMRE en más de 2.5 veces.²⁴ La mutación del gen ELOV4 altera la biosíntesis de ácidos grasos y conecta a la posibilidad de múltiples vías de daño asociadas a la aparición de DMRE. Otros dos polimorfismos asociados a DMRE se han descrito en los genes de PLEKHA1 y LOC773515.^{25,26} El primero codifica para la proteína TAPP1 que interactúa con fosfatidil-inositol 3-5-bisfosfato, cuya función más conocida es la de activación de linfocitos.²⁷ En cambio, se sabe poco del gen LOC773515, cuya expresión parece estar limitada a la placenta. Sin embargo, la potente asociación con DMRE en conjunto con PLEKHA1 obliga a prestarle atención. Además, se ha descrito que independientemente de su asociación con DMRE, los fumadores expresan más LOC773515 que los no fumadores,²⁸ lo cual impulsa la estrecha relación entre tabaquismo y DMRE.

- **Tabaquismo.** Si bien se discutió la relación entre tabaquismo y la incidencia/prevalencia de DMRE, vale la pena destacar la asociación entre el consumo acumulativo de cigarrillos (expresado como paquetes/año) y el riesgo de desarrollar cualquiera de las dos formas tardías de DMRE, AG y neovascularización coroidal (NVC). En un estudio de 435 casos y 280 controles²⁹ se encontró que aquellos individuos que tenían un consumo acumulativo de 40 paquetes/año, el riesgo (OR) de desarrollar tanto AG como NFV fue de 2.75 y cuando fue mayor de 40 paquetes/año, el riesgo aumentó a 3.43 para la AG y 2.49 para la NFV. De hecho se ha estimado que la influencia genética (expresada por CFH y LOC773515) y el tabaquismo explican 61% del riesgo atribuible poblacional para desarrollar DMRE. El tabaquismo en forma independiente explica 20% de ese riesgo.²⁹ En la cohorte de Beaver Dam, Wisconsin, durante la observación de 15 años de incidencia acumulada de DMRE (después de ajustar por edad, sexo y por la presencia de maculopatía basal) la aparición de nuevos casos de DMRE se observó con mayor frecuencia en los individuos que en la evaluación basal seguían fumando.³⁰
- **Obesidad.** El estudio de salud de los médicos (PHS, de *Physicians' Health Study*) de Estados Unidos se diseñó para probar el impacto de la administración de aspirina o betacarotenos en un grupo de más de 22,000 médicos sobre el riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares, cáncer y enfermedades oculares.^{31,32} En un análisis posterior de esta misma cohorte,³³ la frecuencia de casos incidentes de DMRE fue mucho menor en individuos con un IMC normal. En comparación con estos médicos, el riesgo relativo de desarrollar DMRE fue 2.15 en los individuos obesos. En un estudio prospectivo Seddon, *et al.*³⁴ encontraron un mayor riesgo de desarrollar las formas avanzadas de DMRE en aquellos con IMC > 25, siendo mayor el riesgo en aquellos individuos con IMC de 30 o más. En el mismo trabajo se encontró mayor riesgo en quienes el perímetro abdominal y la relación cintura-cadera fue mayor.
- **Marcadores de inflamación.** Recientemente se ha postulado que la inflamación local estimulada por depósitos de detritus celulares es una fuente permanente de estímulos inflamatorios y sitios potenciales para la formación de drusas y eventualmente blancos de las moléculas inflamatorias.³⁵ Por ejemplo, se ha descrito que una cuenta leucocitaria más alta, la presencia de

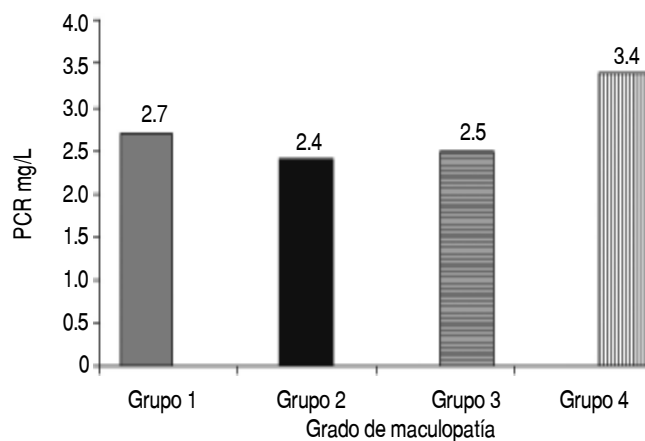


Figura 3. Niveles de PCR de acuerdo con el grado de maculopatía. Grupo 1 (sin drusas, n = 183): ningún ojo tenía drusas. La maculopatía no era avanzada y la mayor parte de los participantes tenían agudeza visual evaluada en promedio como 20/32 o mejor en ambos ojos. En el grupo 2 (n = 200), las drusas fueron calificadas como drusas de tamaño intermedio y con anomalías pigmentarias leves. Grupo 3 (n = 325). En este grupo cuando menos un ojo tenía drusas grandes o de tamaño intermedio en mayor cantidad. Grupo 4 (n = 222): al menos un ojo tenía atrofia geográfica o lesiones neovasculares. Se observa que conforme las lesiones aumentaron, los niveles de PCR también. Los datos se tomaron de la referencia 39.

proteína C-reactiva y homocisteína se asocian a mayor probabilidad de DMRE.³⁶⁻³⁸ En el AREDS (*Age-Related Eye Disease Study*), un ensayo clínico controlado relacionado con el impacto de antioxidantes, vitaminas y dieta, se encontró que la proteína C reactiva está significativamente asociada a DMRE (Figura 3).³⁹ Un número importante de quimiocinas y sus receptores se han ligado al fenómeno inflamatorio de la DMRE. Por ejemplo, cuando la quimiocina CX3CL1 (conocida como fractalina) se pega a su receptor (CX3CR1) éste organiza la movilización de leucocitos a los sitios de inflamación activa. Se ha reportado que un polimorfismo del receptor CX3CL1 está significativamente asociado a mayor riesgo de DMRE.⁴⁰ Una revisión de la participación de otras citocinas como la Il-8 y de la familia de los *Toll-like receptors* (TLR), así como también de otras moléculas pro-inflamatorias en DMRE se puede encontrar en el trabajo de Ding, *et al.* Interesantemente, tanto los polimorfismos como la presencia de PCR están asociados también a los fumadores.

- **Dieta.** La ingesta de lípidos, en particular cadenas largas de ácidos grasos poliinsaturados omega-3, está estrechamente asociada a la posibilidad de no desarrollar DMRE, tanto en estudios trans-

versales⁴² como de incidencia.⁴³ Por otro lado, la ingestión de grasas no saturadas se asocia a mayor riesgo.⁴⁴ En un reciente meta-análisis que incluyó una muestra de 88,974 sujetos entre los cuales había 3,203 casos de DMRE, se encontró que una ingesta alta en ácidos grasos omega-3 se asoció con una reducción de 38% del riesgo de desarrollar DMRE (OR de 0.62, IC a 95% de 0.48-0.82). Asimismo, el consumo de pescado por lo menos dos veces a la semana se asoció con la reducción de aparición temprana de DMRE.⁴⁵

En resumen, el tabaquismo es un factor de riesgo para desarrollar DMRE. Sin embargo, es modificable y se asocia a otros factores de riesgo que también son modificables, como la inflamación sostenida, la proteína C-reactiva, el sobrepeso y varios componentes del síndrome metabólico, con los que el tabaquismo se asocia independientemente.⁴⁶ Más allá de ello, la información disponible sugiere que algunos polimorfismos genéticos son modificados por el tabaquismo.

Catarata

La catarata es la causa más frecuente de pérdida visual grave en adultos y la principal causa reversible de ceguera en México. Se han identificado numerosos factores de riesgo en su desarrollo, tales como la exposición a luz solar o ultravioleta, enfermedades sistémicas como diabetes mellitus; alteraciones en la nutrición (que se refleja en un IMC bajo) y factores de estilo de vida como el tabaquismo. Sin embargo, a diferencia de la DMRE, los diferentes estudios que asocian al tabaquismo en la catarotogénesis son menos contundentes.⁴⁷ En la búsqueda en PubMed se incluyeron las palabras clave: *passive smoking, smoking, tobacco smoking, environmental tobacco smoke, side stream smoke with lens, cataracts or visual loss*.

Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el estatus de fumador y el desarrollo de cataratas, tanto en modelos univariados [OR de 1.3 (IC 95% 1.1-1.5) a 1.64 (IC 95% 1.02-2.07)]^{48,49} como en multivariados, después de ajustar por los diferentes confusores como edad, diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, uso de esteroides, consumo de alcohol, IMC, uso de suplementos vitamínicos y nivel de educación. Esta asociación se encontró tanto en estudios de cohorte con RR de 1.17 (IC 1.06-1.28) a 1.41 (IC 95% 1.09-1.83),^{50,51} como en estudios transversales con base poblacional OR 2.10 [IC 95% 1.35-2.91].⁵² Sin embargo, en estu-

dios^{53,54} llevados a cabo en el sur de Asia no se encontró esta asociación. Una limitante de esos estudios y de sus conclusiones es que no se cuantificó adecuadamente la historia de tabaquismo. Con respecto a la relación dosis-respuesta o gradiente biológico, tanto en los resultados del *Blue Mountains Eye Study*⁵¹ como el estudio de Krishnaiah⁵² se encontró un mayor efecto de la asociación entre fumadores que tenían un consumo acumulativo de cigarrillos de 36 paquetes/año en comparación con los no fumadores [RR 1.41 (IC 95% 1.09-1.83)].

En cuanto a la temporalidad y reversibilidad, en un estudio de cohorte de 34,590 mujeres,⁵⁰ dejar de fumar se asoció a un decremento de 1.63 a 1.2 en el riesgo de someterse a una cirugía para la extracción de catarata. El estudio de Tan, *et al.*⁵¹ reportó que los fumadores actuales desarrollan de forma prematura cataratas en comparación con los no fumadores (65.2 vs. 67.5 años de edad, $p = 0.049$). Ellos estimaron un retardo en el inicio de la catarata de diez años. Este tiempo, reduciría la necesidad de cirugía de catarata a la mitad, un indicador adicional de que dejar de fumar disminuiría la probabilidad de desarrollar catarata y de ser sometido al riesgo de una cirugía.

Existen tres tipos de catarata (cortical, nuclear, postero-subcapsular) definidos con base en la sección del cristalino que llega a estar opaca. En los diferentes estudios de su asociación con tabaquismo, la incidencia de catarata de tipo nuclear es tres veces más frecuente que los otros tipos y se le atribuye al tabaquismo un riesgo atribuible de 17%, seguida del desarrollo de catarata cortical y no encontrando asociación con catarata postero-subcapsular.^{51,55-56}

Con respecto a la plausibilidad biológica, en diferentes estudios experimentales tanto *in vitro* como *in vivo* se ha demostrado que la capa de epitelio celular es el sitio primario de daño inducido por algunos productos relacionados con la combustión del tabaco vía estrés oxidativo. Estos constituyentes, cuando se absorben sistémicamente llegan al cristalino y generan radicales libres de oxígeno (ROS) a través de acción fotodinámica. Por lo tanto, el daño puede ser debido a un incremento en la formación de los radicales libres o disminución o ineficiencia del sistema antioxidante. El H_2O_2 es el mayor oxidante que contribuye a la formación de catarata a través de la formación radicales libres como el $^{\circ}OH$, el cual es rápidamente formado por la reacción entre el H_2O_2 en presencia de un ión metabólico como Fe^{2++} o Cu^{1+} por reducción del ión metabólico oxidado (vía reacción de Fenton) y por desregulación de las metalotioneinas. Debido a que

el tabaco contiene grandes cantidades de hierro y cobre e induce liberación de hierro de los depósitos de ferritina, los fumadores tienen mayor sustrato para formación de radicales libres con el subsecuente daño oxidativo.⁴⁷ Otro producto implicado en el incremento de la formación de radicales libres es el cadmio;⁵⁷ un reciente estudio encontró que hay un incremento de tres veces más de niveles de cadmio en el cristalino de los fumadores pesados (más de 15 paquetes/año) en comparación con fumadores ligeros. Además, se corroboró que las concentraciones altas de cadmio se asocian con la presencia de cataratas.⁵⁸ El cadmio inactiva la superóxido-dismutasa (SOD) por el reemplazo de metales ambivalentes, tales como zinc, cobre y manganeso. Por lo tanto, se debilita la defensa antioxidante. La acumulación de cadmio en la sangre y el decremento de la SOD posiblemente afectan el cristalino y sean los responsables del inicio temprano de la catarotogénesis entre los fumadores.⁵⁹ Otro mecanismo implicado es la disminución en la defensa antioxidante por la disminución de SOD o de niveles de antioxidantes, tales como vitaminas C, E y beta-carotenos en fumadores, en comparación con no fumadores.⁵⁸ Un tercer mecanismo propuesto es que el tabaquismo podría causar cataratas por incremento en la temperatura del cristalino. El resultado final es que los ROS afectan la actividad de la enzima SOD que actúa como una defensa contra los ROS. El daño es dependiente del potencial redox, dando como resultado final afeción en la integridad del ADN.

En resumen, los resultados de los diferentes estudios analizados son consistentes y muestran una asociación entre el consumo de tabaco y el desarrollo de catarata en términos de temporalidad, relación dosis-respuesta, especificidad, coherencia, plausibilidad biológica y analogía, por lo que se concluye que sí existe una asociación causal. Las asociaciones más importantes están resumidas en el cuadro 1.

Glaucoma de ángulo abierto y tabaquismo

El glaucoma es un síndrome caracterizado por una elevada presión intraocular (PIO), una alteración en la cabeza del nervio óptico y una pérdida en el campo visual.⁶⁰ Cuando existe una pérdida significativa del tejido del nervio óptico se hace evidente una pérdida en la visión. Sin embargo, el paciente puede presentar una pérdida importante del tejido nervioso antes de perder significativamente la visión. El glaucoma es la principal causa irreversible

de ceguera en el mundo. Se estima que en 2010,⁶¹ 60 millones de personas en el mundo sufrieron glaucoma. De éstas, 44 millones tuvieron glaucoma de ángulo abierto (GAA) y 8.4 millones perdieron la vista. El glaucoma es la única condición en la que la elevada presión intraocular es el único factor de riesgo modificable. El GAA en muchas poblaciones es la principal presentación de glaucoma. Los factores asociados a glaucoma son edad, raza, miopía, hipertensión, diabetes, enfermedad cardiovascular e historia familiar de glaucoma.⁶²

El papel del tabaquismo como factor de riesgo asociado al GAA permanece controversial y, de acuerdo con la revisión hecha, la asociación es débil.⁶³ El problema para determinar si existe una verdadera asociación radica en los escasos estudios, con tamaños de muestras pequeños y la falta de una medición precisa del tabaquismo. Además, la carencia de estudios experimentales no permite dilucidar el papel del tabaco en la patogénesis del glaucoma. Sin embargo, en los años recientes entre los investigadores ha existido mayor inquietud hacia el tabaquismo para considerar que desempeña un papel causal para producir glaucoma. El cuadro 1 resume algunos estudios de causalidad.

En la revisión en PubMed se excluyeron los artículos que no evaluaron al tabaco como factor de riesgo para el glaucoma, claramente definido como de ángulo abierto. Se encontraron 102 publicaciones. De revisiones sistematizadas se encontraron 23 y sólo cinco estaban relacionadas a glaucoma y tabaquismo. Se encontraron tres estudios de casos y controles, dos longitudinales, uno de cohorte de base poblacional, dos experimentales y tres meta-análisis. De éstos, uno publicado en el 2000 se desechó por contener publicaciones muy antiguas.⁶³ Sólo dos meta-análisis se consideraron útiles en relación con tabaquismo como factor de riesgo para glaucoma. Uno publicado en 2004,⁶⁴ y otro publicado en 2008.⁶⁵ La desventaja del primer meta-análisis es que en los artículos evaluados, la medición del tabaquismo no fue apropiada. En cambio, en el otro trabajo⁶⁵ la forma de medir la exposición al tabaco sí fue estandarizada.

El meta-análisis de Bonovasay, *et al.*⁶⁴ incluyó siete estudios y reportó una asociación entre GAA y fumadores actuales [OR de 1.37 (95% CI: 1.00-1.87)] y entre exfumadores [OR de 1.03 (95% CI: 0.77-1.38)]. El de Edward⁶⁵ incluyó nueve estudios de casos y controles, uno de cohorte y el conjunto de dos estudios de cohorte. Este trabajo encontró una asociación negativa entre tabaquismo y GAA. Es importante señalar que este meta-análisis hace referencia

al pequeño número de estudios como una limitación para explicar los resultados negativos.

- **Estudios de casos y controles.** Un estudio realizado en Hong Kong⁶⁶ para evaluar factores genéticos y ambientales asociados al glaucoma incluyó treinta y dos casos con diagnóstico de GAA. Cada caso se pareó con tres controles del mismo sexo y similar edad. El riesgo de desarrollar GAA fue once veces más [OR = 10.8 (IC95% 1.85-63; p = 0.08)]. Sin embargo, en otros dos estudios de casos y controles no se encontró esta asociación. En el primero se evaluaron 250 casos de una clínica de Estonia con 202 voluntarios.⁶⁷ La evaluación sobre tabaquismo fue imprecisa. El segundo estudio de origen africano, con 40 casos incidentes del Congo y 104 controles de la misma clínica que los casos.⁶⁸
- **Estudios de cohorte, con casos incidentes.** En una cohorte de cuatro años de seguimiento, en Barbados, para determinar el número de casos incidentes en una población de 2,856 participantes negros, no se encontró que el tabaquismo se asociara con la presencia de glaucoma. Sin embargo, el estudio falla al no definir la variable de tabaquismo.⁶⁹ En otro estudio de diez años de seguimiento en una población americana de 111,215 profesionales de la salud, en donde la variable de tabaquismo se evaluó en forma precisa, se observó que no es un factor importante de riesgo para la presencia de glaucoma.⁷⁰ Otro estudio de base poblacional en los Ángeles, California,⁷¹ en una población latina de 6,000 individuos mayores de 40 años, el tabaquismo no mostró ser un factor de riesgo para la presencia de GAA.

No obstante de estos estudios negativos, existe cierta evidencia experimental que sugiere la asociación. Por ejemplo, en un trabajo en el que se estudiaron a 120 mujeres con objeto de determinar el papel de la inflamación y apoptosis sobre la progresión del glaucoma de ángulo abierto,⁶⁰ se incluyeron a 40 mujeres fumadoras, 40 exfumadoras y 40 no fumadoras con diagnóstico de GAA. Se les tomaron muestras del humor acuoso y plasma antes de someterse a la cirugía de glaucoma. Tanto la IL-6, como la caspasa-3 y PARP-1 estuvieron significativamente más elevados en el humor acuoso y plasma en las mujeres fumadoras que en las exfumadoras y no fumadoras. Estos datos indican que fumar incrementa la expresión inflamatoria y la apoptosis en mujeres con glaucoma y sugiere que el tabaquismo activo puede acelerar la progresión de la enfermedad. En

otro estudio diseñado para determinar los efectos del tabaquismo sobre la presión intraocular, se estudiaron 50 hombres jóvenes sanos nigerianos, no fumadores, a quienes previamente se les determinó que la presión intraocular estaba normal.⁷² Durante un mes, los jóvenes fumaron dos inhalaciones del cigarro diariamente. Hubo un incremento significativo en la presión intraocular (presión inicial de 37.76 ± 0.98 para ambos ojos y después de un mes de fumar la presión fue de 41.93 ± 0.98 , $p < 0.01$). Además la presión sanguínea se incrementó de 197.24 ± 0.88 a 208.46 ± 0.82 posterior al mes de fumar.

Hasta hoy, la carencia de suficientes estudios con altos estándares de calidad metodológica sólo permite tener una pequeña evidencia epidemiológica sobre una asociación causal del tabaquismo para producir glaucoma. No obstante, los escasos estudios experimentales apoyan al tabaquismo como capaz de modificar la presión intraocular y elevar ciertas moléculas que desempeñan un papel en la inflamación y en la apoptosis. En conclusión se requieren estudios de cohorte (casos incidentes especialmente) y de casos y controles que incluyan sobre todo mediciones detalladas sobre tabaquismo antes de presentar los individuos a estudiar el glaucoma de ángulo abierto. Se requiere investigación que analice biomarcadores para glaucoma y, no obstante la débil asociación hasta ahora encontrada, se requiere pruebas morfológicas y funcionales para glaucoma que recomienden evitar fumar, particularmente en mujeres ancianas.

CONCLUSIONES

La presente revisión señala que el tabaquismo es un factor de riesgo para desarrollar ceguera. Probablemente, las evidencias más sólidas señalan a la DMRE más que a las cataratas, en tanto que las evidencias para glaucoma son menores y menos potentes. El caso descrito es el de una paciente con consumo acumulativo muy alto de cigarrillos. Además, tenía otros factores de riesgo como dislipidemia, sobrepeso y edad. El tabaquismo, sin duda, desempeñó un papel muy importante en la génesis de la ceguera de la paciente. El tratamiento que recibió para dejar de fumar no es el convencional. Vale la pena destacar el uso concomitante de un auxiliar para dejar de fumar con propiedades antidepresivas como el bupropion y el de un agonista parcial de los receptores nicotínicos de la acetilcolina. Hasta donde se revisó no existen estudios que analicen el impacto en términos de eficacia y efectos secundarios de la asociación de varenicline más bupropion.⁷³ El uso de varenicline ha demostrado mejores resultados

de abstinencia que cualquier monoterapia. Sin embargo, no hay estudios que demuestren el uso combinado de varenicline con alguna otra intervención farmacológica. En cambio, existen reportes de la combinación de bupropion con diferentes formas de terapia de reemplazo de nicotina.⁷⁴ Asimismo, el uso adicional de terapia de reemplazo de nicotina en dos modalidades (parches e inhalador) hacen al tratamiento especial.

Sin embargo, el uso de un antidepresivo asociado a otro medicamento de primera línea como el varenicline, no parece inapropiado ante el caso de esta paciente. No obstante, tampoco fue únicamente farmacológica la intervención, puesto que recibió terapia cognitivo-conductual individualizada cada dos semanas durante los diez meses de tratamiento y por su característica depresiva continuó con bupropion como antidepresivo.

Se trata de un caso difícil en muchos sentidos. Por un lado, porque el grado de adicción no permitió que en el pasado se interviniera y, por otro, la paciente lo rechazaba sistemáticamente. Este caso ilustra el impacto de la preintervención farmacológica y la empatía que necesariamente se tiene que establecer con el fumador para llevarlo a la decisión de dejar de fumar. Se requiere de trabajo preventivo entre los fumadores para explicar de manera convincente los riesgos para la salud asociados al tabaquismo, tanto los que son modificables (como el tabaquismo y el sobrepeso) como los que no son (como las variaciones genéticas). Esta última, al parecer puede ser modulada por el consumo de tabaco. Si este fuera el caso, la atención preventiva sería la más importante.

PREGUNTAS Y RESPUESTAS

1. Dr. Eduardo Carrillo Maravilla (Médico Adscrito a la Dirección de Medicina, INCMNSZ). ¿Cuál es el porcentaje de asociación que han encontrado en su instituto entre tabaquismo y problemas de visión? Tomando en cuenta de que el porcentaje de pacientes con antecedente de tabaquismo intenso en el INER debe ser alto, uno esperaría que la asociación con problemas en la visión, de tener un componente causal, debería ser muy alto comparado con sitios donde la población no tiene el antecedente de tabaquismo tan intenso. ¿Tienen datos sobre el porcentaje de esta asociación y se ha comparado con la de otros hospitales con población diferente?
- Dr. Raúl H. Sansores (Departamento de Investigación en Tabaquismo y EPOC, INER). En un re-

ciente estudio realizado en la Clínica de Ayuda para Dejar de Fumar del INER⁷⁵ se encontró, en la población que acude a nuestra clínica, un IT promedio de 27 paquetes/año y un grado de adicción medido por la prueba de Fagerström de 5.4, lo cual corrobora un alto grado de adicción y dependencia. Sin embargo, no se realizan de forma rutinaria pruebas de tamizaje para demostrar la asociación de tabaquismo y problemas de visión en nuestro instituto, por lo que desconocemos la prevalencia de esta asociación.

2. Dr. Eduardo Carrillo Maravilla. Visto desde otro ángulo, ¿existen datos en hospitales oftalmológicos donde acuden los pacientes por problemas en la visión, sobre si ciertos subgrupos de pacientes con determinado trastorno visual tienen el antecedente de un tabaquismo intenso y así poder fortalecer la idea de la asociación que ustedes nos han expuesto?
- Dr. Raúl H. Sansores. Posterior a realizar una búsqueda intencionada con los términos *tobacco smoking, tobacco smoke and eye disease and México*, con base de datos como Pubmed, Medline, EMBASE, Scopus, *Science and Medigraphic*, no encontramos estudios de prevalencia ni de asociación en México entre el tabaquismo y enfermedades oculares (degeneración macular, catarata o glaucoma),⁷⁶⁻⁷⁷ sólo encontramos dos estudios de prevalencia de catarata y glaucoma en donde curiosamente no se investiga la asociación del consumo del tabaco con estas enfermedades.

La relevancia de este Foro Clínico subraya la importancia de incrementar el conocimiento médico sobre problemas clínicos reales que requieren un abordaje cotidiano. El tabaquismo como problema de salud pública no es abordado con frecuencia a través de un consejo breve entre la población médica. La ceguera, asociada al tabaquismo, tampoco figura entre los padecimientos que la comunidad médica y no médica relaciona con el consumo de tabaco. Es indispensable crear líneas de investigación respecto a este tema.

REFERENCIAS

1. Ezzati M, López AD. Estimates of global mortality attributable to smoking in 2000. *Lancet* 2003; 362: 847-52.
2. Jager RD, Mieler WF, Miller JW. Age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2008; 358: 2606-17.
3. Stan MN, Bahn RS. Risk factors for development or deterioration of Grave's ophthalmopathy. *Thyroid* 2010; 20: 777-83.
4. 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.

5. Neuner B, Komm A, Wellmann J, Dietzel M, Pauleikhoff D, Walter J, et al. Smoking history and the incidence of age-related macular degeneration—results from the Muenster Aging and Retina Study (MARS) cohort and systematic review and meta-analysis of observational longitudinal studies. *Addict Behav* 2009; 34: 938-47.
6. Despret DD, Van Duijn CM, Oostra BA, Uitterlinden AG, Hofman A, Wright AF, et al. Complement component C3 and risk of age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2009; 116: 474-80.
7. Cong R, Zhou B, Sun Q, Gu H, Tang N, Wang B. Smoking and the risk of age-related macular degeneration: a meta-analysis. *Ann Epidemiol* 2008; 18: 647-56.
8. Bauer P, Barthelmes D, Kurz M, Fleischhauer JC, Sutter FK. The potential effect of population development, smoking and antioxidant supplementation on the future epidemiology of age-related macular degeneration in Switzerland. *Klin Monbl Augenheilkd* 2008; 225: 376-9.
9. Chong EW, 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: 707-15.
10. Conley YP, Jakobsdottir J, Mah T, Weeks DE, Klein R, Kuller L, Ferrell RE, Gorin MB. CFH, ELOVL4, PLEKHA1 and LOC387715 genes and susceptibility to age-related maculopathy: AREDS and CHS cohorts and meta-analyses. *Hum Mol Genet* 2006; 15: 3206-18.
11. Bojanowski CM, Shen D, Chew EY, Ning B, Csaky KG, Green WR, et al. Anapolipoprotein E variant may protect against age-related macular degeneration through cytokine regulation. *Environ Mol Mutagen* 2006; 47: 594-602.
12. Smith W, Assink J, Klein R, Mitchell P, Klaver CC, Klein BE, et al. Risk factors for age-related macular degeneration: Pooled findings from three continents. *Ophthalmology* 2001; 108: 697-704.
13. Klein R, Klein BE, Knudtson MD, Meuer SM, Swift M, Gangnon RE. Fifteen-year cumulative incidence of age-related macular degeneration: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 2007; 114: 253-62.
14. Van Newkirk MR, Nanjan MB, Wang JJ, Mitchell P, Taylor HR, McCarty CA. The prevalence of age-related maculopathy: the visual impairment project. *Ophthalmology* 2000; 107: 1593-600.
15. Meyers SM. A twin study on age-related macular degeneration. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1994; 92: 775-843.
16. Meyers SM, Greene T, Gutman FA. A twin study of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 1995; 120: 757-66.
17. Seddon JM, Cote J, Page WF, Aggen SH, Neale MC. The US twin study of age-related macular degeneration: relative roles of genetic and environmental influences. *Arch Ophthalmol* 2005; 123: 321-7.
18. Bressler SB, Muñoz B, Solomon SD, West SK; Salisbury Eye Evaluation (SEE) Study Team. Racial differences in the prevalence of age-related macular degeneration: the Salisbury Eye Evaluation (SEE) Project. *Arch Ophthalmol* 2008; 126: 241-5.
19. Klein R, Klein BE, Knudtson MD, Wong TY, Cotch MF, Liu K, et al. Prevalence of age-related macular degeneration in 4 racial/ethnic groups in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Ophthalmology* 2006; 113: 373-80.
20. Jampol LM, Tielsch J. Race, Macular degeneration, and the Macular Photocoagulation Study. *Arch Ophthalmol* 1992; 110: 1699-700.
21. Seddon JM, Santangelo SL, Book K, Chong S, Cote JA. Genomewide scan for age-related macular degeneration provides evidence for linkage to several chromosomal regions. *Am J Hum Genet* 2003; 73: 780-90.
22. Conley YP, Thalamuthu A, Jakobsdottir J, Weeks DE, Mah T, Ferrell RE, Gorin MB. Candidate gene analysis suggests a role for fatty acid biosynthesis and regulation of the complement system in the etiology of age-related maculopathy. *Hum Mol Genet* 2005; 14: 1991-2002.
23. Donoso LA, Kim D, Frost A, Callahan A, Hageman G. The role of inflammation in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 2006; 51: 137-52.
24. Thakkinstian A, Han P, Mc Evoy M, Smith W, Hoh J, Magnusson K, et al. Systematic review and meta-analysis of the association between complement factor H Y402H polymorphisms and age-related macular degeneration. *Hum Mol Genet* 2006; 15: 2784-90.
25. Jakobsdottir J, Conley YP, Weeks DE, Mah TS, Ferrell RE, Gorin MB. Susceptibility genes for age-related maculopathy on chromosome 10q26. *Am J Hum Genet* 2005; 77: 389-407.
26. Leveziel N, Souied EH, Richard F, Barbu V, Zourdani A, Morineau G, et al. PLEKHA1-LOC387715-HTRA1 polymorphisms and exudative age-related macular degeneration in the French population. *Mol Vis* 2007; 13: 2153-9.
27. Dowler S, Currie RA, Campbell DG, Deak M, Kular G, Downes CP, Alessi DR. Identification of pleckstrin-homology-domain-containing proteins with novel phosphoinositide-binding specificities. *Biochem J* 2000; 351: 19-31.
28. Schmidt S, Hauser MA, Scott WK, Postel EA, Agarwal A, Gallins P, et al. Cigarette smoking strongly modifies the association of LOC387715 and age-related macular degeneration. *Am J Hum Genet* 2006; 78: 852-64.
29. Khan JC, Thurlby DA, Shahid H, Clayton DG, Yates JR, Bradley M, et al. Genetic Factors in AMD Study. Smoking and age related macular degeneration: the number of pack years of cigarette smoking is a major determinant of risk for both geographic atrophy and choroidal neovascularization. *Br J Ophthalmol* 2006; 90: 75-80.
30. Klein R, Knudtson MD, Cruickshanks KJ, Klein BE. Further observations on the association between smoking and the long-term incidence and progression of age-related macular degeneration: the Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol* 2008; 126: 115-21.
31. Hennekens CH, Buring JE, Manson JE, Stampfer M, Rosner B, Cook NR, et al. Lack of effect of long-term supplementation with beta-carotene on the incidence of malignant neoplasms and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996; 334: 1145-9.
32. Seddon JM, Christen WG, Manson JE, Buring JE, Sperduto RD, Hennekens CH. Low-dose aspirin and risks of cataract in a randomized trial of US physicians. *Arch Ophthalmol* 1991; 109: 252-5.
33. Schaumberg DA, Christen WG, Hankinson SE, Glynn RJ. Body mass index and the incidence of visually significant age-related maculopathy in men. *Arch Ophthalmol* 2001; 119: 1259-65.
34. Seddon JM, Cote J, Davis N, Rosner B. Progression of age-related macular degeneration: association with body mass index, waist circumference, and waist-hip ratio. *Arch Ophthalmol* 2003; 121: 785-92.
35. Anderson DH, Mullins RF, Hageman GS, Johnson LV. A role for local inflammation in the formation of drusen in the aging eye. *Am J Ophthalmol* 2002; 134: 411-31.
36. Klein R, Klein BE, Tomany SC, Cruickshanks KJ. Of emphysema, gout, and inflammatory markers with long-term incidence of age-related maculopathy. *Arch Ophthalmol* 2003; 121: 674-8.
37. Shankar A, Mitchell P, Rohtchina E, Tan J, Wang JJ. Association between circulating white blood cell count and long-term incidence of age-related macular degeneration: the Blue Mountains Eye Study. *Am J Epidemiol* 2007; 165: 375-82.

38. Seddon JM, Gensler G, Klein ML, Milton RC. C-reactive protein and homocysteine are associated with dietary and behavioral risk factors for age-related macular degeneration. *Nutrition* 2006; 22: 441-3.
39. Seddon JM, Gensler G, Milton RC, Klein ML, Rifai N. Association between C-reactive protein and age-related macular degeneration. *JAMA* 2004; 291: 704-10.
40. Tuo J, Smith BC, Bojanowski CM, Meleth AD, Gery I, Csaky KG, et al. The involvement of sequence variation and expression of CX3CR1 in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *FASEB J* 2004; 18: 1297-9.
41. Ding X, Patel M, Chan CC. Molecular pathology of age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res* 2009; 28: 1-18.
42. SanGiovanni JP, Chew EY, Clemons TE, Davis MD, Ferris FL 3rd, Gensler GR, et al.; Age-Related Eye Disease Study Research Group. The relationship of dietary lipid intake and age-related macular degeneration in a case-control study: AREDS Report No. 20. *Arch Ophthalmol* 2007; 125: 671-9.
43. San Giovanni JP, Chew EY, Agrón E, Clemons TE, Ferris FL 3rd, Gensler G, et al.; Age-Related Eye Disease Study Research Group. The relationship of dietary omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acid intake with incident age-related macular degeneration: AREDS report no. 23. *Arch Ophthalmol* 2008; 126: 1274-9.
44. Chong EW, Robman LD, Simpson JA, Hodge AM, Aung KZ, Dolphin TK, et al. Fat consumption and its association with age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2009; 127: 674-80.
45. Chong EW, Kreis AJ, Wong TY, Simpson JA, Guymer RH. Dietary omega-3 fatty acid and fish intake in the primary prevention of age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *Arch Ophthalmol* 2008; 126: 826-33.
46. Pérez-Bautista O, Escobar-Arriaga E, Ramírez-Venegas, Sansores RH. Differences in inflammatory markers in a non-smoking and smoking Mexican population. *Rev Invest Clin* 2009; 61: 205-11.
47. Lois N, Abdelkader E, Reglitz K. Environmental tobacco smoke exposure and eye disease. *Br J Ophthalmol* 2008; 92: 1304-10.
48. Shah SP, Dineen B, Jadoon Z, Bourne R, Khan MA, Johnson GJ, et al. Lens opacities in adults in Pakistan: prevalence and risk factors. *Ophthalmic Epidemiol* 2007; 14: 381-9.
49. Nemet AY, Vinker S, Levartovsky S, Kaiserman I. Is cataract associated with cardiovascular morbidity. *Eye* 2010; 24: 1352-8.
50. Lindblad BE, Håkansson N, Svensson H, Philipson B, Wolk A. Intensity of smoking and smoking cessation in relation to risk of cataract extraction: a prospective study of women. *Am J Epidemiol* 2005; 162: 73-9.
51. Tan JS, Wang JJ, Younan C, Cumming RG, Rochtchina E, Mitchell P. Smoking and the long-term incidence of cataract: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmic Epidemiol* 2008; 15: 155-6.
52. Krishnaiah S, Vilas K, Shamanna BR, Rao GN, Thomas R, Balasubramanian D. Smoking and its association with cataract: results of the Andhra Pradesh eye disease study from India. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46: 58-65.
53. Athanasiov PA, Edussuriya K, Senaratne T, Sennanayake S, Sullivan T, Selva D, Casson RJ. Cataract in central Sri Lanka: prevalence and risk factors from the Kandy Eye Study. *Ophthalmic Epidemiol* 2010; 17: 34-40.
54. Athanasiov PA, Casson RJ, Sullivan T, Newland HS, Shein WK, Muecke JS, et al. Cataract in rural Myanmar: prevalence and risk factors from the Meiktila Eye Study. *Br J Ophthalmol* 2008; S92: 1169-74.
55. Kelly SP, Thornton J, Edwards R, Sahu A, Harrison R. Smoking and cataract: review of causal association. *J Cataract Refract Surg* 2005; 31: 2395-404.
56. Robman L, Taylor H. External Factors in the development of cataract. *Eye* 2005; 19: 1074-82.
57. Kalariya NM, Nair B, Kalariya DK, Wills NK, van Kuijk FJ. Cadmium-induced induction of cell death in human lens epithelial cells: Implications to smoking associated Cataractogenesis. *Toxicol Lett* 2010; 198: 56-62.
58. Mosad SM, Ghanem AA, El-Fallal HM, El-Kannishy AM, El Baiomy AA, Al-Diasty AM, Arafa LF. Lens cadmium, lead, and serum vitamins C, E, and beta carotene in cataractous smoking patients. *Curr Eye Res* 2010; 35: 23-30.
59. Raju P, George R, Ve Ramesh S, Arvind H, Baskaran M, Vijaya L. Influence of tobacco use on cataract development. *Br J Ophthalmol* 2006; 90: 1374-7.
60. Zanon-Moreno V, Garcia-Medina JJ, Zanon-Viguer V, Moreno-Nadal MA, Pinazo Duran MD. Smoking, an additional risk factor in elder women with primary open-angle glaucoma. *Molecular Vision* 2009; 15: 2953-59.
61. Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol* 2006; 90: 262-7.
62. Fechtner RD, Khouri AS. Evolving global risk assessment of ocular hypertension to glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol* 2007; 18: 104-9.
63. Cheng ACK, Pang CP, Leung ATS, Chua JKH, Fan DSP, Lam DSC. The association between cigarette smoking and ocular diseases. *HKMJ* 2000; 6: 195-202.
64. Bonovas S, Filioussia K, Tsantasa A, Peponisb V. Epidemiological association between cigarette smoking and primary open-angle glaucoma: a meta-analysis. *Public Health* 2004; 118: 256-61.
65. Edwards R, Thornton J, Ajit R, Harrison R, Kelly SP. Cigarette smoking and primary open angle glaucoma: A systematic review. *J Glaucoma* 2008; 17: 558-66.
66. Fan BJ, Leung YF, Wang N, et al. Genetic and environmental risk factors for primary open-angle glaucoma. *Chung Hua I Hsueh Tsa Chih* 2004; 117: 706-10.
67. Juronen E, Tasa G, Veromann S, et al. Polymorphic glutathione S-transferase M1 is a risk factor of primary open-angle glaucoma among Estonians. *Exp Eye Res* 2000; 71: 447-52.
68. Kaimbo DKW, Buntinx F, Missotten L. Risk factors for open-angle glaucoma: a case-control study. *J Clin Epidemiol* 2001; 54: 166-71.
69. Nemesure B, Wu SY, Hennis A, Leske MC. Factors related to the 4-year risk of high intraocular pressure the Barbados Eye Studies for the Barbados Eye Studies Group. *Arch Ophthalmol* 2003; 121: 856-62.
70. Kang JH, Pasquale LR, Rosner BA, Willett WC, Egan KM, Faberowski N, Hankinson SE. Prospective study of cigarette. Smoking and the risk of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2003; 121: 1762-8.
71. Doshi V, Ying-Lai M, Azen SP, Varma R; Los Angeles Latino Eye Study Group. Sociodemographic, family history, and lifestyle risk factors for open-angle glaucoma and ocular hypertension. The Angeles Latino Eye Study. *Ophthalmology* 2008; 115: 639-47.
72. Co T, Niger R. The effects of cigarette smoking on intraocular Pressure and arterial blood Pressure of normotensive Young Nigerian male adults. *J Physiol Sci* 2007; 22: 33-6.
73. Garrison GD, Dugan SE. Varenicline: a first-line treatment option for smoking cessation. *Clin Ther* 2009; 31: 463-91.

74. McNeil JJ, Piccenna L, Loannides-Demos LL. Smoking cessation-recent advances. *Cardiovasc Drugs Ther* 2010; 24: 359-67.
75. Urdapilleta-Herrera EC, Sansores R, Ramírez-Venegas A, et al. Ansiedad y depresión en fumadores mexicanos y su relación con el grado de adicción. *Sal Púb Méx* 2010; 52(Supl. 2): S120-S128.
76. Gilbert-Lucido M, García-Huerta M, et al. Estudio epidemiológico de glaucoma en población mexicana. *Rev Mex Oftalmol* 2010; 84(2): 86-90.
77. Barojas-Weber E, San Juan-Estrada E, Ortega-Larrocea G. Reporte de una campaña quirúrgica de catarata del Instituto Nacional de Salud. *Rev Mex Oftalmol* 2010; 84(2): 91-5.

Reimpresos:

Dr. Raúl H. Sansores

Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias
Calz. de Tlalpan, Núm. 4502
Col. Sección XVI
14080, México, D.F.
Tel./Fax: (52-55) 5528-4727
Correo electrónico: raulsansores@yahoo.com.mx

Recibido el 11 de octubre 2010.

Aceptado el 9 de junio 2011.