

Tesis doctoral

Programa de Doctorado en Farmacia (B15.56.1)

Universidad de Granada. Facultad de Farmacia



UNIVERSIDAD DE GRANADA

Complicaciones de la facoemulsificación en síndrome
pseudoexfoliativo: un estudio de cohortes



Doctorando:

Pedro Vazquez Ferreiro

2018

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales
Autor: Pedro Vázquez Ferreiro
ISBN: 978-84-9163-839-1
URI: <http://hdl.handle.net/10481/51118>

PRESENTACIÓN

Título

Complicaciones de la facoemulsificación en síndrome pseudoexfoliativo: un estudio de cohortes.

Memoria que presenta D. Pedro Vázquez Ferreiro para aspirar al Grado de Doctor. Esta Tesis Doctoral ha sido realizada bajo la dirección de la Dra. Dña Narjis Fikri-Benbrahim y el Dr. D. Francisco Javier Carrera Hueso.

Pedro Vázquez Ferreiro
Licenciado en Medicina y cirugía
Aspirante al Grado de Doctor

PRESENTACIÓN

Dña. Narjis Fikri-Benbrahim, miembro del Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica y Cátedra María José Faus Dáder de Atención Farmacéutica, Universidad de Granada.

CERTIFICA QUE:

El trabajo titulado “Complicaciones de la facoemulsificación en síndrome pseudoexfoliativo”, ha sido realizado por el Licenciado en Medicina y cirugía D. Pedro Vázquez Ferreiro, bajo su dirección, para optar al Grado de Doctor.

El trabajo reúne los requisitos oportunos y se autoriza su presentación para que sea juzgado por el tribunal correspondiente.

Y para que conste, se expide en Granada a 05 de Febrero de 2018.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Fikri', with a horizontal line drawn through it.

Narjis Fikri-Benbrahim

PRESENTACIÓN

D. Francisco Javier Carrera Hueso, especialista en farmacia hospitalaria, Servicio de Farmacia, Hospital Dr. Moliner, Serra.

CERTIFICA QUE:

El trabajo titulado “Complicaciones de la facoemulsificación en síndrome pseudoexfoliativo”, ha sido realizado por el Licenciado en Medicina y cirugía D. Pedro Vázquez Ferreiro, bajo su dirección, para optar al Grado de Doctor.

El trabajo reúne los requisitos oportunos y se autoriza su presentación para que sea juzgado por el tribunal correspondiente.

Y para que conste, se expide en Serra (Valencia), a 05 de Febrero de 2018.



Francisco Javier Carrera Hueso

El doctorando / The *doctoral candidate* [**Pedro Vázquez Ferreiro**] y los directores de la tesis / and the thesis supervisor/s: [**Narjis Fikri Benbrahim, Francisco Javier Carrera Hueso**]

Garantizamos, al firmar esta tesis doctoral, que el trabajo ha sido realizado por el doctorando bajo la dirección de los directores de la tesis y hasta donde nuestro conocimiento alcanza, en la realización del trabajo, se han respetado los derechos de otros autores a ser citados, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

/

Guarantee, by signing this doctoral thesis, that the work has been done by the doctoral candidate under the direction of the thesis supervisor/s and, as far as our knowledge reaches, in the performance of the work, the rights of other authors to be cited (when their results or publications have been used) have been respected.

Lugar y fecha / Place and date:

Granada 05/02/2018

Director/es de la Tesis / Thesis supervisor/s;

Doctorando / Doctoral candidate:



Firma / Signed

Firma / Signed

AGRADECIMIENTOS

A mis padres

“Que me enseñaron el valor del trabajo, de la constancia y de la honradez”

“Que me apoyaron incondicionalmente cuando nadie creía en mi”

Muchas gracias

Esta sección está dedicada a todas las personas que a lo largo de estos años me han ayudado para realizar este trabajo de investigación. La lista es bastante larga, y espero no olvidarme de nadie.

Antes que nada me gustaría agradecer a mis padres su apoyo incondicional en todos mis proyectos personales y profesionales. Ellos han inculcado en mí con su ejemplo el valor del trabajo y de la constancia. Sin duda han sido mi inspiración y la mano amiga cuando el mundo se venía encima, y sobre todo por tener la paciencia de aguantarme.

Agradecer a mi hermano Esteban, por ser mi informático de guardia y mi filósofo de cabecera en las dudas existenciales de este trabajo.

En especial también me gustaría dar las gracias a mis directores de tesis por su implicación y sus contribuciones. Con ellos he aprendido que con constancia y buen talante, todas las dificultades de una investigación pueden ser superadas, y que al final los resultados aparecen.

A Javier, que ha sido un mentor y amigo aparte de mi director de tesis. Me ha inculcado espíritu crítico y tenacidad especialmente cuando nos devolvían algún artículo de las revistas. Siempre al pie del cañón e insensible al desaliento, para el cada rechazo es una oportunidad de aprender algo nuevo y mejorar.

A Narjis, mi otra mitad de la dirección de tesis, amiga, confidente a veces y una excelente investigadora que me ha enseñado la importancia del orden, la metodología y el espíritu científico. Sin esas aportaciones este proyecto no hubiera podido salir adelante.

Tampoco quería olvidarme de servicio de oftalmología de Cee (Safa, Mary, Pilar, Mercedes...), especialmente a Marta por su ayuda con la cohorte y sus artículos y la colaboración desinteresada con el comité ético. Tampoco me olvido de Lidia, por sus contribuciones y colaboración en la redacción de los artículos, y por el buen humor al tener que leer todos los rollos interminables que le envié.

Mención especial a Ana Moreno por haber sido mi báculo en el lío de las matriculas, el depósito de la tesis y pedirle perdón por haberla atormentado con correos. SORRY!

Muchas Gracias A TODOS!

Índice de contenidos

ABREVIATURAS EN ESPAÑOL	15
ABREVIATURAS EN INGLÉS	15
CAPITULO 1: INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN.	16
1.1. SITUACIÓN ACTUAL.....	17
1.2. PREVALENCIA DE LA PSEUDOEXFOLIACIÓN.	18
1.2.1. <i>Distribución del síndrome pseudoexfoliativo a nivel mundial.</i>	19
1.2.2. <i>La Pseudoexfoliación en Galicia, el modelo del Hospital Virxe da Xunqueira.</i>	20
1.3. FACTORES PREDISPONENTES DE LA PSEUDOEXFOLIACIÓN.	24
1.3.1. <i>Distribución de los genes implicados.</i>	24
1.3.2. <i>El gen LOXL1</i>	24
1.4. FISIOPATOLOGÍA DE LA PSEUDOEXFOLIACIÓN.	25
1.5. LA PSEUDOEXFOLIACIÓN Y LAS CATARATAS.	26
1.5.1. <i>Prevalencia y asociación de ambas entidades.</i>	26
1.5.2. <i>Fisiopatología de la exfoliación en la cirugía de cataratas.</i>	26
1.5.3. <i>Complicaciones intraoperatorias.</i>	26
1.5.4. <i>Luxación de la lente y cataratas.</i>	28
1.5.5. <i>Reduciendo el riesgo de complicaciones.</i>	29
CAPITULO 2: COMPLICACIONES DE LA CIRUGÍA EN EL SÍNDROME PSEUDOEXFOLIATIVO.	31
ARTÍCULO: INTRAOPERATIVE COMPLICATIONS OF PHACOEMULSIFICATION IN PSEUDOEXFOLIATION: A META-ANALYSIS.	33
ARTÍCULO: INTRAOCULAR LENS DISLOCATION IN PSEUDOEXFOLIATION: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS.	39
CAPITULO 3: PREVALENCIA DE COMPLICACIONES EN GALICIA. EL ESTUDIO COEX.	49
3.1. INTRODUCCIÓN Y CARACTERÍSTICAS DEL PROYECTO.....	50
CAPITULO 4: OBJETIVOS.	51
OBJETIVO GENERAL	52
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	52
CAPITULO 5: MATERIAL Y MÉTODOS.	53
5.1. DISEÑO DEL ESTUDIO	54
5.2 POBLACIÓN DEL ESTUDIO	54
5.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.....	54
5.4 ÁMBITO DE REALIZACIÓN	55
5.5 TAMAÑO MUESTRAL ESTIMADO	55
5.6 FORMA DE RECLUTAMIENTO	56
5.7. VARIABLES PRINCIPALES, RECOGIDA Y FUENTES DEL ESTUDIO.	56
5.8 OBTENCIÓN DE LA INFORMACIÓN	58
5.9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	59
5.10 CUESTIONES ÉTICAS.	60
CAPITULO 6: RESULTADOS.	62
6.1 ARTÍCULO: PREVALENCIA DE CATARACT COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH PSEUDOEXFOLIATION SYNDROME IN NORTHWESTERN SPAIN.	64
<i>Authors</i>	64
<i>Affiliations</i>	64
<i>Abstract</i>	64

<i>Introduction</i>	65
<i>Methods</i>	65
<i>Results</i>	67
<i>Discussion</i>	68
<i>Conclusions</i>	69
<i>References</i>	69
6.2 ARTÍCULO: DETERMINANTS OF THE RISK OF INTRAOPERATIVE COMPLICATIONS IN PHACOEMULSIFICATION AMONG PATIENTS WITH PSEUDOEXFOLIATION.	76
<i>Authors</i>	76
<i>Affiliation</i>	76
<i>Abstract</i>	76
<i>Introduction</i>	77
<i>Methods</i>	77
<i>Results</i>	78
<i>Discussion</i>	79
<i>Conclusion</i>	80
<i>References</i>	80
6.3 ARTÍCULO: HAZARD RISK OF LENS LUXATION OF PSEUDOEXFOLIATIVE PATIENTS.	85
<i>Authors</i>	85
<i>Affiliation</i>	85
<i>Abstract</i>	85
<i>Introduction</i>	86
<i>Methods</i>	86
<i>Results</i>	87
<i>Discussion</i>	88
<i>References</i>	89
6.4. ARTÍCULO: EFFECTIVENESS OF INTRACAMERAL PHENYLEPHRINE IN ACHIEVING MYDRIASIS AND REDUCING COMPLICATIONS DURING PHACOEMULSIFICATION — A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS.	94
CAPITULO 7: DISCUSIÓN.	102
CAPITULO 8: CONCLUSIONES.	105
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	107
BIBLIOGRAFIA.....	108
ANEXOS	118
I. DOCUMENTACIÓN DE LA BASE DE DATOS.....	119
a. <i>Requerimientos de la base de datos</i>	119
b. <i>Estructura de la base de datos y tablas</i>	120
c. <i>Variables del estudio (ordenadas por categorías)</i>	128
d. <i>Consultas incluidas en el material</i>	132
e. <i>Interfaz de usuario y formularios</i>	136
II. VARIABLES INCLUIDAS EN EL ESTUDIO	137
a. <i>Variables demográficas</i>	137
b. <i>Variables principales</i>	138
c. <i>Variables de ajuste y confusoras</i>	140
III PROTOCOLO DE CIRUGÍA DE CATARATA	141
IV HOJA DE COMPROMISO DEL INVESTIGADOR PRINCIPAL	142

Índice de tablas

TABLA 1: DESCRIPCIÓN DE LOS ESTUDIOS DE PREVALENCIA PUBLICADOS DE PSEUDOEXFOLIACIÓN.	19
TABLA 2: DISTRIBUCIÓN GLOBAL DE POBLACIÓN EN ÁREA DE CEE.....	22
TABLA 3: ESQUEMA GENERAL DE TABLAS INCLUIDAS.....	120
TABLA 4. RELACIONES TABLAS/VARIABLES PRINCIPALES/SEGUIMIENTOS.....	121
TABLA 5: REGISTRO	122
TABLA 6: ENFERMEDADES.....	123
TABLA 7: VISITA	123
TABLA 8: CATARATA	124
TABLA 9: CIRUGÍA	125
TABLA 10: DICCIONARIO DE SEGUIMIENTO	126
TABLA 11: DICCIONARIO DE TYNDALL.	126
TABLA 12: DICCIONARIO DE CATARATA.....	126
TABLA 13: DICCIONARIO DE GRADO.....	126
TABLA 14: DICCIONARIO DE ENFERMEDADES	126
TABLA 15: DICCIONARIO DE CIRUJANO	126
TABLA 16: DICCIONARIO DE LIOS.....	127
TABLA 17: DICCIONARIO DE POTENCIAS DE LIO.....	127
TABLA 18: DICCIONARIO DE POSICIÓN DE LIO	127
TABLA 19: DICCIONARIO SEYDELL	127
TABLA 20 CONSULTA COMPLICACIONES	132
TABLA 21 CONSULTA DE REGISTRO.....	132
TABLA 22 CONSULTA DE ENFERMEDADES	132
TABLA 23 CONSULTA DE CATARATA.....	132
TABLA 24 CONSULTA DE CIRUGÍA.....	133
TABLA 25 CONSULTA GLOBAL.....	133
TABLA 26 CONSULTA DE VISITA	133
TABLA 27 CONSULTA DE FÓRMULAS	134
TABLA 28 CÁLCULO DE POTENCIA ESFERO CILÍNDRICA	135
TABLA 29 CÁLCULO DE POTENCIA TOTAL K	135
TABLA 30 FÓRMULA DE GAUSS.....	135
TABLA 31 FÓRMULA SRK	135
TABLA 32 FÓRMULA HOLLADAY2.....	135

Índice de figuras

ILUSTRACIÓN 1: DISTRIBUCIÓN DEL SÍNDROME PSEUDOEXFOLIATIVO A NIVEL MUNDIAL.....	19
ILUSTRACIÓN 2: PIRÁMIDES POBLACIÓN MUNICIPIOS DEL ÁREA.	23
ILUSTRACIÓN 3: APROXIMACIÓN ARCOSENO.	55
ILUSTRACIÓN 4: APROXIMACIÓN ESFEROCILÍNDRICA.	57
ILUSTRACIÓN 5: SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES DESDE LA FIRMA DEL CONSENTIMIENTO.	58

Abreviaturas en español

IC95%	→	Intervalo de confianza al 95%
LIO	→	Lente intraocular
PIO	→	Presión intraocular
PSX	→	Pseudoexfoliación
RCP	→	Ruptura capsula posterior
UGR	→	Universidad de Granada
VL	→	Vitreorragia
ZD	→	Zonulodiálisis

Abreviaturas en inglés

ASA IV	→	American Society of Anaesthesiologists classification grade IV
EDTRS	→	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
IOL	→	Intraocular lens
IOP	→	Intraocular pressure
LEOCS	→	Lens Opacities Classification System III
LOXL1	→	Gen de Lysyl oxidase-like 1
PCR	→	Posterior Capsular Rupture
PES	→	Pseudoexfoliation

Capítulo 1: Introducción y Justificación.

“Los médicos cortan, queman, torturan. Y haciendo a los enfermos un bien, que más parece mal, exigen una recompensa que casi no merecen”

Heráclito de Éfeso (540 AC-470 AC) Filósofo griego.

1.1. Situación actual.

Desde que la pseudoexfoliación fue descrita por Lindberg en su tesis de 1917 como la presencia de copos y franjas grisáceas en el borde pupilar¹ en casi el 50% de los glaucomas finlandeses, su definición ha ido transformándose posteriormente. Una de las definiciones más aceptadas corresponde a la ofrecida por Newell² “... deposición de material fibrilar translúcido y escamoso más llamativo en la cápsula anterior del cristalino y el margen pupilar, pero también en ambas superficies del iris, las zónulas, la red trabecular, el cuerpo ciliar, el endotelio corneal y los vasos sanguíneos orbitales...”. Esta definición probablemente sea incompleta ya que obvia el depósito en otras localizaciones no oculares como cita Arnarsson³ “...el síndrome de exfoliación es una afección sistémica, ya que se ha encontrado material exfoliativo en otras partes del cuerpo, incluidos los órganos viscerales, la piel y la vasculatura...”. Incluso la definición operativa es controvertida, ya que las diferentes series de casos publicadas consideran distintas manifestaciones para definir la pseudoexfoliación, reconociéndose por distintos autores la existencia de casos de “mini- pseudoexfoliación” que corresponderían a aquellos pacientes en los que existen defectos focales⁴⁻⁶ en la capsula anterior de material exfoliativo, generalmente en el cuadrante nasal⁷, sin necesidad de formar el característico depósito central o periférico separado del iris por un halo oscuro más periférico, aunque la evidencia posterior lo haya relacionado cada vez más con un estadio inicial del depósito del material. Este, corresponde a un complejo de glicoproteínas y proteoglicanos, que presenta una gran similitud con el material de la membrana basal y de las fibras elásticas⁴. Su estructura se conforma como fibrillas constituidas cada una de ellas con unidades microfibrilares rodeados por una matriz amorfa constituida de proteínas de diversos orígenes, como la elastina, tropoelastina, amiloide p, vitronectina y componentes propios de las fibras elásticas como la fibrilina1, proteína asociada a la microfibrilina (MAGP-1) y otras. Globalmente, su composición en aminoácidos la aproxima al amiloide, con componentes de la membrana basal y fibras elásticas⁸.

En cuanto a la importancia del problema cabe destacar que su presencia eleva el riesgo de desarrollar glaucoma de ángulo abierto según los estudios transversales en un 7,9 (95% CI: 2,7 - 22,7)⁹, y de acuerdo al Early Manifest Glaucoma Trial (EMGT)¹⁰ constituye uno de los principales factores de riesgo de progresión, siendo más rápida la progresión en este grupo si no se aplica tratamiento con respecto al grupo con tratamiento¹¹, que por otra parte suele implicar peor respuesta farmacológica que otros tipos de glaucoma¹². La Sociedad Europea de Glaucoma, lo define como el tipo más frecuente de glaucoma secundario de ángulo abierto, presentándose entre el 15 y el 26% de los pacientes con pseudoexfoliación a lo largo de un periodo de 5 años de seguimiento¹³. Se estima que el 90% de los glaucomas en pacientes escandinavos y el 12% de los pacientes con glaucoma de Estados Unidos padecen pseudoexfoliación¹², siendo el 20% de los pacientes con glaucoma de ángulo abierto en el mundo. La presencia de pseudoexfoliación se asocia así mismo con glaucoma de ángulo estrecho¹⁴, fundamentalmente por la posibilidad de formar sinequias posteriores y por la

posibilidad de luxar total o parcialmente el cristalino, lo que generaría un bloqueo pupilar^{15,16}.

La pseudoexfoliación se asocia a un aumento de la incidencia de eventos cardiovasculares, con valores con respecto al grupo de referencia de 1,72 (IC 95%: 1,31 a 2,26) para cualquier enfermedad vascular, 1,61 (IC 95%: 1,22 a 2,14) para enfermedad coronaria, 1,59 (IC 95%: 1,12 a 2,23) para enfermedad cerebrovascular, y 2,48 (IC 95%: 1,30 a 4,72) para aneurisma aórtico¹⁷.

Otra asociación referida en numerosas publicaciones¹⁸⁻²⁴ aunque no en todas²⁵ se basa en la pérdida neurosensorial de audición, que se ha relacionado con dos teorías en su origen. La primera supone que existe daño directo de las células cocleares mientras que la segunda se relaciona con el depósito de material pseudoexfoliativo en la membrana basal del órgano de Corti que embriológicamente deriva del mismo ectodermo que forma las membranas basales del segmento anterior del ojo, lo que afectaría la conversión de las vibraciones en impulsos nerviosos²⁶. Esta pérdida suele referirse además en las frecuencias conversacionales^{19, 26}, lo que genera una incapacidad más precoz.

En definitiva, tanto por su impacto directo en relación con sus asociaciones con glaucoma, cataratas y ceguera inducida, como por sus asociaciones sistémicas y una prevalencia relativamente elevada, la pseudoexfoliación es un problema importante de salud pública.

1.2. Prevalencia de la pseudoexfoliación.

La distribución del síndrome pseudoexfoliativo, aunque ha sido recogida durante décadas, es todavía bastante desconocida²⁷. La mayor parte de los trabajos publicados se centran en pacientes con glaucoma o cataratas en los que se identifica los depósitos, lo que puede generar una sobrerrepresentación de los pacientes con pseudoexfoliación al presentar una asociación positiva. Incluso en los estudios poblacionales más amplios la variabilidad es relativamente importante.

Sin embargo, en el ámbito de la epidemiología, existe un cierto consenso en cuanto a cuatro ejes:

- a) Su prevalencia es universal, habiéndose descrito en prácticamente todos los grupos étnicos y en todos los países^{4, 27-31}.
- b) Existe una relación entre edad y desarrollo de síndrome pseudoexfoliativo^{4, 7}.
- c) La relación entre pseudoexfoliación y glaucoma depende del área geográfica que se considere³².
- d) Aunque presenta una importante relación con ciertas alteraciones genéticas, existe un componente ambiental que determina variabilidad en la forma de presentación, especialmente en los casos más jóvenes⁴.

1.2.1. Distribución del síndrome pseudoexfoliativo a nivel mundial.

La distribución del síndrome pseudoexfoliativo es bastante heterogénea (tal y como se puede observar en la Ilustración 1), habiéndose descrito prevalencias particularmente elevadas en los países nórdicos, oriente medio y poblaciones aisladas de Corea y África.



Ilustración 1: Distribución del síndrome pseudoexfoliativo a nivel mundial.

En el otro extremo; China, Sudáfrica y Latinoamérica proporcionan valores bajos. Los resultados de distribución se muestran en la Tabla 1 que se ha construido con todos los estudios publicados en los últimos 20 años.

Tabla 1: Descripción de los estudios de prevalencia publicados de pseudoexfoliación.

Autor	País	Características	Edad*	Año	Tamaño [†]	Prev. PSX [‡]
Pavičić-Astaloš J ³³ .	Croacia	Estudio de base hospitalaria en el Hospital de Koprivnica, noroeste de Croacia. Solo tiene en consideración población mayor de 40 años	40	2012-2013	5349	3,6
Lee SY ³⁴ .	Corea	Estudio de Base poblacional centrado en la isla de Woodo, centrado en población mayor de 50 años	50	2016	305	10,4
Yildirim N ³⁵ .	Turquía	Estudio de Base poblacional en Eskisehir, se centra en población mayor de 40 años.	40	2015	2017	5
Kim S ²⁸ .	Corea	Estudio de Base poblacional de la zona Sur de Corea. Se centra en sujetos de más de 40 años.	50	2009-2012	13223	0,12
Gunes A ³⁶ .	Turquía	Estudio de Base hospitalaria centrado en pacientes con cataratas.		2016	352	11
Vijaya L ²⁹ .	India	Parte del estudio Chennai de Glaucoma	40		7774	3,73
Al-Saleh SA ³⁷ .	Arabia Saudí	Estudio de Base hospitalaria		2009-2010	1967	3,5
Kovac B ³⁸ .	Serbia	Estudio de Base hospitalaria centrado en pacientes con cataratas.			674	17,8
Pakravan M ³⁹ .	Irán	Estudio de Corte, parte del estudio YARD		2010-2011	2098	0,4
You QS ⁴⁰ .	China	Estudio de base poblacional, estudio Beijing	50	2011	3022	2,38
Kaimbo Wa ⁴¹ .	Congo	Estudio de Corte	50	2005-2008	2142	1,73

Landers J ⁴² .	Australia	Estudio de Corte, Se centra en aborígenes	50		1884	5,9
Anraku A ⁴³ .	Canadá	Estudio de Corte	50		902	0,6
Shazly TA ⁴⁴ .	Egipto	Estudio de base poblacional	40	2002-2009	7738	4,14
Romero-Aroca P ³¹ .	España	Estudio de Corte	60		2342	13,19
Al-Shaer M ⁴⁵ .	Yemen	Estudio de Base poblacional, centrado en campos de refugiados de yemen que iban a ser sometidos a cataratas	40	2002-2006	2535	19,53
Cumurcu T ⁴⁶ .	Turquía		45	2007-2008	831	12,2
Anastasopoulos E ³⁰ .	Grecia	Estudio de corte, Estudio Thessaloniki			2261	11,9
Viso E ⁴⁷ .	Spain	Estudio de Corte	40		1155	6,5
Shakya S ⁴⁸ .	Nepal	Estudio de base poblacional			2135	7,8
Abdul-Rahman AM ⁴⁹ .	Birmania	Estudio de corte	40		2076	3,4
Arnarsson A ⁵⁰ .	Islandia	Estudio de corte, Reikiavik	50		1045	10,7
Aström S ⁵¹ .	Suecia	Estudio de corte	66		339	23
Andrikopoulos GK ⁵² .	Grecia	Estudio de base hospitalaria, centrado en pacientes operados de cataratas			2140	27,9
Forsman E ⁵³ .	Finlandia	Estudio de corte	50	1960-1962	595	8,1
Benatiya Andaloussi I ⁵⁴ .	Marruecos				837	9,8
Rao RQ ⁵⁵ .	Pakistán	Estudio de base hospitalaria		2003-2004	1860	6,45
Susić N ⁵⁶ .	Croacia	Estudio de base hospitalaria en pacientes con cataratas			150	26
Foster PJ ⁵⁷ .	Singapur	Estudio de base poblacional, Estudio Tanjong	40		1232	0,2
Teshome T ⁵⁸ .	Etiopia	Estudio de base hospitalario sobre una población de cataratas	40		229	39,3
Young AL ⁵⁹ .	China	Estudio de clúster	60	1999-2001	500	0,4
Arvind H ⁶⁰ .	India	Estudio de corte	40		2850	3,8
Krishnadas R ⁶¹ .	India	Estudio de corte	40		5140	6

* Edad: Edad de inclusión de los pacientes en el estudio; † Tamaño: Tamaño muestral; ‡ Prev. PSX: Prevalencia estimada de Pseudoexfoliación.

1.2.2. La Pseudoexfoliación en Galicia, el modelo del Hospital Virxe da Xunqueira.

La prevalencia y la distribución en Galicia de la pseudoexfoliación se han estudiado en tres series. La primera corresponde al *“Prevalence of pseudoexfoliation síndrome in the northwest of Spain”*⁶², la segunda correspondiente al estudio de corte *“Salnés Eye Study”*⁴⁷ y la tercera corresponde a la del estudio de corte *“Frequency of pseudoexfoliation among patients scheduled for cataract surgery”* del área sanitaria de Orense⁷.

El estudio *“Prevalence of pseudoexfoliation síndrome in the northwest of Spain”*, corresponde a un estudio prospectivo realizado sobre 850 pacientes del área sanitaria Vigo recogidos entre aquellos pacientes que acudieron a la consulta de oftalmología de forma consecutiva en 1989. En el mismo estudio se recogió la prevalencia de cataratas y la presión intraocular. Los valores obtenidos muestran una prevalencia de 13,1% para el grupo de 60 a 70 años, de 21,6 para el de 70 a 80 y de 36% para el de más de 80 años, resultando una

media de 18,9% de los sujetos que acudieron a las consultas de oftalmología. Entre las limitaciones del estudio se halla un problema de sesgo de representación asociado a que parte de una población que acude a un centro para valorar una patología de base, la catarata, lo cual puede generar un desequilibrio si la catarata se asocia a una mayor incidencia de pseudoexfoliación. Y aunque el autor cita que el Hospital Xeral de Vigo no es específico de glaucoma, no aporta la relación entre las distintas consultas asociadas.

El “Salnes Eye Study”, corresponde a un estudio de tipo transversal realizado en el área de O Salnes, un área de 170 km que corresponde a 72.500 personas de las cuales 36.649 eran mayores de 40 años en 2005, fecha de realización del estudio. Se realizó un muestreo de tipo estratificado de 1.155 sujetos de la población mayor de 40 años correspondiente al área sanitaria del Salnes. Finalmente, participaron 619 sujetos a los que se les sometió a un cuestionario estructurado para recoger información de enfermedades oculares y sistémicas asociadas y una evaluación por oftalmólogo para determinar la existencia de pseudoexfoliación. Los resultados obtenidos mostraron una prevalencia global de 6,5% (95% CI: 4,9 – 8,1) con una tendencia marcada con la edad, oscilando desde el 5,7% (95% CI: 2,7 – 11,4) en el primer grupo de edad con casos (60-69), ya que no se diagnosticaron en menores de 60 años, a 28,3% (95% CI: 20,6-37,5) en el grupo de más de 80 años. Sin que se apreciaran diferencias significativas entre ambos géneros.

El estudio “*Frequency of pseudoexfoliation among patients scheduled for cataract surgery*”, centrado en el área sanitaria de Orense, se realizó entre aquellos sujetos sometidos a cirugía de catarata en el complejo universitario hospitalario de Ourense entre enero y julio de 2013. En total de 1763 ojos, que representan a 1093 pacientes, se halló pseudoexfoliación en el 21,6%, observándose un incremento con la edad desde el 6,0% en el grupo más joven (50-60) hasta el 31,66% en el grupo de mayor edad (80 años o superior). En este estudio no existió aleatorización de ningún tipo, lo que generó un posible sesgo, ya que sólo se incluyó población que presentaba cataratas y que acudía al centro público, lo cual pudo generar, dado el incremento de riesgo de cataratas asociado a pseudoexfoliación una sobrerrepresentación de la pseudoexfoliación en el grupo.

Nuestro estudio CoEX, se ha centrado en la población del área sanitaria del noroeste de la provincia de la Coruña, en la zona del hospital Virxe da Xunqueira. Corresponde a un área de 8 ayuntamientos: Camariñas, Cee, Corcubión, Dumbría, Fisterra, Muxía, Vimianzo, Zas, correspondientes a 39.620 personas en 2016 (último dato INE⁶³). El estudio fue realizado sobre los datos correspondientes a 2009 y 2010, momento en que la población era de casi 50.000 habitantes, con una población marcadamente envejecida (ver Tabla 2), sobre la muestra de pacientes intervenidos de cataratas durante esos dos años, correspondiendo a 551 sujetos que representan el 2.15% de la población de más de 40 años del área.

Tabla 2: Distribución global de población en área de Cee.

	Ambos sexos	Varones	Mujeres
0-4	1.346	697	649
05-09	1.389	747	642
10-14	1.640	821	819
15-19	2.160	1.115	1.045
20-24	2.435	1.253	1.182
25-29	2.869	1.514	1.355
30-34	3.100	1.588	1.512
35-39	3.005	1.510	1.495
40-44	3.114	1.540	1.574
45-49	3.198	1.650	1.548
50-54	3.053	1.568	1.485
55-59	2.847	1.485	1.362
60-64	3.086	1.535	1.551
65-69	2.692	1.315	1.377
70-74	2.571	1.111	1.460
75-79	2.182	909	1.273
80-84	1.559	605	954
85 y más	1.360	428	932
Total	43.606	21.391	22.215

La prevalencia global de la pseudoexfoliación en el estudio correspondió a un 21,07% de la población estudiada. Entre sus flaquezas, se halla el hecho de presentar una base hospitalaria, referida a pacientes intervenidos de cataratas, con el problema de sobrerrepresentación asociado. Además, el estudio presenta un posible sesgo de selección ya que aunque la cirugía de cataratas es mayoritariamente realizada en hospitales públicos, esto no es universal, ni tampoco la totalidad de los sujetos con cataratas deciden operarse. Por otra parte, los pacientes con glaucoma suelen estar más “interesados” en la realización de la cirugía, lo cual puede originar sesgos adicionales. Entre sus puntos fuertes, se halla el hecho de ser exhaustivo y consecutivo, y haberse realizado en una muestra con elevado nivel de seguimiento y bajo nivel de pérdidas (ver Ilustración 2: Pirámides población municipios del área. Ilustración 2).

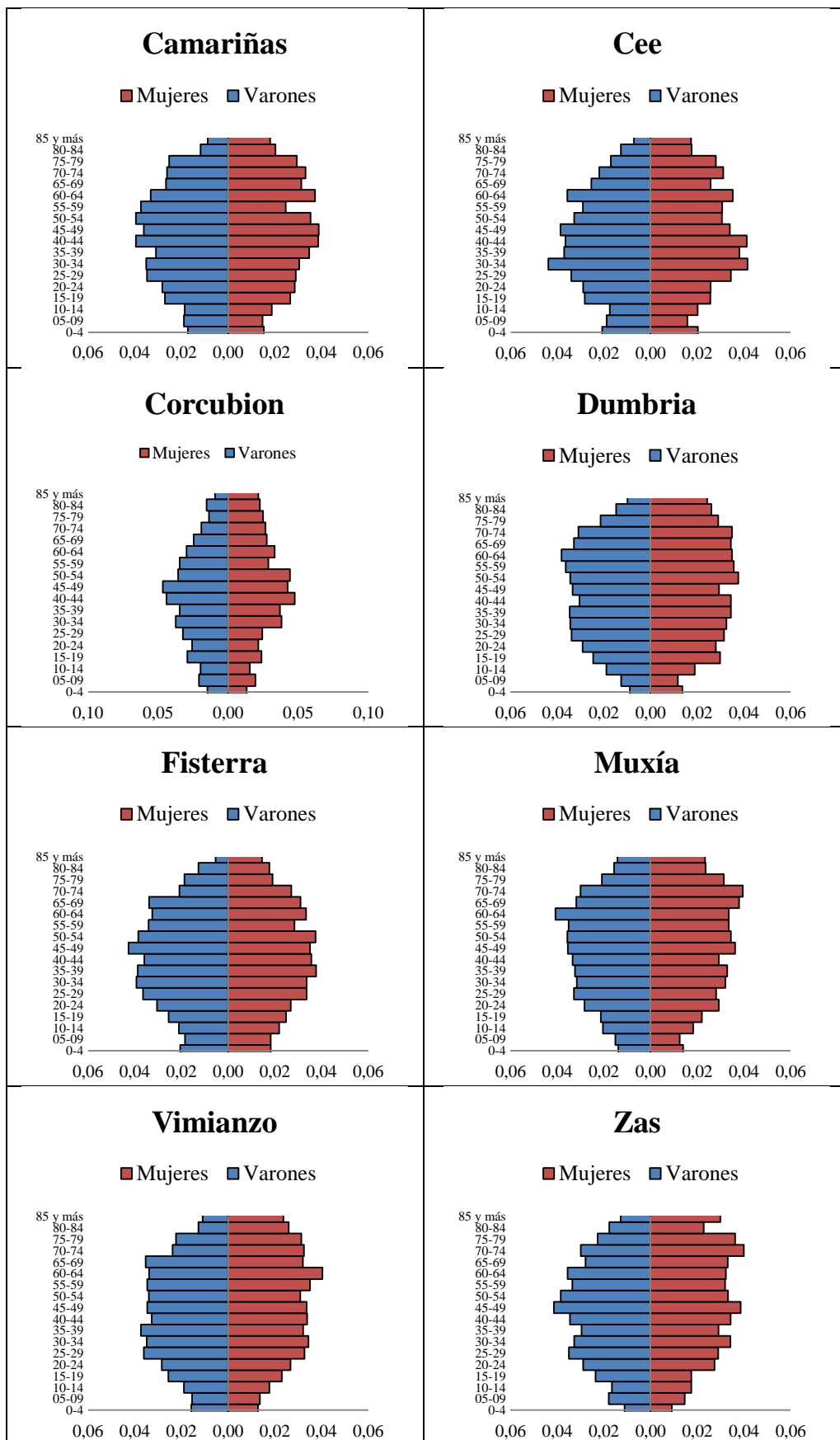


Ilustración 2: Pirámides población municipios del área.

1.3. Factores predisponentes de la pseudoexfoliación.

En los últimos años, se han producido notables avances en el conocimiento de los factores predisponentes de la pseudoexfoliación. Factores como la genética favorable⁶⁴, responsable de hasta el 90% del riesgo⁶⁵, la edad, y otros factores ambientales no bien definidos entre los que se ha citado la latitud, la radiación solar y otras variables climáticas, así como niveles bajos de folatos en la dieta⁶⁵, han sido parcialmente caracterizados, especialmente en lo referente a la genética implicada.

1.3.1. Distribución de los genes implicados.

Dado que en la patogénesis de la pseudoexfoliación, se produce el depósito de material fibrilar, se han relacionado distintos genes en la génesis del trastorno. Dentro de ellos, se hallan los relacionados con el metabolismo de la matriz extracelular [FBN1 (gen de fibrillin-1), TIMP1 y TIMP2 (los genes inhibidores de la metaloproteínasa 1 y 2), TGF- β 1 (el gen transforming growth factor - β 1) y los implicados en la regulación y respuesta celular al estrés celular [ADORA (receptor de adenosina A3), CLU (clusterina) y mGST-1 (la glutatión-s transferasa)]⁶⁶. En general, todos los mecanismos implicados en el proceso de fibrosis se han propuesto como mecanismos implicados en la pseudoexfoliación (mecanismos antioxidantes, de reparación del DNA, de respuesta al estrés celular)^{67, 68}, especialmente porque la inmunohistoquímica ha mostrado que el material fibrilar está constituido por material similar al de la fibrosis, con fibras de elastina, tropoelastina, vitronectina, fibrillin-1, TGF- β 1, varios factores del complemento y apolipoproteínas entre otras proteínas.

Con tantos blancos posibles como implicados, se han evaluado multitud de loci, que incluyen 2p16, 2q35-36, 3q13-q21, 18q12.1-21.33, 2q, 17p y 19q. Sin embargo el que ha mostrado una mayor asociación corresponde al 15q24.1 correspondiente al gen LOXL1.

1.3.2. El gen LOXL1.

La asociación entre el gen LOXL1 (gen de Lysyl oxidase-like 1) del cromosoma 15q24.1 y la pseudoexfoliación, fue establecida inicialmente para poblaciones islandesas y suecas⁶⁹, para luego describirse en otras poblaciones⁷⁰⁻⁷³. En concreto, se ha descrito un haplotipo (G-G) formado por dos SNPs, rs108661 (Arg141Leu) y rs3825942 (Gly153Asp), en el exón 1 del LOXL1 en la mayoría de los casos⁴. También, se han descrito otras variantes de menor importancia del gen en cuanto al riesgo de pseudoexfoliación rs16958477 y rs12914489, ambas ubicadas en la región promotora del gen⁷⁴ y una variante adicional en una región no codificante⁷⁵ relacionada con la regulación de la expresión del gen.

El gen se LOXL1 pertenece a la familia de las enzima Lysyl oxidasa, que cataliza la unión covalente por cross-linking entre las fibras de colágeno y elastina en la matriz extracelular de los tejidos conectivos en un proceso dependiente del cobre como coenzima. La familia de enzimas incluye 5 miembros⁷⁶, siendo la LOXL1 tras un proceso de activación del pro péptido en un proceso de clivaje en el que se halla implica la BMP1, la que cataliza selectivamente el cross-linking de la tropoelastina con la fibulina-5^{77,78} ambas proteínas

intervinientes en las fibras elásticas, tanto en su formación, como en su mantenimiento y remodelado^{66,79}. Por tanto parece plausible que las alteraciones de este gen determinen el acumulo de material fibrilar alterado.

1.4. Fisiopatología de la pseudoexfoliación.

Hasta el momento los depósitos de material pseudoexfoliativos se han identificado por medio de microscopía electrónica y por inmunohistoquímica en las venas que atraviesan las capas de tejido conectivo de órganos tan diversos como pulmones, hígado, riñones, vesícula y meninges^{78, 80}.

El material depositado se originaría como resultado de la interacción de tres proteínas. Por una parte por la fibrillin-1, que es una glucoproteína encargada de unirse a la membrana basal, y por otra parte la fibulin-5 y la tropoelastina que formarían los agregados de fibras que precipitarían al alcanzar suficiente tamaño y se depositarían sobre las membranas basales de los tejidos conectivos. El desencadenante del depósito estaría de la mano de la inflamación y del estrés del tejido, especialmente de la isquemia⁸⁰ que incrementaría con la edad. Por otra parte, proteínas como la clusterina que suelen evitar la agregación y precipitado de las proteínas, suelen encontrarse en niveles más bajos en pacientes con pseudoexfoliación.

A nivel ocular los cambios implicados afectan a la fisiología en multitud de aspectos. El mayor cambio más descrito corresponde al incremento de la presión intraocular. Los mecanismos implicados se hallarían por una parte por los depósitos a nivel de la malla trabecular, canal de Schlemm, venas episclerales y espacio supracoroideo⁸¹ que generarían una aumento de la resistencia al flujo de salida, y por otra parte por la sobreexpresión del receptor A3 de la adenosina, que regula la producción del humor acuoso a los depósitos a nivel de la malla trabecular⁸², aunque el aumento de la producción del humor acuoso no se ha observado. El humor acuoso de los pacientes pseudoexfoliativos presenta también cambios en su composición que se ve enriquecida en proteínas (clusterina, complemento, hemoglobina, inmunoglobulina...), en iones y en radicales libres, que se ha relacionado con daños en la barrera hematoacuosa⁸³, probablemente en relación a daños en la microvasculatura por el depósito del material.

Los depósitos a nivel de la zónula se han relacionado con un aumento de la rigidez y decremento de la resistencia mecánica que determina la mayor incidencia de luxación del núcleo y de la lente, así como la mayor incidencia de glaucoma de ángulo estrecho¹². De la misma manera, los depósitos sobre el musculo y el daño de la vasculatura del iris se han relacionado con la mala respuesta a los midriáticos.

1.5. La pseudoexfoliación y las cataratas.

1.5.1. Prevalencia y asociación de ambas entidades.

La asociación entre pseudoexfoliación y cataratas fue sugerida inicialmente por Lindberg en su tesis doctoral⁸⁴, y se ha estudiado y encontrado esta asociación en varias series^{7,30,85} aunque no en todas⁸⁶. En algunos estudios incluso se ha relacionado con el desarrollo de subtipos específicos de cataratas como la nuclear, en relación a la variante cortical y a las cataratas subcapsulares^{87,88}. Un estudio de cohortes finlandés mostró un aumento de la velocidad de progresión de las cataratas nucleares en los sujetos con pseudoexfoliación⁸⁹, aunque este hallazgo no ha sido corroborado por otros.

1.5.2. Fisiopatología de la exfoliación en la cirugía de cataratas.

Entre los posibles mecanismos propuestos para explicar el aumento de riesgo de cataratas se halla el desarrollo de un cierto grado de isquemia en las estructuras de la cámara anterior⁴, que asociado a alteraciones en el sistema de antioxidantes⁹⁰, dañarían el metabolismo del cristalino provocando el desarrollo de las opacidades del cristalino. Por otra parte como resultado del depósito del material en distintas localizaciones de la cámara anterior se producen cambios en el comportamiento del procedimiento quirúrgico, cualesquier sea la técnica.

Así, como resultado del depósito a nivel de la zónula se produce un aumento de la fragilidad de los ligamentos zonulares, lo que origina una mayor tendencia a la oscilación del núcleo del cristalino durante las maniobras de rotación, luxación a cámara anterior o durante la facofragmentación. El depósito en el iris, asociado a la isquemia altera la contractilidad de este, determinando la miosis intraoperatoria y la falta de respuesta a los fármacos midriáticos. Finalmente, el depósito a nivel del ángulo genera la ocupación de la malla trabecular lo cual determina la fuerte tendencia a los picos tensivos post cirugía.

1.5.3. Complicaciones intraoperatorias.

En las primeras series publicadas de cirugía se daban valores de OR de complicaciones del orden de 5 a 10, correspondiendo casi todas ellas a series de extracciones extracapsulares de cataratas y las primeras series de la cirugía de facoemulsificación moderna. En las últimas series, con cirugías de menor incisión y con la mejoría de la técnica (fluídica de los facoemulsificadores, mejores viscoelásticos), sin embargo se ha relacionado con una disminución del riesgo de complicaciones intraoperatorias.

Las razones de estas complicaciones son variadas y dependen del tipo de complicación implicada, pero los mecanismos propuestos de forma general para explicar ese aumento del riesgo serían fundamentalmente la pobre dilatación pupilar y la debilidad zonular^{12, 91}; otros factores implicados serían la tendencia a la miosis intraoperatoria y la inestabilidad de la cámara anterior.

Entre las distintas complicaciones con las que se ha relacionado se hallan:

Complicaciones intraoperatorias	Miosis intraoperatoria, Ruptura de la capsula posterior, Dehiscencia zonular, Prolapso del vítreo, Luxación del núcleo.
Complicaciones postoperatorias	Pico tensivo, Edema corneal, Tyndall postoperatorio, Edema macular quístico, Sinequias post cirugía, Contracción de la capsula anterior, Opacidad de capsula posterior, Luxación de la lente.

1.5.3.1. Ruptura Capsular.

La ruptura capsular posterior es la solución de continuidad de la cápsula posterior del cristalino. Se trata de una complicación intraoperatoria relacionada con la inestabilidad de la cámara anterior generada por la debilidad zonular debida al depósito del material fibrilar en los ligamentos zonulares. Su presencia condiciona el desarrollo de la vitreorragia, con la consiguiente salida de vítreo a la cámara anterior o inclusive su salida al exterior y dispara el riesgo de ulteriores complicaciones postoperatorias tales como la endoftalmia y el edema macular quístico.

Su manifestación quirúrgica se refiere a la aparición de un ojal en la capsula y el repentino cierre de la cámara anterior ya que el material vítreo tiene una mayor presión que el de la cámara anterior, lo que desplaza los restos de la capsula hacia la cámara anterior.

1.5.3.2. Zonulodiálisis.

La zonulodiálisis corresponde a la desinserción total o parcial de los ligamentos zonulares lo cual genera una marcada inestabilidad del complejo cristalino. La producción del material pseudoexfoliativo por el epitelio cristalino y su depósito en la cápsula causa la infiltración de las fibras, lo cual genera la desinserción de las mismas en su inserción distal correspondiente a la capsula del cristalino. El mismo mecanismo se produce a nivel del epitelio no pigmentado del cuerpo ciliar, desinsertando a las fibras en su inserción proximal. Sus manifestaciones durante la cirugía incluyen desde la repentina profundización de la cámara anterior, la presencia de estrías durante las maniobras de capsulorresis, el movimiento de la capsula durante la rotación del núcleo a la luxación completa del núcleo cristalino como resultado de la ruptura completa de las fibras.

1.5.3.3. Vitreorragia.

La vitreorragia representa la salida del vítreo durante la cirugía, la cual puede deberse a la ruptura capsular o la diálisis de la zónula. Su presencia se correlaciona con la inestabilidad zonular que genera un aumento del riesgo de ruptura de la capsula. Entre sus manifestaciones se incluyen la presencia de mechones de vítreo en la incisión que requieren un cierre cuidadoso con vitrectomía, de cara evitar el riesgo de endoftalmia, picos tensionales y el edema macular quístico.

1.5.3.4. Luxación del núcleo.

Representa la separación total o parcial del núcleo del cristalino tanto previa como intraoperatoriamente de su posición anatómica como resultado de la ruptura de los ligamentos zonulares. En la pseudoexfoliación suele adoptar un patrón característico de descenso inferior, con ruptura inicial de los ligamentos zonulares superiores, que origina el descenso en “sunrise” del núcleo, probablemente por un efecto mecánico directo del peso del cristalino tumescente sobre las fibras previamente debilitadas por el depósito pseudoexfoliativo. Su presencia se suele correlacionar con el desarrollo de una intensa reacción inflamatoria en el postoperatorio y la necesidad de nuevas cirugías para su extracción, lo que condiciona una de las complicaciones que más comorbilidad origina.

Su presencia se identifica inicialmente por la movilidad aumentada del núcleo, con la inestabilidad de la cámara anterior y que determina un riesgo inminente de luxación.

1.5.3.5. Factores de riesgo implicados, modelo de riesgos.

En las distintas series publicadas de complicaciones, se citan como factores predisponentes desde la experiencia del cirujano, la midriasis previa a la cirugía, el consumo de fármacos alfa-agonistas, la dureza del núcleo, la presencia de retinosis pigmentaria, la presencia de sinequias, uveítis previas y la opacidad de medios entre otros. Sin embargo, no existen hasta donde sabemos modelos de riesgo implicados que asignen dentro de los pacientes pseudoexfoliativos un significado clínico que permita reducir el riesgo.

1.5.4. Luxación de la lente y cataratas.

La luxación de la lente es el desplazamiento de la lente intraocular desde su posición tanto intra como postoperatoriamente. Se relaciona con la inestabilidad del complejo zonular y se ha asociado con los depósitos del material pseudoexfoliativo en los ligamentos zonulares. Su forma de presentación puede ser precoz, referida a las primeras cuatro semanas tras la cirugía, como las tardías, que se manifiestan posteriormente a este período.

Su manifestación más clásica es el desplazamiento del eje óptico de la lente fuera del eje visual, que adquiere significación óptica, con graves alteraciones en la refracción en los desplazamientos superiores a 1,5mm, ya que aumenta las aberraciones tanto de alto como

de bajo orden. Su presencia puede condicionar cirugía de reposición, con riesgo adicional de desprendimiento de retina y picos tensionales post cirugía.

1.5.5. Reduciendo el riesgo de complicaciones.

Dentro de la facoemulsificación de los pacientes pseudoexfoliativos, se han propuesto varias técnicas para reducir la incidencia de complicaciones, que van desde la selección del cirujano, a la utilización de ganchos y retractores y el uso de la fenilefrina intracamerar¹² y adrenalina profiláctica en la solución de infusión⁹².

1.5.5.1. Ganchos anillos y retractores.

Dado que en las primeras series publicadas, la incidencia de complicaciones en pseudoexfoliación era particularmente elevada, algunos autores incluso recomiendan la utilización de anillos de tensión capsular, en aquellos casos en los que se aprecie la mínima debilidad zonular durante la realización de la maniobra de capsulorresis aunque no se aprecie dehiscencia zonular⁹³. Estos dispositivos de material plástico, con forma de anillo o en forma de segmentos parciales, se insertarían en el interior de la capsula, provocando que la tensión se repartiera equilibradamente entre toda la zónula, y reduciría el estrés zonular en los puntos donde la fibras zonulares estén dañadas. Dado que la propia maniobra de inserción puede producir desinserción zonular, se han diseñado diversos inyectores para ser introducidos en la capsula en proceso de expansión.

Esta maniobra reduciría en algunos casos la probabilidad de complicaciones intraoperatorias^{92, 94} fundamentalmente en aquellos casos en los que la debilidad zonular sea leve, mientras que en los casos de mayor desinserción no parece ser capaz de evitar la luxación de la lente tardía, aunque quizás disminuya un poco la incidencia de complicaciones intraoperatorias⁹³. Otros dispositivos utilizados incluyen los retractores de iris⁹², dispositivos de material plástico que se adhieren al borde del iris y se fijan a la córnea para prevenir el desarrollo de la miosis intraoperatoria⁹⁵. Aunque su uso se ha extendido en las cirugías de vítreo retina, su eficacia en el desarrollo de la pseudoexfoliación no está muy documentada, refiriéndose solo algunas series a su utilización sin indicar el número de casos tratados ni los efectos de su utilización.

1.5.5.2. Efecto de la fenilefrina intracamerar.

La fenilefrina intracamerar ha sido utilizada para el tratamiento de la miosis intraoperatoria como medicación de rescate⁹⁶ en pacientes con iffis⁹⁷ o incluso como sustituto de los midriáticos convencionales⁹⁸. En su uso en la pseudoexfoliación, no hay ninguna serie que la trate de forma específica, y en las de mayor tamaño, de población sueca, no se refiere sus efectos, ni si existen diferencias con respecto los otros grupos de pacientes⁹⁹.

1.5.5.3. Calculadora de riesgos, anticipándonos al riesgo.

En lo tocante a la cirugía de cataratas, existe algún modelo de riesgo de complicaciones publicado¹⁰⁰, aunque ninguno específico para pacientes pseudoexfoliativos. Tampoco existen protocolos específicos publicados en torno a este grupo para identificar los subgrupos de mayor riesgo.

Capítulo 2: Complicaciones de la cirugía en el síndrome pseudoexfoliativo.

“Cuando un médico va detrás del féretro de su paciente, a veces la causa sigue al efecto”

Robert Koch (1843-1910) Científico alemán.

Al margen de todo lo expuesto previamente en la introducción, cabe señalar que durante la fase de planificación de este trabajo de investigación, se realizó una revisión de la literatura científica que pretendía obtener información sobre la situación del conocimiento previo sobre las complicaciones asociadas al síndrome pseudoexfoliativo principalmente para ver si la distribución y el tipo de complicaciones asociadas son las mismas que las de la población general y de cara a diseñar la estrategia óptima para poder recoger esas complicaciones en la población de origen del estudio COEX (cuyo objetivo era demostrar que las complicaciones han disminuido con la mejora de la técnica hasta la equiparación) . Para ello, se desarrolló una revisión sistemática de toda la literatura publicada en los últimos 30 años sobre complicaciones de pseudoexfoliación en cataratas y sobre la base de estos datos, se procedió a posteriori a desarrollar un metaanálisis de las complicaciones que fueron publicados en dos revistas:

- Vazquez-Ferreiro P, Carrera-Hueso FJ, Fikri-Benbrahim N, Barreiro-Rodriguez L, Diaz-Rey M, Ramon Barrios MA. Intraocular lens dislocation in pseudoexfoliation: a systematic review and meta-analysis. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. Agosto de 2016; 95(3):164-169.
- Vazquez-Ferreiro P, Carrera-Hueso FJ, Poquet Jornet JE, Fikri-Benbrahim N, Diaz-Rey M, Sanjuan-Cervero R. Intraoperative complications of phacoemulsification in pseudoexfoliation: Metaanalysis. *J Cataract Refract Surg*. Noviembre de 2016;42(11):1666-75.

Artículo: Intraoperative complications of phacoemulsification in pseudoexfoliation: a meta-analysis.

Acta Ophthalmologica

ACTA OPHTHALMOLOGICA 2016

Intraocular lens dislocation in pseudoexfoliation: a systematic review and meta-analysis

Pedro Vazquez-Ferreiro,^{1,2} Francisco J. Carrera-Hueso,³ Narjis Fikri-Benbrahim,⁴ Lidia Barreiro-Rodriguez,¹ Marta Diaz-Rey¹ and María Auxiliadora Ramón Barrios⁵

¹Ophthalmologic Department, Hospital Virxen da Xunqueira, Cee, A Coruña, Spain

²Pharmacy Program, University of Granada, Granada, Spain

³Pharmacy Service, Hospital Dr Moliner, Valencia, Spain

⁴Academic Center in Pharmaceutical Care, University of Granada, Granada, Spain

⁵Hospital Dr Peset, Valencia, Spain

ABSTRACT.

Purpose: To evaluate the impact of pseudoexfoliation syndrome on intraocular lens (IOL) dislocation after phacoemulsification cataract surgery and explore possible associations related to surgical technique.

Methods: We systematically searched the MEDLINE, Embase, Web of Science, Cochrane, and Lilacs databases and grey literature sources and identified (on March 1, 2016) 14 cohort and case-control studies comparing IOL dislocation in patients with and without pseudoexfoliation syndrome who had undergone phacoemulsification. Study quality was assessed using the STROBE scale. An inverse-variance fixed-effects model was used to calculate weighted odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (CI).

Results: The pooled analysis yielded an OR of 6.02 (95% CI: 3.7, 9.79) for IOL dislocation in patients with pseudoexfoliation, and similarly, high ORs were detected for both early and late (3 months after surgery) dislocation (OR 5.26; 95% CI: 1.05; 26.32 versus OR 6.02; 95% CI: 3.67; 10.17). No significant associations were detected when the results were stratified by year, incision size or use of hooks or retractors.

Conclusions: Patients with pseudoexfoliation syndrome have a high risk of late IOL dislocation after phacoemulsification cataract surgery, and this risk may be related to the use of large incisions and hooks or retractors.

Key words: exfoliation syndrome – intraoperative complications – lens subluxation – meta-analysis – phacoemulsification

Acta Ophthalmol.

© 2016 Acta Ophthalmologica Scandinavica Foundation. Published by John Wiley & Sons Ltd

doi: 10.1111/aos.13234

Introduction

Pseudoexfoliation syndrome is a clinical condition involving the deposition of fibrillar material in different parts of the body. Patients with pseudoexfoliative material in the eye are more prone to complications resulting from phacoemulsification cataract surgery; the

complications can occur in the immediate or early postoperative period (e.g. capsular rupture, zonular dialysis or intraoperative miosis, Shingleton et al. 2009) or several months or even years later. One of the most serious complications is intraocular lens (IOL) dislocation.

The exact prevalence of pseudoexfoliation among patients who experience IOL dislocation or subluxation after phacoemulsification is unknown, although some studies have reported that it may be as high as 66% (Lorente et al. 2010) over an average period of 8.5 years (Ostern et al. 2014a). Information on other associated risk factors is also lacking, and although patients with pseudoexfoliation have an almost twofold increased risk of IOL dislocation compared with patients without this syndrome (Gross et al. 2004), no preventive measures have yet been identified. Increased ligament laxity has been postulated as a possible mechanism underlying the greater risk of IOL dislocation in patients with pseudoexfoliation syndrome, as it could facilitate traumatic rupture during surgery.

The aim of this systematic review and meta-analysis was to examine the role of pseudoexfoliation as a risk factor for IOL dislocation and to explore associated surgery-related factors.

Patients and Methods

We followed a standard guideline on systematic review methods, data sources and search strategies (Eden et al. 2011). To perform the meta-analysis, we asked two specific questions:

(1) Do patients with pseudoexfoliation syndrome have a clinically relevant increased risk of late IOL dislocation

compared with patients without this syndrome?

(2) Can the risk of late lens IOL dislocation in patients with pseudoexfoliation be reduced using hooks, retractors, rings, or other devices to reduce incision size?

We performed a systematic search of the PubMed, Embase, Cochrane, LILACS and Web of Science databases for relevant articles published between 1 January 1980 and 1 March 2015.

Different combinations of the following terms were used for the search: 'exfoliation syndrome', 'phacoemulsification', 'luxation', 'lens subluxation' and 'dislocation'.

Two reviewers (P.V.F. and F.J.C.H.) independently searched the databases and screened titles and abstracts for relevant. They also manually reviewed the reference lists of the articles retrieved and searched for relevant grey literature, such as congress proceedings, unpublished clinical trials (U.S. National Institutes of Health Clinical Trials, www.clinicaltrials.gov) and doctoral dissertations (Spanish Teseo database).

We targeted cohort studies, case-control studies and clinical trials comparing IOL dislocation in patients with and without pseudoexfoliation syndrome. Pseudoexfoliation was defined according to Newell (1992), and IOL dislocation was defined as any decentration requiring surgery or involving a displacement of 0.5 mm or more. Intraocular lens dislocation was classified as early when it occurred within 3 months of surgery. To be included, articles had to provide sufficient data with which to calculate odds ratios (ORs) and corresponding confidence intervals (CIs) for IOL dislocation. Authors were contacted when this information was missing (Higgins et al. 2011). In the case of studies describing the same cohort in different periods of time, the most recent study was chosen. We placed no restrictions on language to minimize publication bias. The articles retrieved were in English, French, German and Romanian.

Study selection

Two reviewers (P.V.F. and F.J.C.H.) independently reviewed all titles and abstracts to identify texts for full-text review. All studies selected by either of the reviewers were analysed by another

two reviewers (N.F.B. and M.D.R.) working independently. In the case of disagreement, a fifth researcher (M.A.R.B.) decided whether or not the article should be included.

Data extraction and risk of bias assessment

A structured form was used to extract the relevant data from each article. This step was also performed independently by two reviewers (P.V.F. and F.J.C.H.). The following information was extracted: name of study, acceptance date, study setting (country), study design, type of cataract, OR for IOL dislocation, sample size and adjustment variables used in each article (study quality, surgical technique, incision size, type of anaesthesia, use of hooks or retractors, study population, type of lens, number of surgeons, country and total duration of study).

Because the meta-analysis involved different study designs, we applied the STROBE (von Elm et al. 2014) scale to assess quality. The scale was applied independently by two reviewers (P.V.F. and L.B.R.), and the scores were averaged. Discrepancies were discussed, and any disagreements were resolved by a third reviewer, M.D.R. To

minimize study quality bias, studies with a score of 15 or more were classified as high-quality studies.

Data synthesis and analysis

To combine the outcomes of the different studies, ORs and standard errors were calculated for each study and continuity corrections were applied to those with a zero-count outcome. In the initial analysis, we analysed the pooled outcomes for cohort studies and case-control studies with the assumption that ORs are a good estimate of relative risk. Study-specific ORs were combined or separated using the inverse-variance fixed-effects or random-effects models, with application of the most conservative model in each case (Deeks et al. 2011). Heterogeneity between studies was investigated using the I^2 statistic, and a value of over 50% was considered to indicate high heterogeneity (Higgins & Thompson 2002). Potential sources of heterogeneity were investigated by subgroup analyses (study setting, language and ethnic origin), and sensitivity analyses, with the exclusion of each study separately, were performed to determine the effect of outliers.

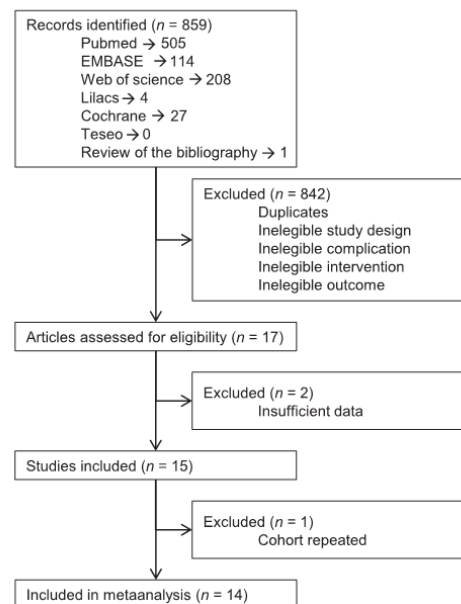


Fig. 1. Flowchart showing the selection process.

We also performed a meta-regression analysis to identify the model with the greatest explanatory power, using the Napierian logarithm of the OR as the dependent variable and the following factors as independent variables: incision size, year of procedure, type of lens, use of hooks or retractors and study population-related factors (ethnic origin, sex and age).

Analyses were conducted using the mar, metan, metacum, metafunnel and metareg features in STATA version 12.1 (College Station, TX, USA). Statistical significance was assumed when 95% CIs of pooled results did not cross one. Publication bias was assessed using funnel plots and the Begg–Mazumdar test (Begg & Mazumdar 1994).

Results

Characteristics of studies included

A total of 859 articles were identified by our initial search of published and unpublished literature (Figure 1). After reviewing the abstracts, 35 articles were selected for full-text review. Eighteen of these were excluded because of inadequate design, use of contralateral eye as the control eye, performance of additional procedures or duplication. Of the 17 remaining articles, two did not contain sufficient information with which to calculate ORs or CIs, and despite contacting the authors, we were still missing this information at the time of writing the article. A third article was excluded because it featured the same cohort as a later study.

We therefore analysed 14 articles: two from the 1990s (Dosso et al. 1997; Scorolli et al. 1998); seven from the 2000s (Menkhaus et al. 2000; Shingleton et al. 2003; Nagashima 2004; Stefan et al. 2004; Hyams et al. 2005; Akinci et al. 2008; Monestam 2009); and five from the 2010s (Sarda et al. 2010; Aigbe et al. 2014; Dwivedi et al. 2014; Ostern et al. 2014b; Dabrowska-Kloda et al. 2015). Three were from the United States (Shingleton et al. 2003; Nagashima 2004; Dwivedi et al. 2014); one was from Asia (Hyams et al. 2005); one was from Africa (Aigbe et al. 2014); and nine were from Europe (Dosso et al. 1997; Scorolli et al. 1998; Menkhaus et al. 2000; Stefan et al. 2004; Akinci et al. 2008; Monestam 2009; (Sarda et al. 2010; Ostern et al. 2014b; Dabrowska-Kloda

Table 1. Characteristics of studies included.

Author	Year	Country	Time	Study design	PEX		NO PEX		Characteristics of surgery				Hook
					Eyes (P)	σ	Eyes (P)	σ	No. surgeons	Incision size	Technique	IOL	
Dosso	1996	Switzerland	90	CH	20 (20)	6	20 (20)	8	1	4		PMMA	
Scorolli	1997	Italy	180	CH	195 (195)	5	857 (857)	393		3.2–5.5		PMMA	NO
Menkhaus	2000	Germany	1	CH	37 (37)		1173 (1173)			6.2	D&C	PMMA	
Shingleton	2002	USA	730.5	CH	297 (297)	110	427 (427)	165		3	STOP	ACRYLIC	
Nagashima	2003	USA	1623	CH	67 (67)	16	1670 (1670)	685	1	5.5	MIXED	MIXED	
Stefan	2004	Romania	1095.75	CH	55 (55)		61 (61)				D&C		
Hyams	2004	Israel	30	CH	137 (137)	53	1364 (1364)	605	3	3.2	D&C	ACRYLIC	MIOSIS
Akinci	2007	Turkey	1	CH	800 (479)	300	1600 (1512)	853		3.2	MIXED	MIXED	NO
Mönestam	2009	Sweden	3650	CH	324 (324)		486 (486)			3.2		ACRYLIC	MIOSIS
Sarda	2010	France	180	CH	52 (39)	24	52 (42)	27		2.8	D&C	MIXED	MIOSIS
Ostern	2012	Norway	2374.125	CH	44 (44)	12	82 (82)	23				ACRYLIC	NO
Dab-Kloda	2012	Sweden	7670.25	CC	110 (110)		136 (136)			2.75	D&C	MIXED	MIOSIS
Aigbe	2014	Morocco	180	CH	75 (62)	40	75 (68)	38		5.2	STOP	PMMA	
Dwivedi	2014	Aruba	1	CH	34 (34)	27	34 (34)	18	1				

Time = Maximum follow-up time in days, PEX = pseudoexfoliation, P = patient, CH = cohort or hybrid, CC = case-control, Hook = Use of retractor and segments, D&C = Divide and conquer, STOP = Stop and Chop, MIXED = Mixed techniques, IOL = intraocular lens, Acrylic = acrylic lens, PMMA = Poly(methyl methacrylate).

et al. 2015). All the studies were cohort studies, but one of them (Dabrowska-Kloda et al. 2015) included a nested case-control study. In another study (Ostern et al. 2014b), decentration (based on the criterion of ≥ 0.5 mm) rather than dislocation was used to define cases. The main characteristics of each study are presented in Table 1.

Results of meta-analysis

Assessment of heterogeneity between the 14 studies revealed a p value of 0.508, ($p > 0.1$), with an I^2 of 0.0, and a fixed-effects model was therefore chosen to calculate ORs.

The overall OR for IOL dislocation was 6.02 (95% CI: 3.70; 9.79), with a $p < 0.0001$ (Figure 2). On stratifying the data by time of occurrence, that is early versus late IOL dislocation, the results was similar (OR = 5.26; 95% CI: 1.05; 26.32 versus OR = 6.02; 95% CI: 3.67; 10.17), but the CIs were wider due to the smaller sample size for early IOL dislocation (Figure 2).

We also performed subgroup analyses by language, study quality, country of origin and year of publication (Table 2). All the ORs were higher than one, although the smaller sample

Table 2. Odds ratios for intraocular lens dislocation based on sensitivity analyses.

Subgroup	No. studies	No. eyes with/without PEX	OR	95% CI	% weight	I^2	Subgroup p value
Year							
1st quartile	3	252/2050	1.48	-24.10, 27.05	0.57	0.0	0.972
2nd quartile	4	556/3522	1.94	-22.96, 26.83	0.60	0.0	0.999
3rd quartile	3	842/2040	3.24	-14.18, 20.67	1.23	0.0	0.964
4th quartile	4	250/313	1.69	-0.27, 3.64	97.60	61.1	0.052
Language							
English	10	1707/6591	1.72	-0.23, 3.66	98.39	0.0	0.550
Not English	4	193/1334	1.14	-14.10, 16.37	1.61	0.0	0.997
Country							
Not USA	12	1536/5828	5.94	3.62, 9.74	96.17	6.0	0.387
USA	2	364/2097	8.68	0.73, 103.98	3.83	0.0	0.500
Quality							
1st quartile	2	92/1234	1.47	-26.76, 29.69	0.47	0.0	0.817
2nd quartile	4	363/2627	1.11	-16.74, 18.96	1.17	0.0	1
3rd quartile	4	670/2930	1.16	-16.16, 18.48	1.24	0.0	1
4th quartile	4	775/1134	1.72	-0.24, 3.68	97.12	61.7	0.05

PEX = pseudoexfoliation, CI = confidence intervals.

sizes again resulted in wider CIs, and consequently, a loss of power in all cases, making it impossible to draw inferences. The relatively uniform results for study quality are noteworthy, and we observed no significant increase in the ORs for IOL dislocation throughout the different quartiles analysed (1.47, first quartile; 1.11, second

quartile; 1.16, third quartile; and 1.72, fourth quartile). There was also a notable absence of effect detected for time, that is we did not observe a tendency towards a reduction in IOL dislocation in patients with pseudoexfoliation syndrome over the years analysed; the odds of IOL dislocation was highest in the third quartile (OR = 3.24) and lowest in the first quartile (OR = 1.48). Again, however, the significance of these findings is limited due to the small number of cases in each subgroup.

The funnel plot showed little asymmetry (Egger test result, $p = 0.000$) (Figure 3), although it should be noted that this method is not ideal for assessing publication bias in cases with few studies.

The sensitivity analyses performed to assess the influence of individual studies on the ORs showed that just one study significantly altered results when excluded. This was the study by Dabrowska-Kloda et al. (2015), which, when removed, led to a change of over 10% in the OR (OR_W = -52.3). The overall OR fell to 2.56 (95% CI: 1.02; 6.39), but the effect remained significant.

The meta-regression analysis showed that the model with the greatest explanatory power included study year and use of hooks or retractors, with a non-significant probability of 0.2985 ($p > 0.01$) using the Wald test and the Knapp-Hartung variance estimator (Table 3). The models, however,

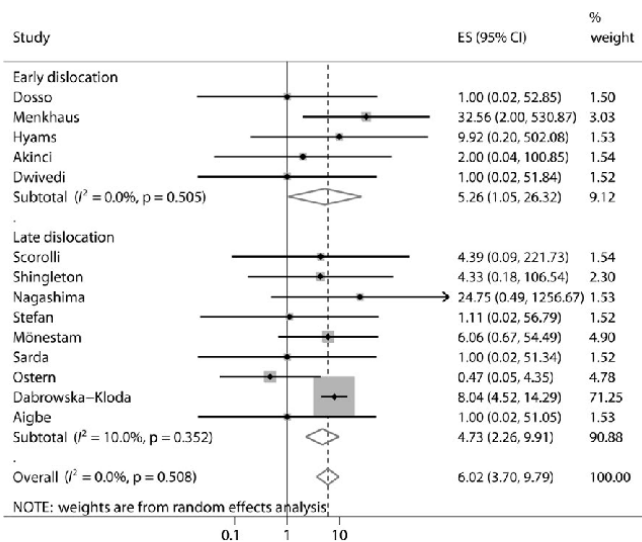


Fig. 2. Forest plot showing inverse-variance weighted random-effects meta-analysis of the effect of pseudoexfoliation on ORs of lens luxation. The results of the studies included in the analysis are shown as squares centred on the point estimate of the result of each study. The horizontal line shows the 95% CI. The diamond at the bottom of the plot represents the overall estimate of the meta-analysis and the CI.

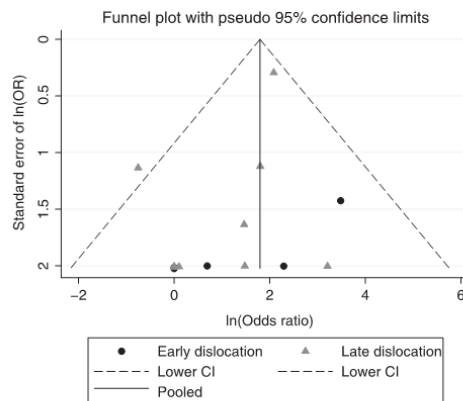


Fig. 3. Funnel plot of studies included in the meta-analysis. The axis represents the standard error of ln(OR), and the horizontal axis represents the ln(OR). The articles are separated by time to intraocular lens decentration.

Table 3. Best-fitting meta-regression model.

NLogOR	Coef.	SE	t	p > t	95% Confidence interval	
Year	-0.187	0.123	-1.52	0.188	-0.503	0.129
Hook	1.454	1.159	1.25	0.265	-1.526	4.434
_cons	375.467	246.488	1.52	0.188	-258.152	1009.086

NLogOR = Napierian logarithm of OR, Year = year of publication, Hook = use of hooks or retractors.

Number of observations = 8; Number of variables = 2.

Between-study heterogeneity → $\tau^2 = 0$; $I^2 = 0.00\%$.

Joint test for all covariables → Model $F(2,5) = 1.55$ Probability > $F = 0.2985$.

contained few variables due to the few studies analysed.

Discussion

To our knowledge, this is the first meta-analysis to analyse the risk of IOL dislocation in patients with pseudoexfoliation syndrome during or after phacoemulsification cataract surgery and furthermore to assess the influence of factors related to surgical technique. Our finding of an OR of 6.02 (95% CI: 3.70; 9.79) corroborates the results of large studies that have suggested that patients with pseudoexfoliation are very prone to IOL dislocation (Gross et al. 2004; Lorente et al. 2010; Dabrowska-Kloda et al. 2015). It is unfortunately difficult to compare results between the larger studies conducted in this area, as they typically lack a control group, involve multiple centres and feature a mix of surgeons and procedures. In relation to our second objective, we found that the odds of IOL dislocation in patients with

pseudoexfoliation was slightly increased by the use of hooks or retractors, although this is probably a result of selection bias, as these and similar devices are typically used in more complicated cases. We also observed a mild effect for time on overall risk, suggesting that progressive improvements in techniques and reduction of incision sizes have reduced the risk of IOL dislocation. Given the low power of our study, however, the validity of these findings may be somewhat questionable.

This meta-analysis has certain limitations, including the relatively few studies identified in our search, and, logically, the fact that our findings are influenced by the quality of these studies. Mean quality scores, however, were high for most studies, despite the fact that they were virtually all cohort studies, which are more prone to bias than clinical trials. Mean sample size was very low, with fewer than 200 patients analysed in most studies. Mean follow-up time was also

relatively short (<1 year in most studies), and this would logically limit the number of IOL dislocations detected, as this complication can take, on average, over 5 years to occur (Lorente et al. 2010).

Another limitation is the enormous variation in phacoemulsification procedures, with differences observed for probes (pumps, tips, incision sizes, etc.), nuclear fragmentation techniques, anaesthesia and use of hooks and retractors. Furthermore, much of this information was not reported. We attempted to control for this variability by performing subgroup analyses (technique, incision size, use of hooks or retractors) and observed similar results in comparison with overall risk. We also observed high heterogeneity within studies as many studies, particularly the larger ones, spanned several years, and therefore analysed procedures performed using different techniques and surgeons. The results of these procedures, however, were reported together, diluting any possible effect for surgical technique. To control for this, we stratified smaller and single-centre series by year, but found that the results were similar.

Conclusions

Our findings show that patients with pseudoexfoliation syndrome have a high risk of late IOL dislocation after phacoemulsification cataract surgery. We also found that this risk could be related to larger incision sizes and the use of hooks or retractors. However, given the limitations of our meta-analysis, further studies are needed to evaluate the long-term effect of these variables.

References

Aigbe N, Madzou M, Fiqhi A et al. (2014): [Pseudoexfoliation syndrome and phacoemulsification: a comparative study with a control population]. *J Fr Ophtalmol* **37**: e91–e95.

Akinci A, Batman C & Zilelioglu O (2008): Phacoemulsification in pseudoexfoliation syndrome. *Ophthalmologica* **222**: 112–116.

Begg CB & Mazumdar M (1994): Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. *Biometrics* **50**: 1088–1101.

Dabrowska-Kloda K, Kloda T, Boudiaf S, Jakobsson G & Stenevi U (2015): Incidence and risk factors of late in-the-bag intraocular lens dislocation: evaluation of 140 eyes

- between 1992 and 2012. *J Cataract Refract Surg* **41**: 1376–1382.
- Deeks JJ, Higgins JPT & Altman DG (2011): Chapter 9: Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT & Green S (eds). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available at: <http://handbook.cochrane.org>. (Accessed 3 Feb 2016).
- Dosso AA, Bonvin ER & Leuenberger PM (1997): Exfoliation syndrome and phacoemulsification. *J Cataract Refract Surg* **23**: 122–125.
- Dwivedi NR, Dubey AK & Shankar PR (2014): Intraoperative and immediate postoperative outcomes of cataract surgery using phacoemulsification in eyes with and without pseudoexfoliation syndrome. *J Clin Diagn Res JCDR* **8**: 1–5.
- Eden J, Levit L, Berg A & Morton S (eds.) (2011): *Finding what works in health care: standards for systematic reviews*. Washington, DC: National Academies Press (US).
- von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC & Vandenbroucke JP (2014): The Strengthening of Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: guidelines for reporting observational studies. *Int J Surg Lond Engl* **12**: 1495–1499.
- Gross JG, Kokame GT & Weinberg DV (2004): In-the-bag intraocular lens dislocation. *Am J Ophthalmol* **137**: 630–635.
- Higgins JPT & Thompson SG (2002): Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med* **21**: 1539–1558.
- Higgins JPT, Altman DG & Sterne JA (2011): Chapter 7: Selecting studies and collecting data. In: Higgins JPT & Green S (eds). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available at: <http://handbook.cochrane.org>. (Accessed 3 Feb 2016).
- Hyams M, Mathalone N, Herskovitz M, Hod Y, Israeli D & Geyer O (2005): Intraoperative complications of phacoemulsification in eyes with and without pseudoexfoliation. *J Cataract Refract Surg* **31**: 1002–1005.
- Lorente R, de Rojas V, Vazquez de Parga P, Moreno C, Landaluce ML, Dominguez R & Lorente B (2010): Management of late spontaneous in-the-bag intraocular lens dislocation: retrospective analysis of 45 cases. *J Cataract Refract Surg* **36**: 1270–1282.
- Menkhaus S, Motschmann M, Kuchenbecker J & Behrens-Baumann W (2000): [Pseudoexfoliation (PEX) syndrome and intraoperative complications in cataract surgery]. *Klin Monatsbl Augenheilkd* **216**: 388–392.
- Monestam EI (2009): Incidence of dislocation of intraocular lenses and pseudophakodonesis 10 years after cataract surgery. *Ophthalmology* **116**: 2315–2320.
- Nagashima RJ (2004): Decreased incidence of capsule complications and vitreous loss during phacoemulsification in eyes with pseudoexfoliation syndrome. *J Cataract Refract Surg* **30**: 127–131.
- Newell FW (1992): *Ophthalmology: Principles and concepts* (7th edn). St. Louis, MO: Mosby-Year Book.
- Ostern AE, Sandvik GF & Drolsum L (2014a): Late in-the-bag intraocular lens dislocation in eyes with pseudoexfoliation syndrome. *Acta Ophthalmol (Copenh)* **92**: 184–191.
- Ostern AE, Sandvik GF & Drolsum L (2014b): Positioning of the posterior intraocular lens in the longer term following cataract surgery in eyes with and without pseudoexfoliation syndrome. *Acta Ophthalmol (Copenh)* **92**: 253–258.
- Sarda V, Rohart C, Fajnkuchen F, Nghiem Buffet S, Strehlo M & Chaîne G (2010): [Pseudoexfoliation syndrome and phacoemulsification: comparative study with a control population]. *J Fr Ophthalmol* **33**: 319–326.
- Scorolli L, Scorolli L, Campos EC, Bassein L & Meduri RA (1998): Pseudoexfoliation syndrome: a cohort study on intraoperative complications in cataract surgery. *Ophthalmologica* **212**: 278–280.
- Shingleton BJ, Heltzer J & O'Donoghue MW (2003): Outcomes of phacoemulsification in patients with and without pseudoexfoliation syndrome. *J Cataract Refract Surg* **29**: 1080–1086.
- Shingleton BJ, Crandall AS & Ahmed IJK (2009): Pseudoexfoliation and the cataract surgeon: preoperative, intraoperative, and postoperative issues related to intraocular pressure, cataract, and intraocular lenses. *J Cataract Refract Surg* **35**: 1101–1120.
- Stefan C, Nenciu A, Neacsu A, Ilie G & Dachin L (2004): [Phacoemulsification and pseudoexfoliative syndrome]. *Oftalmol Buchar Rom* **1990**: 44–50.

Received on June 18th, 2016.
Accepted on July 26th, 2016.

Correspondence:

Pedro Vazquez-Ferreiro, MD
Hospital Virxe da Xunqueira
Cee 15270, A Coruña
Spain
Tel: + 34 981706010
Fax: + 34 981706186
Email: cefotaxima@gmail.com

All the research work was financed by our own funds.

Artículo: Intraocular lens dislocation in pseudoexfoliation: a systematic review and meta-analysis.

REVIEW/UPDATE

Intraoperative complications of phacoemulsification in pseudoexfoliation: Metaanalysis



Pedro Vazquez-Ferreiro, MD, Francisco J. Carrera-Hueso, PhD, Jaime E. Poquet Jornet, PhD, Narjis Fikri-Benbrahim, PhD, Marta Diaz-Rey, MD, Rafael Sanjuan-Cerveró, MD

This review analyzed the effect of pseudoexfoliation (PXF) syndrome on the risk for surgical complications during phacoemulsification. Peer-reviewed literature in Medline, Embase, Lilacs, Web of Science, and Cochrane databases was systematically searched, along with gray literature in the Teseo and National Institutes of Health clinical trials database. Clinical trial, cohort, case-control, and cross-sectional studies comparing phacoemulsification complications in patients with and without PXF were identified, and 22 of 30 studies were selected for analysis. Odds ratios (ORs) for posterior capsule rupture or zonular dialysis were calculated and pooled using random-effects models. A random-effects meta-regression model was also generated. Using the random-effects model, the pooled OR was 2.1363 (95% confidence interval, 1.5394-2.9648), which corresponds to a risk of more than 10%. No significant changes to this risk were observed in the cumulative or stratified analyses. Although advances in surgical technique have been made, PXF syndrome continues to be a risk factor in phacoemulsification.

Financial Disclosure: No author has a financial or proprietary interest in any material or method mentioned.

J Cataract Refract Surg 2016; 42:1666–1675 © 2016 ASCRS and ESCRS

Pseudoexfoliation (PXF) is an age-related condition characterized by the deposition of fibrillar material in various anatomic locations.¹ In the eye, the material typically accumulates in structures of the anterior segment, including the endothelium, pupillary margin, ciliary processes, and zonular fibers. Pseudoexfoliation syndrome occurs worldwide and is relatively common, with a prevalence of over 20% in some populations.²

Submitted: February 6, 2016.
Final revision submitted: April 23, 2016.
Accepted: April 27, 2016.

From the Ophthalmology Department (Vazquez-Ferreiro, Diaz-Rey), Hospital Virxen da Xunqueira (Diaz-Rey), Cee, A Coruña, the Pharmacy Service (Carrera-Hueso), Hospital Dr Moliner, Porta Coeli, Valencia, the Pharmacy Service (Poquet Jornet) and Orthopedics and Traumatology Surgery (Sanjuan-Cerveró), Hospital de Dénia Marina Salud, Alicante, and the Academic Center in Pharmaceutical Care (Fikri-Benbrahim), University of Granada, Granada, Spain.

Corresponding author: Pedro Vazquez-Ferreiro, MD, Alcalde Pepe Sánchez 7, Cee 15270 Coruña, Spain. E-mail: cefotaxima@gmail.com.

Pseudoexfoliation has been identified as a major risk factor for complications in cataract surgery. Patients with this syndrome tend to have poor response to pharmacological dilation, zonular weakness affecting varying depths of the anterior chambers, zonular dialysis, and even luxation or decentration of the nucleus or intraocular lens (IOL).³ However, the techniques and instruments used in cataract surgery have improved over the years,⁴ and several recent publications have reported a similar risk for surgical complications in patients with and without PXF. If this were confirmed, it would be possible to redesign surgical protocols, thereby cutting costs without increasing complications.

Unfortunately, the studies conducted to date have generally been small and have primarily consisted of either case-control studies, which due to their design have a greater risk for bias, or long-term cohort studies, which in many cases have analyzed a variety of procedures and methods (eg, incision sizes and fragmentation techniques) in the same cohort. To our knowledge, no systematic reviews have examined the complications associated with PXF in cataract surgery. We performed a systematic review and metaanalysis

comparing the risk for phacoemulsification complications in patients with and without PXF syndrome.

LITERATURE REVIEW

Data Sources and Searches

The standards recommended by the Institute of Medicine for conducting systematic reviews of comparative effectiveness were followed.⁵ The Medline, Embase, Cochrane Library, LILACS, and Web of Science databases were searched for articles published between January 1, 1980, and September 1, 2015. At the time of writing, the searches had been updated to September 30, 2015. Two reviewers (P.V.F., R.S.C.) performed the searches and another 2 (N.F.B., J.E.P.J.) reviewed the articles retrieved. Reference lists of reviews and clinical trials were scanned for relevant citations that the searches might have missed. The gray literature in the U.S. National Institutes of Health clinical trials database and the Spanish Ministry of Education's doctoral dissertation database, Teseo, were also searched.

The search criteria in all the databases were "exfoliation syndrome" (MeSH) and "phacoemulsification" (MeSH), "cataract/surgery" (MeSH) and "exfoliation syndrome" (MeSH), "cataract" (MeSH) and "exfoliation syndrome" (MeSH), and "pseudoexfoliation phacoemulsification."

Study Selection

The review included all studies (cohort, case-control, and cross-sectional) that compared phacoemulsification cataract surgery in patients with and without PXF syndrome, which was identified using Newell's⁶ classical definition: "the deposition of flaky, translucent fibrillar material most conspicuous on the anterior lens capsule and pupillary margin but also in both surfaces of the iris, the zonules, trabecular meshwork, ciliary body, corneal endothelium, and orbital blood vessels." Each article had to include at least 1 of the following complications among its primary outcomes: posterior capsule rupture, zonulysis, vitreous loss, lens luxation, and luxation of the nucleus or nuclear fragments. Articles were selected if they included sufficient data to calculate odds ratios (ORs) and confidence intervals (CIs). Where possible, the authors of the articles were contacted to request missing data.⁷ When more than 1 study described the same cohort, the most recent study was selected. To minimize potential bias, no restrictions were placed on sample size or language. The final list of articles included texts in English, French, Rumanian, Portuguese, German, and Spanish.

Two investigators (P.V.F., M.D.R.) independently reviewed each title and abstract. Studies marked for possible inclusion by either reviewer underwent dual independent full-text review. When the reviewers

disagreed, conflicts were resolved by consensus between P.V.F., M.D.R., and a third reviewer (F.J.C.H.).

Data Extraction and Risk for Bias Assessment

A structured form was used to extract the relevant data from each of the articles. All information was extracted independently by 2 reviewers (P.V.F., F.J.C.H.). The form contained the following items: name of study, acceptance date, country in which the study was conducted, study design, type of cataract, ORs for posterior capsule rupture, zonulysis, vitreous loss, and lens or nuclear luxation, sample size, and adjustment variables (eg, study quality, surgical technique, incision size, type of anesthesia, use of hooks or retractors, study population, type of IOL).

Quality was assessed using the STROBE scale⁸ because the review included different types of studies. The studies were scored independently by 2 reviewers (P.V.F., F.J.C.H.) and the results were averaged. Discrepancies were discussed and any disagreements were resolved between P.V.F., F.J.C.H., and a third reviewer (M.D.R.). Studies with a score of 15 or more (out of a total of 22) were considered to be of high quality.

Data Synthesis and Analysis

To combine the outcomes of the studies, ORs and standard errors were calculated for each study and continuity corrections were applied to those with zero events in 1 of the study arms. The 2 main groups of complications evaluated were (1) posterior capsule rupture with or without associated vitreous loss as capsule rupture is the most common intraoperative complication⁹ and is widely accepted as a marker of surgical quality, and (2) posterior capsule loss or zonular dialysis with or without associated vitreous loss (expressed as the sum of both complications without considering the presence of vitreous loss). Vitreous loss was excluded to prevent over-representation of complications as not all studies specified whether vitreous loss was included in posterior capsule rupture or zonular dialysis.

In the initial analysis, the pooled outcomes of all studies (cohort, cross-sectional, and case control) were analyzed on the assumption that ORs are a good estimate of relative risk. Study-specific ORs were combined or separated using the inverse-variance fixed-effects or random-effects models, with the most conservative model applied in each case.¹⁰ Heterogeneity between studies was investigated using the I^2 statistic,¹¹ and an I^2 of over 50% was considered to indicate high heterogeneity.¹² Potential sources of heterogeneity were investigated by analyzing subgroups defined by patient population (eg, United States versus non-U.S. studies), ethnic origin, language, phacoemulsification technique, predominant type of IOL, type of anesthesia, and use of

hooks and retractors in miotic pupils. Sensitivity analyses, with the exclusion of each study separately, were performed to determine the effect of outliers. Finally, random-effects meta-regression was used to investigate the effects of study year, surgical technique, incision size, and use of hooks and retractors.

Analyses were conducted using the mar, metan, metacum, metafunnel, and metareg features in Stata (version 12.1, Statacorp LP). Statistical significance was assumed when 95% CIs of pooled results did not cross 1. When appropriate¹³ (eg, ≥ 10 studies in a metaanalysis), publication bias was assessed by visually examining funnel plots and using the Begg and Mazumdar test.¹⁴ None of the funnel plots or statistical tests indicated concern for publication bias. When quantitative synthesis was not appropriate (eg, insufficient number of similar studies), the data were synthesized qualitatively.

RESULTS

The initial search of published and gray literature databases retrieved 3219 articles (Figure 1), 33 of which were selected for full-text review following screening of the abstracts. Eleven of the texts were excluded because data for the calculation of ORs and CIs were insufficient. Of the remaining 22 articles, 1^A was

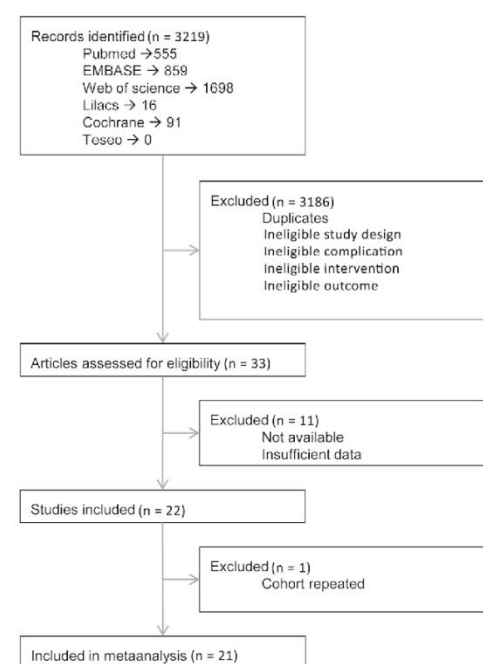


Figure 1. Flowchart of the selection process.

excluded because it described the same cohort (with fewer cases) as a later study. Our analysis therefore included 21 articles corresponding to 21 studies (Table 1)^{15–35}; there were 2 case-control studies,^{25,28} 17 cohort or hybrid studies,^{15–24,26,29,30,32–35} and 2 cross-sectional studies.^{27,31} Twelve studies had been conducted in Europe,^{15–18,22,24–28,30,31} 3 in North or Central America,^{20,21,35} 5 in Asia,^{19,23,29,32,33} and 1 in Africa.³⁴

Seventeen studies contained data on posterior capsule rupture (with or without associated vitreous loss),^{15–18,20–24,26,27,30–35} 15 contained data on zonular dialysis,^{15–18,20–24,26,30–32,34,35} 13 contained sufficient data to calculate vitreous loss,^{15–18,20–24,26,29,30,32} and 4 contained sufficient data to calculate nuclear luxation (Table 2).^{17,18,25,31} Sixteen studies contained data that allowed us to calculate the sum of posterior capsule rupture or zonular dialysis complications; the calculation included 3 additional studies, 1 that included information on posterior capsule rupture³³ and 2 that included information on posterior capsule rupture or vitreous loss, with no specific mention of zonular dialysis.^{27,29} It was therefore assumed that the corresponding ORs provided a good estimate of the pooled effect. In brief, 20 studies were included in the analysis and 1 (Shastri and Vasavada¹⁹) was excluded because of zero events in both arms.

The dependent variable in the random-effects meta-regression was posterior capsule rupture or zonular dialysis, and the independent variables were study year, surgical technique, incision size, use of retractors and hooks, and publication language. Because of the relatively small number of studies, the models were limited to a maximum of 3 variables. The model with the best fit (R^2 , 94.14%; I^2 , 8.00%) was the one that included study year only (b, -0.0757 ; SE, 0.02; 95% CI, -0.1226 to -0.0289). The rest of the variables showed no significant effect.

Posterior Capsule Rupture or Zonular Dialysis With or Without Vitreous Loss

Comparing the ORs for the studies that analyzed complications occurring in phacoemulsification surgery in patients with and without PXF, an OR of 2.5 (95% CI, 1.61–3.89) was obtained under the random-effects model (Q statistic, 68.33; $P < .0001$). This increase in OR and CI above the expected level was attributed to the results of the cross-sectional study,³¹ and considering its influence and quality values, it was agreed to consider it an outlier and exclude it from the analysis. The overall OR for complications under the random-effects model (Q statistic, 35.31; $P = .0057$) for the remaining 18 studies (Table 3) was 2.1363 (95% CI, 1.54–2.96), which corresponded to an increase in risk of more than 10% (Figure 2).

Table 1. Study characteristics.

Study*	Year	Country	Complication	Type	PXF		No PXF		Characteristics of Surgery			
					Eyes (P), M	Eyes (P), M	Number	Size				
								Number	Technique	IOL	Hook	
Dosso ¹⁵	1996	Switzerland	PCR, VL	CH	20 (20), 6	20 (20), 8	1	4.0	—	PMMA	—	
Scorolli ¹⁶	1997	Italy	PCR, ZD, VL	CH	195 (195), —	857 (857), —	—	3.2–5.5	—	PMMA	No	
Drolsum ¹⁷	1998	Norway	PCR, ZD, VL, OT	CH	164 (164), 56	916 (916), 369	2	5.0	D&C	PMMA	Miosis	
Menkhaus ¹⁸	2000	Germany	PCR, ZD, VL, OT	CH	37 (37), 5	1173 (1173), 393	—	6.2	D&C	PMMA	—	
Shastri ¹⁹	2001	India	PCR, ZD, VL, OT	CH	45 (45), 26	45 (45), 21	1	3.5	D&C	PMMA	—	
Shingleton ²⁰	2002	USA	PCR, ZD, VL, OT	CH	297 (297), 110	427 (427), 165	—	3.0	STOP	Acrylic	—	
Nagashima ²¹	2003	USA	PCR, ZD, VL	CH	67 (67), 16	1670 (1670), 685	1	5.5	Mixed	Mixed	—	
Stefan ²²	2004	Romania	PCR, ZD, VL, OT	CH	55 (55), —	61 (61), —	—	—	D&C	—	—	
Hyams ²³	2004	Israel	PCR, ZD, VL, OT	CH	137 (137), 53	1364 (1364), 605	3	3.2	D&C	Acrylic	Miosis	
Akinci ²⁴	2007	Turkey	PCR, ZD, VL, OT	CH	800 (479), 300	1600 (1512), 853	—	3.2	Mixed	Mixed	No	
Mahmood ²⁵	2007	UK	NL	CH	41 —, —	1091 —, —	—	—	—	—	—	
Strehö ²⁶	2007	France	PCR, ZD, VL	CH	37 (34), 19	37 (37), 22	4	3.0	D&C	Mixed	Miosis	
Narendran ²⁷	2007	UK	PCR, VL	CS	—	—	—	—	—	—	—	
Atzén ²⁸	2009	Sweden	PCR, ZD, VL	CC	127 (127), —	347 (347), —	—	—	—	—	—	
Zare ²⁹	2009	Iran	VL	CH	87 —, —	680 —, —	—	2.8–3.5	D&C	Acrylic	—	
Sarda ³⁰	2010	France	PCR, ZD, VL, OT	CH	52 (39), 24	52 (42), 27	—	2.8	D&C	Mixed	Miosis	
Romero-Aroca ³¹	2010	Spain	PCR, ZD, OT	CS	143 (143), —	655 (655), —	3	—	—	—	Miosis	
Sufi ³²	2012	India	PCR, ZD, VL, OT	CH	200 (200), 136	200 (200), 102	3	—	—	PMMA	Miosis	
Thanigasalam ³³	2014	Malaysia	PCR	CH	—	—	—	2.75	D&C	—	—	
Aigbe ³⁴	2014	Morocco	PCR, ZD, VL, OT	CH	75 (62), 40	75 (58), 38	—	2.75	D&C	Mixed	Miosis	
Dwivedi ³⁵	2014	Aruba	PCR, ZD, VL, OT	CH	34 (34), 27	334 (34), 18	1	5.2	STOP	PMMA	—	

CC = case control; CH = cohort or hybrid; CS = cross-sectional; D&C = divide and conquer; Hook = use of retractor and segments; M = male patients; Miosis = only on miosis; Mixed = mixed techniques; NL = nuclear luxation; Number = number of surgeons; OT = other; P = patients; PCR = posterior capsule rupture; PMMA = poly(methyl methacrylate); PXF = pseudoexfoliation; Size = incision size; STOP = stop and chop; VL = vitreous loss; ZD = zonular dialysis

*First author

When the analysis was limited to study year divided into quartiles (Table 4), all the quartiles except the second one (which showed a nonsignificant effect) confirmed the tendency toward an increased likelihood of complications, with the following ORs and 95% CIs: 3.44 (1.97 to 6.01) for the first quartile, 1.92 (0.70 to 5.29) for the second quartile, 1.65 (1.05 to 2.60) for the third quartile, and 2.45 (1.22 to 2.60) for the fourth quartile. The results were similar for the analysis by language (English versus other); it is noteworthy that studies published in languages other than English (Table 1) had a low quality value (I^2 , 0.0%). When the results were stratified by study design, the case-control and cross-sectional studies showed a slightly lower OR than the cohort and hybrid studies (2.01; 95% CI, 4.23-0.95 versus 2.17; 95% CI, 1.46-3.23, respectively). This observation can be explained by the small sample size and greater risk for bias in the case-control studies.

When the results were analyzed by quality (Table 4), lower-quality studies showed an OR of 2.49 (95% CI, 0.99-6.23) while higher-quality studies showed an OR of 4.48 (95% CI, 1.31-15.34). In other words, the odds of posterior capsule rupture or zonular dialysis

with or without vitreous loss was almost twice as high when higher-quality studies were analyzed. However, the small number of eyes analyzed in these studies limits the conclusions that can be drawn.

Although funnel plots are not ideal for assessing publication bias in analyses comprising few studies such as ours, the plot (Figure 3, A) showed little asymmetry ($P = .002$, Egger test).

Posterior Capsule Rupture With or Without Vitreous Loss

Comparing patients with and without pseudoexfoliation, the OR for posterior capsule rupture with or without vitreous loss under the random-effects model was 2.33 (95% CI, 1.26-4.34) (Table 3). This increase in OR and CI was also observed when the studies were stratified by study year, quality, country of origin, and language and was independent of other variables.

The funnel plot (Figure 3, B) suggests slight asymmetry, which seems to be attributable to 1 cross-sectional study,³¹ probably due to the greater risk for bias associated with these studies. In this case, however, it was decided to retain the study as its influence on

Table 2. Odds ratios for various complications.

Study*	OR (95% CI)			
	Posterior Capsule Rupture	Zonular Dialysis	Vitreous Loss	Nuclear Luxation
Dosso ¹⁵	1 (0.12, 7.89)	1 (0.02, 52.85) [†]	3.15 (0.12, 82.16) [†]	—
Scorolli ¹⁶	6.23 (3.30, 11.80)	3.46 (1.81, 6.62)	7.29 (3.11, 17.10)	—
Drolsum ¹⁷	2.51 (1.02, 6.19)	4.77 (1.44, 15.81)	2.03 (0.72, 5.70)	5.61 (0.35, 90.20)
Menkhaus ¹⁸	1.10 (0.15, 8.27)	3.23 (0.40, 25.92)	2.52 (0.58, 11.04)	32.56 (2.00, 530.87)
Shastri ¹⁹	—	—	—	—
Shingleton ²⁰	4.33 (0.18, 106.54) [†]	31.23 (1.82, 534.98) [†]	22.07 (1.26, 387.99) [†]	—
Nagashima ²¹	0.53 (0.07, 3.94)	4.94 (0.24, 103.98)	0.63 (0.09, 4.68)	—
Stefan ²²	1.74 (0.47, 6.54)	3.46 (0.35, 34.30)	2.31 (0.41, 13.16)	—
Hyams ²³	1 (0.35, 2.83)	2.70 (0.89, 8.27)	0.73 (0.17, 3.12)	—
Akinci ²⁴	1.11 (0.51, 2.42)	1.34 (0.38, 4.74)	1.13 (0.50, 2.56)	—
Mahmood ²⁵	—	—	—	4.33 (1.90, 9.85)
Streho ²⁶	0.32 (0.01, 8.23) [†]	3.08 (0.12, 78.14) [†]	0.32 (0.01, 8.23) [†]	—
Narendran ²⁷	2.92 (2.02, 4.22)	—	—	—
Artzén ²⁸	—	—	—	—
Zare ²⁹	—	—	1.39 (0.66, 2.94) [†]	—
Sarda ³⁰	3.06 (0.12, 76.82) [†]	3.06 (0.12, 76.82) [†]	3.06 (0.12, 76.82) [†]	—
Romero-Aroca ³¹	35.52 (17.90, 70.49)	106.31 (52.25, 216.27)	—	49.17 (6.24, 387.38)
Sufi ³²	0.87 (0.31, 2.45)	15.54 (0.88, 273.99) [†]	2.01 (0.12, 76.82)	—
Thanigasalam ³³	3.08 (0.69, 13.80)	—	—	—
Aigbe ³⁴	5.14 (0.24, 108.81) [†]	3.04 (0.12, 75.83) [†]	—	—
Dwivedi ³⁵	3.09 (0.12, 78.55) [†]	3.09 (0.12, 78.55) [†]	—	—
F				
OR (95% CI)	3.24 (2.58, 4.08)	8.27 (5.78, 11.87)	2.19 (1.45, 3.30)	6.70 (3.29, 13.66)
P val Q, I ²	.0000, 75.75	.0000, 73.13	.4004, 4.59	.9202, .0000
R				
OR (95% CI)	2.33 (1.26, 4.34)	5.55 (2.07, 14.90)	2.16 (1.39, 3.37)	—
P val Q, I ²	.8721, .0000	.9965, .0000	.5523, .0000	—

CI = confidence interval; F = fixed-effects model; OR = odds ratio; P val Q = P value for Q test; R = random-effects model
^{*}First author
[†]Computed with a constant continuity correction (k = 0.5) for studies with zero events.
[‡]Excluded (zero events in both arms)

the overall OR was lower than in the previous case. The Egger test result was $P = .03$.

DISCUSSION

This review examined the risk for complications during phacoemulsification surgery in patients with and without PXF syndrome. Intraoperative complications were varied and included posterior capsule rupture, zonular dialysis, and nuclear and lens luxation. Peaks in intraocular pressure can also develop in the immediate postoperative period. Based on the findings of previous studies, the incidence of intraoperative complications appears to be greater in eyes with PXF syndrome due to the deposition of PXF material on the zonular fibers, resulting in greater capsule instability. Delayed complications, such as lens subluxation or luxation, can also occur.³⁶

The increased odds of posterior capsule rupture with or without vitreous loss (OR, 2.33; 95% CI, 1.26-4.34) are consistent with reports by large multicenter studies.

Narendran et al.,²⁷ for instance, reported an OR of 2.92 (95% CI, 2.02-4.22) in a study of 55 567 operations, while Thanigasalam et al.³³ reported an OR of 3.08 (95% CI, 0.69-13.80) in a series of 2544 cases. We also observed increased odds of nuclear luxation (OR, 6.07; 95% CI, 3.29-13.66), and the OR was higher than that of 4.33 (95% CI, 1.90-9.85) reported by Mahmood et al.²⁵ in the largest study performed to date of nuclear fragmentation during phacoemulsification surgery (1132 cases). The higher odds detected in our series can be explained by the weight contributed by 1 of the studies, a cross-sectional study by Romero-Aroca et al.,³¹ which reported an OR of 35.52 (95% CI, 17.90-70.49). Similarly high rates were reported for other complications. The OR for zonal dialysis, for instance, was 106.31 (95% CI, 52.25-216.27) compared with 5.55 (95% CI, 2.07-14.09) in our study. After detecting these discrepancies, we decided to exclude this cross-sectional study from our analysis of posterior capsule rupture or zonular dialysis (OR, 2.14; 95% CI, 1.54-2.96). We believe that

Table 3. Odds ratio for main analysis: Posterior capsule rupture or zonular dialysis with or without vitreous loss.

Study ^a	OR (95% CI)	Relative IoV Weights		IoV Random Effect-Model Estimation If Study Deleted			
		Fixed Effect (%)	Random Effect (%)	ORw (95% CI)	ORw Change (%)	I ²	P Value
Dosso ¹⁵	1 (0.13, 7.89)	0.8	2.2	2.16 (1.56, 3.00)	1.7	0.0	.6192
Scorolli ¹⁶	5.14 (3.22, 8.20)	15.4	11.4	1.89 (1.46, 2.46)	-11.3	0.0	.5789
Drolsum ¹⁷	3.21 (1.56, 6.62)	6.4	8.6	2.04 (1.45, 2.89)	-3.8	0.0	.6481
Menkhaus ¹⁸	1.66 (0.39, 7.16)	1.6	3.8	2.15 (1.54, 3.00)	1.0	0.0	.6064
Shingleton ²⁰	34.32 (2.01, 584.69)	0.4	1.2	2.07 (1.51, 2.82)	-3.0	0.0	.7592
Nagashima ²¹	0.51 (0.07, 3.77)	0.8	2.3	2.20 (1.59, 3.03)	3.4	0.0	.6760
Stefan ²²	2.19 (0.69, 7.00)	2.5	5.2	2.12 (1.51, 2.98)	-0.2	0.0	.6090
Hyams ²³	1.48 (0.69, 3.17)	5.8	8.2	2.20 (1.56, 3.09)	3.3	0.0	.6305
Akinci ²⁴	1.17 (0.60, 2.27)	7.7	9.2	2.26 (1.63, 3.15)	6.4	0.0	.6396
Strehö ²⁶	1 (0.06, 16.61)	0.4	1.2	2.15 (1.55, 2.98)	1.0	0.0	.6091
Narendran ²⁷	2.92 (2.02, 4.22)	24.9	12.5	2.03 (1.41, 2.92)	-4.2	0.0	.6872
Artzen ⁸	1.37 (0.91, 2.06)	20.2	12.0	2.27 (1.64, 3.15)	6.8	0.0	.5834
Zare ²⁹	1.39 (0.66, 2.94)	6.1	8.4	2.21 (1.57, 3.10)	4.0	0.0	.6333
Sarda ³⁰	5.20 (0.24, 110.95)	0.4	1.1	2.11 (1.52, 2.92)	-1.0	0.0	.6128
Sufi ³²	1.81 (0.74, 4.41)	4.2	7.1	2.15 (1.53, 3.03)	1.2	0.0	.6188
Thanigasalam ³³	3.08 (0.69, 13.80)	1.5	3.6	2.10 (1.50, 2.93)	-1.4	0.0	.6126
Aigbe ³⁴	7.29 (0.37, 143.61)	0.4	1.1	2.10 (1.51, 2.91)	-1.4	0.0	.6284
Dwivedi ³⁵	5.31 (0.25, 114.79) ⁱ	0.4	1.1	2.11 (1.52, 2.92)	-1.0	0.0	.6134

CI = confidence interval; IoV = inverse of variance; OR = odds ratio; ORw = weighted odds ratio
^aFirst author
ⁱComputed with a constant continuity correction (k = 0.5) for studies with zero events.

the highly discrepant results corresponding to the study by Romero-Aroca et al.³¹ can be explained by its cross-sectional design. Nonetheless, we believe that the prevalence rates reported for posterior capsule rupture and zonular dialysis in patients with PXF syndrome (37.7% and 62.23%, respectively, versus 1.52% and 1.67%, respectively, in controls) are too high to be due

to a single factor. Unfortunately, we were unable to investigate this further due to insufficient information in the study.

After the outlier study by Romero-Aroca et al.³¹ was removed, no significant differences were observed between patients with PXF and controls in the likelihood of posterior capsule rupture or zonular dialysis in the

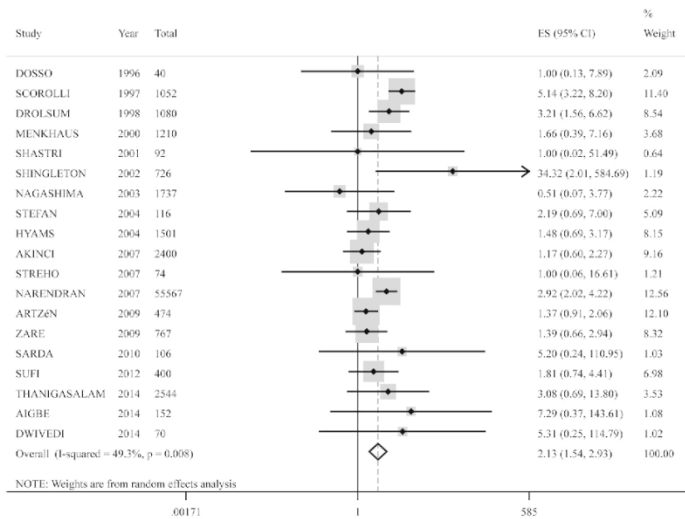


Figure 2. Forest plot showing an inverse variance-weighted random effects meta-analysis of the effect of PXF on ORs of posterior capsule rupture with or without associated vitreous loss. The results in the available studies are shown as squares centered on the point estimate of the result of each study. The horizontal line shows the 95% CI. The diamond at the bottom of the plot represents the overall estimate of the metaanalysis and the CI (CI = confidence interval; ES = odds ratio).

Table 4. Posterior capsule rupture or zonular dialysis with or without vitreous loss: Sensitivity analyses.

Parameter	Number of Studies	Eyes With/Without PXF	OR	(95% CI)	% weight	I ² (%)	Subgroup (P Value)
Year of publication							
1st quartile (96–01)	4	416/2966	3.44	(1.97, 6.01)	25.87	34.47	.206
2nd quartile (02–04)	4	557/3523	1.92	(0.70, 5.29)	16.65	50.2	.111
3rd quartile (07–09)	5	1051/2664	1.65	(1.05, 2.60)	43.35	62.2	.032
4th quartile (10–14)	5	364/364	2.45	(1.22, 2.60)	13.65	0.0	.822
Language							
English	13	2130/8117	2.12	(1.45, 3.09)	87.63	64.69	.001
Other	5	258/1400	2.19	(0.98, 4.88)	12.09	0.0	.850
Type of study							
Cohort or hybrid	16	2261/9170	2.17	(1.46, 3.23)	75.50	45.3	.026
Case-control or cross-sectional	2	127/347	2.01	(0.95, 4.23)	24.66	86.3	.007
Quality							
1st quartile	2	55/61	2.49	(0.99, 6.23)	8.62	49.3	.008
2nd quartile	3	161/1890	1.42	(0.74, 2.70)	13.21	0.0	.948
3rd quartile	8	1690/6954	2.07	(1.34, 3.21)	71.21	74.7	.000
4th quartile	5	482/612	4.48	(1.31, 15.34)	6.42	3.1	.389

CI = confidence interval; OR = odds ratio; PXF = pseudoexfoliation

analyses stratified by study design, language, and country of origin. In the quality-stratified analysis, the odds of intraoperative posterior capsule rupture or zonular dialysis were greater according to higher-quality studies (quality score of ≥ 15) (OR, 4.48; 95% CI, 1.31–15.34). Furthermore, we observed a trend toward an increase in odds with increasing quality, with the exception of studies in the bottom quartile, where the small number of samples made comparison difficult.

To identify potential sources of bias, we also compared numerous population-based factors, including age, sex, and ethnic origin, across studies. Similar results were found for age and sex. In the comparison by age, a mean age of 74.4 years (range 66 to 80 years) was observed for patients with PXF and 69.9 years (range 56.6% to 77.0%) for those without. The dispersion was greater for sex, with proportions of 48.2% and 48.8% (range 33.5% to 33.5%) observed for men in the PXF group and the control group, respectively. No clear explanation for this overdispersion could be identified. There was also insufficient information on ethnic origin to perform an adequate comparison.

The mild effect detected for time (expressed in years) was surprising, as we had postulated that time would confer a considerable protective effect against intraoperative complications due to advances in surgical technique. The slope of the meta-regression line for study year, however, showed that this was not the case, as the likelihood of posterior capsule rupture or zonular dialysis decreased by just 0.0757 a year. This effect was maintained even after adjusting for quality of publication and year of publication. This mild protective

effect could be related to the fact that surgeons are now more likely to perform phacoemulsification in cases of great complexity, precisely because of improvements in equipment and technique. We also did not observe any major protective effects for a reduction in incision size, although it should be noted that none of the studies used microcoaxial phacoemulsification and some analyzed various incision sizes in the same series. Type of anesthesia and phacofragmentation also exerted a minimally significant protective effect, although there were insufficient data with which to confirm this.

The first limitation of this systematic review with metaanalysis was the small number of studies included and the dependence on the quality of these studies. Although the overall quality was very good (mean score of 17.8), our results may have been influenced by the absence of clinical trials and an over-representation of cohort and case-control studies, which carry a higher risk for bias. An obvious strength is that by including 21 studies, we significantly increased the statistical power to detect an effect, although it should be noted that in some studies, the right and left eyes of patients with PXF were considered separate cases. Nonetheless, it could be argued that the risk for intraoperative complications would not be affected by whether the operation was performed in 1 eye or the other. Our findings are also limited by small sample sizes as fewer than 150 eyes were analyzed in over half the studies included.

Another more obvious limitation is related to the definitions used to identify intraoperative complications and to the acceptance of posterior capsule

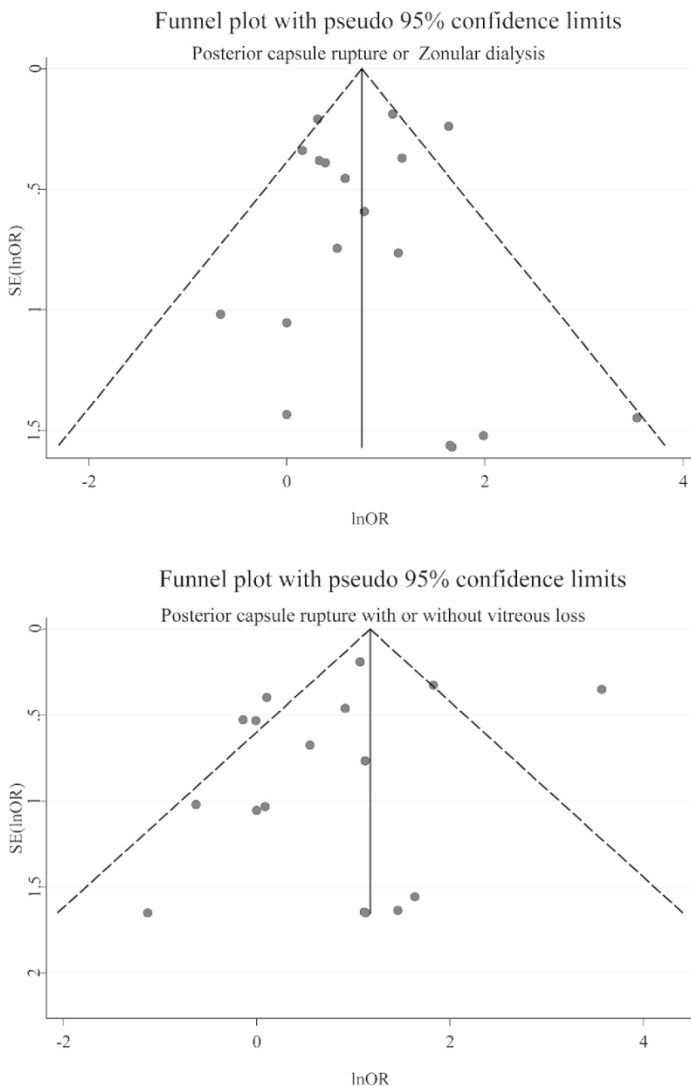


Figure 3. Funnel plot of studies included in the metaanalysis. The vertical axis represents standard error of ln(OR) and the horizontal axis, the ln(OR).

rupture and posterior capsule rupture or zonular dialysis as a proxy for these complications. To overcome these shortcomings, the classic definition of posterior capsule rupture (ie, breach in the continuity of the posterior capsule) was used.

One of the main limitations of this review is the enormous variability in phacoemulsification techniques used, with variations observed for probes (differences

in pumps, tips, incision sizes), nuclear fragmentation techniques, types of anesthesia, and use of hooks and retractors. In addition, in many cases, this information was not supplied by the authors. Such heterogeneity makes it difficult to effectively compare and aggregate the outcomes of multiple studies. To control for these factors, subgroup analyses (eg, type of technique, type of probe, incision size) were performed and obtained

similar results to those in the full analyses. Finally, the larger series in our analysis were from multiple centers, meaning a diversity of surgeons and techniques, or from single centers with very long-term series, meaning variations in techniques/procedures/instruments over time. These limitations may have diluted a possible protective effect; however, we obtained similar results when the studies were stratified by year of publication.

In conclusion, this systematic review and meta-analysis has shown that the odds of intraoperative phacoemulsification complications—in the form of posterior capsule rupture, vitreous loss, zonular dialysis, and nuclear luxation and in the form of posterior capsule rupture or zonular dialysis—are significantly greater in patients with PXF syndrome. These findings support our hypothesis that despite advances in equipment and techniques, PXF carries a risk for surgical complications and requires the expertise of a skilled, experienced surgeon.

REFERENCES

- Elhawry E, Kamthan G, Dong CQ, Danias J. Pseudoexfoliation syndrome, a systemic disorder with ocular manifestations. *Hum Genomics* 2012; 6:22. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3500235/pdf/1479-7364-6-22.pdf>. Accessed August 29, 2016
- Ringvold A. Epidemiology of the pseudo-exfoliation syndrome; a review. *Acta Ophthalmol Scand* 1999; 77:371–375. Available at: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1034/j.1600-0420.1999.770401.x/pdf>. Accessed August 29, 2016
- Shingleton BJ, Crandall AS, Ahmed K II. Pseudoexfoliation and the cataract surgeon: preoperative, intraoperative, and postoperative issues related to intraocular pressure, cataract, and intraocular lenses. *J Cataract Refract Surg* 2009; 35:1101–1120
- Stein JD. Serious adverse events after cataract surgery. *Curr Opin Ophthalmol* 2012; 23:219–225
- Eden J, Levit L, Berg A, Morton S, eds. *Finding What Works in Health Care: Standards for Systematic Reviews*. Washington, DC, National Academies Press (US), 2011. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK209518/>. Accessed August 29, 2016
- Newell FW. *Ophthalmology: Principles and Concepts*, 7th ed. St. Louis, MO, Mosby-Year Book, 1992; 380
- Higgins JPT, Deeks JJ. Selecting studies and collecting data. In: Higgins JPT, Green S, eds. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011; chapter 7. Available at: <http://handbook.cochrane.org/>. Accessed August 29, 2016
- von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gotsche PC, Vandenbroucke JP, for the STROBE initiative. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Int J Surg Lond Engl* 2014; 12:1495–1499. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2034723/pdf/bmj-335-7624-ac-00806.pdf>. Accessed August 29, 2016
- Zaidi FH, Corbett MC, Burton BJL, Bloom PA. Raising the benchmark for the 21st century—the 1000 cataract operations audit and survey: outcomes, consultant-supervised training and sourcing NHS choice. *Br J Ophthalmol* 2007; 91:731–736. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1955623/pdf/731.pdf>. Correction to Table 2 Available at: <http://bjo.bmj.com/content/suppl/2007/05/30/bjo.2006.104216.DG1/916731weonlyfig.pdf>. Accessed August 29, 2016
- Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG on behalf of the Cochrane Statistical Methods Group. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S, eds. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011; chapter 9. Available at: <http://handbook.cochrane.org/>. Accessed August 29, 2016
- Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327:557–560. Available at: <http://eprints.lincoln.ac.uk/1932/1/MetaAnalysisPaper.pdf>. Accessed August 29, 2016
- Higgins JPT, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med* 2002; 21:1539–1558. Available at: http://psych.colorado.edu/~willcutt/pdfs/Higgins_2002.pdf. Accessed August 29, 2016
- Ioannidis JPA, Trikalinos TA. The appropriateness of asymmetry tests for publication bias in meta-analyses: a large survey. *CMAJ* 2007; 176:1091–1096. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1839799/pdf/20070410s00015p1091.pdf>
- Begg CB, Mazumdar M. Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. *Biometrics* 1994; 50:1088–1101
- Dosso AA, Bonvin ER, Leuenberger PM. Exfoliation syndrome and phacoemulsification. *J Cataract Refract Surg* 1997; 23:122–125
- Scoroll L, Scoroll L, Campos EC, Bassein L, Meduri RA. Pseudoexfoliation syndrome: a cohort study on intraoperative complications in cataract surgery. *Ophthalmologica* 1998; 212:278–280
- Drolsum L, Haaskjold E, Sandvig K. Phacoemulsification in eyes with pseudoexfoliation. *J Cataract Refract Surg* 1998; 24:787–792
- Menkhaus S, Motschmann M, Kuchenbecker J, Behrens-Baumann W. Pseudoexfoliations-(PEX)-Syndrom und intraoperative Komplikationen in der Kataraktchirurgie [Pseudoexfoliation (PEX) syndrome and intraoperative complications in cataract surgery]. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2000; 216:388–392
- Shastri L, Vasavada A. Phacoemulsification in Indian eyes with pseudoexfoliation syndrome. *J Cataract Refract Surg* 2001; 27:1629–1637
- Shingleton BJ, Heltzer J, O'Donoghue MW. Outcomes of phacoemulsification in patients with and without pseudoexfoliation syndrome. *J Cataract Refract Surg* 2003; 29:1080–1086
- Nagashima RJ. Decreased incidence of capsule complications and vitreous loss during phacoemulsification in eyes with pseudoexfoliation syndrome. *J Cataract Refract Surg* 2004; 30:127–131
- Stefan C, Nenciu A, Neacsu A, Ilie G, Dachin L. [Phacoemulsification and pseudoexfoliative syndrome] [Rumanian]. *Oftalmologia* 2004; 48:44–50
- Hyams M, Mathalone N, Herskovitz M, Hod Y, Israeli D, Geyer O. Intraoperative complications of phacoemulsification in eyes with and without pseudoexfoliation. *J Cataract Refract Surg* 2005; 31:1002–1005
- Akinci A, Batman C, Zilelioglu O. Phacoemulsification in pseudoexfoliation syndrome. *Ophthalmologica* 2008; 222:112–116
- Mahmood S, von Lany H, Cole MD, Charles SJ, James CRH, Foot B, Gouws P, Shaw S. Displacement of nuclear fragments into the vitreous complicating phacoemulsification surgery in the UK: incidence and risk factors. *Br J Ophthalmol* 2008; 92:488–492
- Strehlo M, Rohart C, Guigui B, Fajnkuchen F, Chaîne G. Le syndrome de pseudo-exfoliation capsulaire dans la chirurgie de la cataracte. Etude rétrospective de 37 cas [Pseudoexfoliation syndrome in cataract surgery. Retrospective study of 37 cases]. *J Fr Ophtalmol* 2008; 31:11–15
- Narendran N, Jaycock P, Johnston RL, Taylor H, Adams M, Tole DM, Asaria RH, Galloway P, Sparrow JM. The Cataract

- National Dataset electronic multicentre audit of 55 567 operations: Risk stratification for posterior capsule rupture and vitreous loss. *Eye* 2009; 23:31–37. Available at: <http://www.nature.com/eye/journal/v23/n1/pdf/6703049a.pdf>. Accessed August 29, 2017
28. Artzén D, Lundström M, Behndig A, Stenevi U, Lydahl E, Montan P. Capsule complication during cataract surgery: case-control study of preoperative and intraoperative risk factors; Swedish Capsule Rupture Study Group report 2. *J Cataract Refract Surg* 2009; 35:1688–1693
 29. Zare M, Javadi M-A, Einollahi B, Baradaran-Rafii A-R, Feizi S, Kiavash V. Risk factors for posterior capsule rupture and vitreous loss during phacoemulsification. *J Ophthalmic Vis Res* 2009; 4:208–212. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3498858/pdf/JOVR-04-208.pdf>. Accessed August 29, 2016
 30. Sarda V, Rohart C, Fajnkuchen F, Nghiem Buffet S, Strehlo M, Chaine G. Syndrome pseudoexfoliatif et phacoexérèse: étude comparative à une population témoin [Pseudoexfoliation syndrome and phacoemulsification: comparative study with a control population]. *J Fr Ophtalmol* 2010; 33:319–326
 31. Romero-Aroca P, Masip-Serra R, Martínez-Salcedo I, Salvat-Serra M, Fernández-Ballart J, Bautista-Pérez A. High prevalence of pseudoexfoliation syndrome and its complications in Tarragona in northeast Spain. *Eur J Ophthalmol* 2011; 21:580–588
 32. Sufi AR, Singh T, Mufti AA, Rather MH. Outcome of phacoemulsification in patients with and without pseudoexfoliation syndrome in Kashmir. *BMC Ophthalmol* 2012; 12:13. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3482150/pdf/1471-2415-12-13.pdf>. Accessed August 29, 2016
 33. Thanigasalam T, Sahoo S, Kyaw Soe HH. Posterior capsule rupture during phacoemulsification among patients with pseudoexfoliation—is there a correlation? *Malays J Med Sci* 2014; 21:51–53. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4418114/pdf/mjms-21-4-051.pdf>. Accessed August 29, 2016
 34. Aigbe N, Madzou M, Fiqhi A, Abdelkhalak R, Ahmicheche J, El Hamichi S, El Asri F, Karim R, Oubaaz A. Syndrome pseudoexfoliatif et phacoémulsification : étude comparative à une population témoin [Pseudoexfoliation syndrome and phacoemulsification: a comparative study with a control population]. *J Fr Ophtalmol* 2014; 37:e91–e95
 35. Dwivedi NR, Dubey AK, Shankar PR. Intraoperative and immediate postoperative outcomes of cataract surgery using phacoemulsification in eyes with and without pseudoexfoliation syndrome. *J Clin Diagn Res* 2014; 8:VC01–VC05. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4316319/pdf/jcdr-8-VC01.pdf>. Accessed August 29, 2016
- OTHER CITED MATERIAL**
- A. Hyams M, Herskovitz M, Mathalone N, Hod Y, Geyer O, "Phacoemulsification in Patients With Pseudoexfoliation," presented at the annual meeting of the Association for Vision and Research in Ophthalmology, Fort Lauderdale, Florida, USA, May 2002. Abstract available at: <http://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2417595&resultClick=1>. Accessed August 29, 2016



First author:

Pedro Vazquez-Ferreiro, MD

Ophthalmology Department, Hospital
Virxen da Xunqueira, A Coruña, Spain

Capítulo 3: Prevalencia de complicaciones en Galicia. El estudio COEX.

“El trabajo sin prisa es el mayor descanso para el organismo.”

Gregorio Marañón (1887 - 1960) Médico español.

3.1. Introducción y características del proyecto.

El síndrome pseudoexfoliativo suele diagnosticarse generalmente a partir de los 50 años en pacientes que ya presentan cataratas seniles al momento diagnóstico y, según algunas series, su presencia incrementa las complicaciones quirúrgicas de la Facioemulsificación de la catarata.

Hasta el momento las series publicadas sobre las complicaciones quirúrgicas de la Facioemulsificación de la catarata son limitadas respecto a las poblaciones, en cuanto a resultados que incluso son contradictorios y en cuanto al tiempo de evolución, al recoger únicamente las complicaciones precoces (rupturas capsulares, infecciones, etc.) y no las tardías (sorpresas refractivas, luxaciones de la lente).

Por otra parte, las complicaciones quirúrgicas suponen un alto coste económico y un impacto negativo sobre la calidad de vida de los pacientes por ello, sería muy útil disponer de información que avale la seguridad de la técnica de facioemulsificación en los pacientes con este síndrome, y que permita resolver problemas tardíos como la sorpresa refractiva.

Así, la finalidad del proyecto fue realizar un estudio de cohortes para valorar la evolución de los pacientes con pseudoexfoliación con respecto a los que no la tenían, en condiciones de trabajo “reales” sin acudir a medidas adicionales, durante un periodo de seguimiento máximo de 12 meses para valorar la equivalencia de las complicaciones en ambos grupos lo que permitió abalar la utilización de la facioemulsificación como la técnica de referencia dentro de estos sujetos. Para ello se utilizó una cohorte de cataratas tomada de una población de alta incidencia de pseudoexfoliación como es Galicia¹.

La elevada prevalencia dentro del área sanitaria permite realizar este tipo de estudios ya que es más rentable que la utilización de los estudios de casos y controles con la menor incidencia de sesgos dentro de este tipo de estudios.

Hipótesis

La Facioemulsificación en pacientes con síndrome pseudoexfoliativo no incrementa el riesgo de complicaciones con respecto a la población general de cataratas.

Capítulo 4: Objetivos.

“El experimentador que no sabe lo que está buscando no comprenderá lo que encuentra”
Claude Bernard (1813-1878) Fisiólogo francés.

Objetivo general

Determinar y caracterizar el riesgo de complicaciones precoces (ruptura capsular, miosis, dehiscencia zonular, pico tensivo, desprendimiento de retina y hemorragia coroidea) y las tardías (endofthalmia, sorpresa refractiva, luxación tardía de la lente y la variación de la presión intraocular post cirugía) en sujetos sometidos a cirugía de facoemulsificación de catarata senil en comparación con sujetos sin pseudoexfoliación.

Objetivos específicos

1. Cuantificar las complicaciones intraoperatorias más graves, la ruptura capsular desprendimiento de retina, hemorragia coroidea, y la dehiscencia zonular en los pacientes con pseudoexfoliación con respecto a los sujetos sin ella.
2. Analizar la frecuencia y características de las complicaciones correspondientes al pico tensivo y a la miosis.
3. Evaluar el error refractivo (sorpresa refractiva) medido en pacientes pseudoexfoliativos con respecto a pacientes sin el síndrome.
4. Obtener la tasa de luxación tardía de la lente intraocular en los pacientes con pseudoexfoliación respecto los sujetos sin pseudoexfoliación.
5. Valorar la variación de la Presión intraocular pre y post cirugía.
6. Reducir la frecuencia de complicaciones en la cirugía pseudoexfoliativa en pacientes de la población general.

Capítulo 5: Material y Métodos.

“La ciencia se compone de errores, que a su vez, son los pasos hacia la verdad”

Julio Verne (1828-1905) Escritor francés.

5.1. Diseño del estudio

Estudio observacional retrospectivo de cohortes. Los pacientes con y sin exposición han sido incluidos simultáneamente. El periodo máximo de seguimiento individual ha sido de 12 meses.

5.2 Población del estudio

La población de referencia la constituyó todos los pacientes con diagnóstico de catarata realizado en el hospital del área de CEE durante el periodo 2009 al 2010.

5.3 Criterios de inclusión y exclusión

Se recogieron retrospectivamente y de forma consecutiva de la base de datos de cirugía de catarata del hospital todos los sujetos de la población de referencia de cirugía de cataratas incluidos en la base de datos hospitalaria desde el 1 de enero de 2009 que cumplan los criterios de elegibilidad:

Como criterios de inclusión, se preseleccionaron:

1. Pacientes mayores de edad y no incapacitados legalmente con indicación de cirugía de catarata senil (protocolo hospitalario que la define como opacidad cristaliniiana de grado 2 o superior en la escala LEOCS III¹⁰² con AV igual a inferior a 0,3 escala EDTRS) y pacientes con diagnóstico de pseudoexfoliación (expuestos) y sin ella (no expuestos).

Como criterios de exclusión, se consideraron las siguientes situaciones:

1. Pacientes de alto riesgo quirúrgico por comorbilidad asociada (según el protocolo del servicio de anestesia del hospital):
 - a. American Society of Anesthesiologists classification grade IV (ASA IV) con oxigenoterapia domiciliaria,
 - b. IAM en los 6 meses anteriores,
 - c. ACV en los 6 meses anteriores,
2. Patología que impide la posición en decúbito supino.
3. Cataratas mixtas (no totalmente seniles):
 - a. Antecedentes de traumatismo ocular con o sin luxación zonular,
 - b. Cataratas congénitas, farmacológicas y secundarias a uveítis,
 - c. Cataratas secundarias a procesos quirúrgicos oculares previos:
 - i. Glaucoma: trabeculectomía y trabeculoplastias,
 - ii. Desprendimiento de retina: cirugía de desprendimiento de retina clásica y vitrectomía, y procedimientos de fotocoagulación retiniana,
4. Cataratas seniles con complicaciones debidas a procesos intercurrentes oculares:
 - a. Síndrome isquémico de polo Anterior,

- b. Glaucoma no controlado farmacológicamente (entendiendo aquel que presenta criterios de progresión campimétrica y/ o insuficiente control tensional de acuerdo a los criterios de la Sociedad Europea de Glaucoma),
- 5. Cirugía refractiva ocular previa (incluyendo procedimientos láser, anillos corneales y cirugía incisional).
- 6. Pacientes con alergia a alguno de los materiales utilizados en la cirugía de facoemulsificación (ácido hialurónico, Solución Yodada, o contraste para capsula), no se excluye los alérgicos a la penicilina para los que existe un protocolo específico).
- 7. Pacientes con síndrome de exfoliación verdadera, una enfermedad profesional propia de sopladores de vidrio y otros oficios que involucren exposición a fuentes intensas de radiación infrarroja.

5.4 *Ámbito de realización*

Ámbito temporal

El periodo del estudio incluyó un total de 60 meses desde 2009 al 2015. Los datos de selección de los pacientes correspondieron al periodo 2009 al 2010.

Ámbito espacial

El estudio se realizó en el hospital Virxen da Xunqueira situado en el ayuntamiento de CEE. Se trata de un hospital comarcal de segundo nivel con un área de 50.000 habitantes que atiende mayoritariamente a población de 8 ayuntamientos de la zona noroeste de la provincia de la Coruña (Fisterra, Cee, Corcubión, Dumbría, Camariñas, Vimianzo, Zas, Muxía).

5.5 *Tamaño muestral estimado*

Para el cálculo muestral se usó la fórmula de aproximación arcoseno¹⁰³:

$$n_1 = \frac{(r + 1)(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2}{4r(\arcsin\sqrt{R_1} - \arcsin\sqrt{R_0})^2}$$

Ilustración 3: Aproximación arcoseno.

Se han hecho las siguientes asunciones, $\alpha=0,05$, $\beta=0,20$, $R_0=6,48$.

El riesgo de complicaciones de cataratas en no expuestos (R_0) se ha extraído de la serie de Robbie SJ2006¹⁰⁴ cuya definición de complicaciones y el perfil de edad de los pacientes se aproxima a la de este estudio. Se ha definido un riesgo relativo de 2 como clínicamente significativo como límite para aceptar la equivalencia de ambos grupos (para justificar la derivación del paciente a un centro de referencia o aplicar medidas especiales).

Los resultados para la aproximación arcoseno para el test unilateral (la pseudoexfoliación puede ser o no un factor de riesgo, pero no un factor protector) son $n_0=256$, $n_1=256$; Total = 512. Si se asume un 10% de pérdidas en el seguimiento, han sido necesarios 564 pacientes: 282 pseudoexfoliativos y 282 sin la enfermedad a reclutar a lo largo de la fase de reclutamiento.

5.6 Forma de reclutamiento

Dado el escaso número de cataratas operadas cada año (500 según el registro hospitalario) y que la variable de exposición, la pseudoexfoliación se halla presente ya al momento diagnóstico. Por ello, se procedió a incluir a todos los sujetos elegibles del registro hospitalario de forma consecutiva, sin realizar muestreo. El criterio de definición de la exposición fue: *“la presencia de material fibrilar en la capsula anterior, margen pupilar y también en iris, zonular, malla trabecular, cuerpo ciliar, endotelio y venas de la órbita”* realizado con lámpara de hendidura por un observador experto (tres cirujanos entre los que se encuentra el autor en nuestro estudio).

El estudio es de base hospitalaria, aunque restringido a un área geográfica donde los sujetos reciben asistencia, por cuanto su representatividad poblacional tiene sus límites. No obstante, ello no invalida el objetivo del estudio que es valorar el riesgo de complicaciones y no la prevalencia.

5.7. Variables principales, recogida y fuentes del estudio.

Las variables recogidas incluyeron datos demográficos de los pacientes (fecha de nacimiento, sexo, número de paciente, datos de alergias medicamentosas y enfermedades concurrentes que estudios previos han probado o intentado determinar su asociación [glaucoma, ceguera, DM, HTA, Sordera, ACV previos]); las variables implicadas en el efecto (complicaciones) y sus posibles variables explicativas (PIO, contaje endotelial, diámetro pupilar, estado de la zónula, refracción, agudeza visual en escala EDTRS, tipo (escala LEOCS III) de la catarata, desprendimiento de retina, de coroides y endoftalmia). Se incluyeron variables para determinar la posición y el tipo de Lente intraocular (Potencia, Tipo de Lente, longitud de cámara anterior, cristalina, axial y vítrea), y otras variables para estudio como posibles factores de confusión conocidas por otras series¹⁰⁵ (edad, sexo, DM, consumo de α -agonistas, experiencia cirujano) como otras que se sometieron a estudio en este apartado (tiempo de cirugía, tiempo medio de facoemulsificación, potencia máxima de ultrasonido). La lista completa se cita en el anexo III.

Variable de Exposición (pseudoexfoliación)

Para la determinación de la exposición se usó una observación con lámpara de hendidura Topcon® SL-D701 con aumento 10x y filtro neutro, de las estructuras del ojo en las que suele verse el depósito fibrilar, por uno de los tres investigadores principales.

VARIABLES DE EFECTO (DEPENDIENTES)

Para la valoración del efecto principal, la complicación, se ha considerado como complicada toda aquella cirugía que presente cualesquier de las siguientes:

1) Complicaciones precoces (entendiendo estas como *aquellas que se manifiestan en las primeras 24 horas tras la cirugía*) han sido valoradas por el investigador / cirujano usando la lámpara de hendidura Topcon® SL-D701 o con el microscopio quirúrgico.

1. Ruptura capsular, entendiéndose esta como la solución de continuidad del saco capsular anterior o posterior con o sin vitreorragia asociada. Se ha recogido como una variable binaria.
2. Miosis, cierre intraoperatorio de la pupila pese al protocolo midriático correctamente aplicado a un diámetro inferior a 6 mm. Se ha recogido en mm y luego para el análisis se ha recodificado a binaria.
3. Dehiscencia zonular, luxación total o parcial de los ligamentos suspensorios del saco cristalino con o sin luxación del núcleo o vitreorragia asociada. Se ha obtenido como binaria.
4. Pico tensivo, determinación de la Presión intraocular medida con tonometría de GOLDMAN (tonómetro Haag- Streit® AT-900 sometido a calibrado cada 4 semanas por el servicio técnico del hospital) a las 24 horas de la cirugía con un valor superior a 21 mmHg. La información se recoge como variable continua y se ha registrado en cada visita pre y post cirugía.
5. Desprendimiento de retina y hemorragia coroidea se definen como la demostración ecográfica (criterios de Green) o oftalmoscópica del levantamiento del plano de la retina o la coroides. Son variables ambas binarias.

2) Complicaciones tardías (todas las que se manifiesten tras las primeras 24 horas).

1. Sorpresa refractiva (entendiéndose esta como la presencia de un error refractivo superior a ± 1 dioptría de equivalente esferocilíndrico (Ver Ilustración 4]):

$$ESFCYL = P_{esf} + \left(\frac{P_{cyl}}{2} \right)$$

Ilustración 4: Aproximación esferocilíndrica.

Con respecto al valor de referencia determinado por la predicción de la fórmula de cálculo de lente intraocular SRKt al mes de realizarse la cirugía). Para su determinación se ha usado un autorrefractómetro automático NIDEK® AR-310 y se registra como variable continua los datos de refracción (esfera, cilindro y eje) en cada visita pre y post cirugía y con ellos se ha realizado el cálculo.

2. Luxación definida como el desplazamiento de la lente superior a 0.5 mm tras las 24 horas iniciales. Se determina con la lámpara de hendidura Topcon® SL-D701 con un aumento de 6x y con filtro neutro, se registra como variable continua, indicando los mm de desplazamiento del centro del háptico con respecto al eje óptico.
3. La Presión intraocular (ya comentada anteriormente).
4. Endoftalmia definida por la presencia de infección demostrada por cultivo en caldo tioglicolato, o por sospecha clínica (criterios SERV guía endoftalmia).

Todas las cirugías fueron realizadas por 3 únicos cirujanos con el mismo facoemulsificador WHITESTAR Signature® con el mismo material fungible, este permite realizar cirugía con facoemulsificación. Los 3 tienen una experiencia similar y se ha hecho un estudio piloto de concordancia previo, para valorar la comparabilidad.

5.8 Obtención de la información

Procedimiento de trabajo: Seguimiento de los pacientes

El protocolo de cirugía de cataratas en vigor en el hospital en los últimos 7 años incluye seguimientos a plazos fijos, incluyendo una visita pre quirúrgica, la cirugía, y revisiones con una periodicidad de 1 día, 7 días, 30 días, 6 meses, 12 meses post cirugía. Las complicaciones precoces son notificadas en la propia cirugía o en la primera cita (el pico tensivo post cirugía y el desprendimiento de retina pueden tardar 24 horas en manifestarse). Mientras que las complicaciones tardías se registran en las revisiones de los 7 días y siguientes (30 días, 6 y 12 meses). El presente estudio recoge los datos procedentes de estas revisiones en el mismo orden y con la misma periodicidad (Ilustración 5).

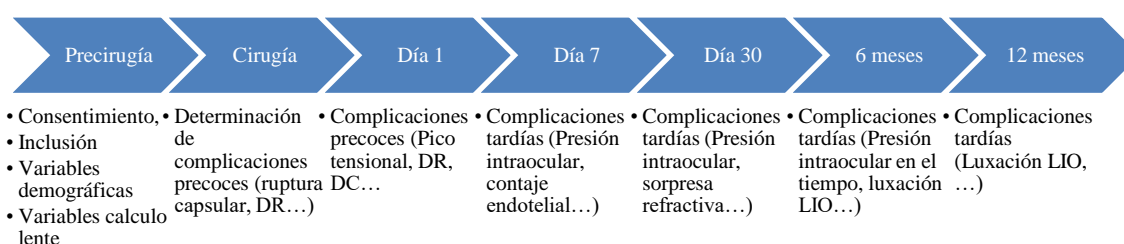


Ilustración 5: Seguimiento de los pacientes desde la firma del consentimiento.

Con los datos procedentes de la historia clínica se ha recogido un impreso con campos limitados destinado a ser introducido en una base de datos con formularios dotados de entrada protegida (restricciones de rango, lógicas y de tipo de variable) diseñado a tal efecto

en MS Access 97. Para minimizar el riesgo de error al introducir los datos en el formulario se han usado dos introducciones realizadas por el mismo investigador de forma independiente en dos bases de datos con los mismos campos y luego se han comparado los resultados para detectar incongruencias. La base de datos relacional cuenta con un responsable del fichero correspondiente al doctorando, y en cuanto a su estructura, función y acceso ha sido de acuerdo a la Ley Orgánica 15/ 1999 de Protección de Datos de Carácter Personal. Para garantizar la calidad de la información recogida, la base de datos ha sido sometida a un proceso de depuración por parte de personal independiente, realizando comprobaciones de rango y lógicas de todas las variables. Se ha sometido a un análisis de tipo exploratorio para determinar los valores perdidos y distribución de las variables integrantes del estudio. No se ha realizado la utilización de imputaciones de esos valores, aun a riesgo de perder potencia.

5.9. Análisis estadístico

El análisis estadístico ha comenzado con un estudio descriptivo de las variables demográficas implicadas de cara a garantizar la comparabilidad de los expuestos con los no expuestos utilizando según sea el tipo de la variable la T – Student, χ^2 y el coeficiente de Pearson, no ha sido necesario la utilización de las pruebas no paramétricas al verificarse en todas las variables el supuesto de normalidad.

El análisis del objetivo principal se ha realizado a partir del análisis del riesgo relativo crudo (se ha entendido como un evento complicación cualquiera de los eventos definidos como complicaciones precoces y tardías), y posteriormente se han ajustado por las variables modificadoras o confundidoras por medio de una regresión logística. Estos análisis se verifican sobre unos 600 sujetos de los que cabe esperar un 5-10% de eventos (por series previas) en cada grupo lo que representa un porcentaje bajo del orden de 30-60 eventos lo que implica que se dispone poco margen para el ajuste (entre 3 y 6 variables) por cuanto se han seleccionado sólo las que tengan un efecto importante que se ha determinado previamente (ver lista de variables propuestas en anexo III).

Para el objetivo primero, se ha procedido a determinar la frecuencia las complicaciones graves. Estas se manifiestan en las primeras 24 horas e interesa comparar la proporción de eventos con respecto al grupo de no expuestos, en segundo lugar se ha hecho una regresión logística para valorar los posibles factores modificadores y confusores del efecto a partir de los datos de series anteriores y nuestras variables propuestas.

Para el objetivo segundo el evento se ha procedido a la comparación de proporciones, seguida de una regresión logística de cara a determinar los factores que tienen influencia en estas variables, y poder ajustar por las variables modificadoras conocidas. A mayores, y para la determinación de la presión intraocular, interesa desarrollar un modelo predictivo de la presión intraocular en el post operatorio, por cuanto se ha recogido los valores de la presión intraocular en forma continua de cara a utilizar una regresión múltiple en la que se contempla como posibles factores explicativos adicionales a la exposición, el tiempo de facoemulsificación, el tipo de catarata y la presión intraocular previa (Incluyendo otras

posibles variables explicativas como la edad, el género y la presencia de glaucoma previo que se han testado en el modelo).

Para el objetivo tercero, el cálculo del error refractivo medio se ha procedido a usar los valores correspondientes de las biometrías (longitud axial, cámara anterior, queratometrías, constante A y constante de lente) para el cálculo a través de la fórmula SRKt de la Lente intraocular más adecuada para alcanzar el objetivo de la emetropía (Esferocilíndrico igual a 0). Se ha calculado la diferencia del valor obtenido en la refracción final a los 30 días con respecto a la esperada para la LIO implanta de acuerdo a la fórmula SRKt. A partir de estos valores se ha obtenido el error refractivo medio en la cirugía y a posteriori tras asumir que un evento se define como un error superior o igual a una dioptría, se ha desarrollado un modelo de regresión logística con finalidad predictiva con dos variables explicativas (la presencia de pseudoexfoliación como en el resto de complicaciones y el cirujano) probando otras variables adicionales como el tiempo de facoemulsificación, y la facodonesis.

Para el objetivo cuarto, la luxación tardía se ha pretendido calcular la tasa cruda de luxaciones con respecto a los sujetos sin exposición, y en un segundo lugar desarrollar un modelo de COX, asumiendo que el riesgo de luxación es constante en el tiempo (*no hay bibliografía que lo contradiga*) y previa comprobación del supuesto de proporcionalidad, en base a las variables de tipo de catarata, facodonesis, cirujano y ajustando por las otras variables modificadoras ya descritas y que se demuestre tengan un efecto importante.

Para el objetivo quinto se ha realizado una t student con los datos emparejados entre la visita precirugía y la visita a los 30 días, a los 6 meses y a los 12 meses en ambos grupos, comparando los valores medios de cada visita entre grupos.

5.10 Cuestiones éticas.

El presente protocolo de investigación ha sido evaluado por el comité ético del Complejo Hospitalario Universitario de la Coruña. Todos los participantes han sido mayores de edad y han están capacitados legalmente, pudiendo ejercer sus derechos de rectificación y cancelación en cualquier momento. Todos los investigadores participantes e implicados en el estudio garantizan la confidencialidad de los datos de los sujetos y velan porque se cumpla en todo momento con lo establecido por la Ley orgánica 15/1999, de 13 de Diciembre, de protección de datos de carácter personal y Real Decreto 1720/2007, de 21 de Diciembre. Para ello se ha dado publicidad al estudio indicando su existencia por los medios habituales del hospital, de cara a que los participantes puedan ejercer sus derechos de rectificación y cancelación y por otra parte, se ha cumplimentado y firmado una hoja de compromiso por parte del investigador principal.

Al ser un estudio observacional, ninguno de los procedimientos recogidos en este proyecto implican un aumento del riesgo con respecto a la población general. Los protocolos de cirugía han sido definidos por la Sociedad Española de Oftalmología y aprobados con

anterioridad por el comité director de nuestro hospital, sin haberse realizado cambios en el mismo.

Capítulo 6: Resultados.

“Si buscas resultados distintos, no hagas siempre lo mismo”

Albert Einstein (1879-1955) Científico estadounidense de origen alemán.

Los resultados del estudio, así como la discusión de los mismos, se presentan estructurados en cuatro artículos científicos.

El primer artículo · ***“Prevalence of cataract complications in patients with pseudoexfoliation syndrome in northwestern Spain”*** es un original que responde al objetivo general *“Determinar y caracterizar el riesgo de complicaciones precoces (ruptura capsular, miosis, dehiscencia zonular, pico tensivo, desprendimiento de retina y hemorragia coroidea) y las tardías (endofthalmia, sorpresa refractiva, luxación tardía de la lente y la variación de la presión intraocular post cirugía) en sujetos sometidos a cirugía de facoemulsificación de catarata senil en comparación con sujetos sin pseudoexfoliación”* así como tres subobjetivos importantes *“Cuantificar las complicaciones intraoperatorias más graves, la ruptura capsular desprendimiento de retina, hemorragia coroidea, y la dehiscencia zonular en los pacientes con pseudoexfoliación con respecto a los sujetos sin ella”* y por otra parte *“Analizar la frecuencia y características de las complicaciones correspondientes al pico tensivo y a la miosis”* así como *“Valorar la variación de la Presión intraocular pre y post cirugía”*. Este artículo se halla enviado y en fase de revisión en la revista *“Ophthalmic Epidemiology”*.

El segundo artículo ***“Determinants of the risk of intraoperative complications in phacoemulsification among patients with pseudoexfoliation”*** explora una parte del objetivo general, centrándose en la caracterización del riesgo de complicaciones de cara a alcanzar el objetivo implícito de la tesis *“Reducir la frecuencia de complicaciones en la cirugía pseudoexfoliativa en pacientes de la población general”*, centrándose aquí en un modelo predictivo. Este trabajo se ha expedido a la revista *“International Ophthalmology”* y se encuentra en fase de revisión.

El tercer artículo · ***“Hazard risk of lens luxation of pseudoexfoliative patients”*** explora uno de los subobjetivos más difíciles de obtener *“Obtener la tasa de luxación tardía de la lente intraocular en los pacientes con pseudoexfoliación respecto los sujetos sin pseudoexfoliación”*. Este artículo se ha enviado a la revista *“Canadian Journal of Ophthalmology”* y en fase de revisión.

El cuarto artículo ***“Effectiveness of intracameral phenylephrine in achieving mydriasis and reducing complications during phacoemulsification — a systematic review and meta-analysis”*** aborda el objetivo implícito de todo la tesis, *“Reducir la frecuencia de complicaciones en la cirugía pseudoexfoliativa en pacientes de la población general”* (los resultados no permitieron obtener conclusiones en el subgrupo de pseudoexfoliación). Este artículo se encuentra publicado en *“Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics”*

6.1 Artículo: Prevalence of cataract complications in patients with pseudoexfoliation syndrome in northwestern Spain.

Authors

Pedro Vazquez-Ferreiro^{1,5} (cefotaxima@gmail.com); Francisco J Carrera-Hueso² (javier_carrera2690@yahoo.es); Narjis Fikri-Benbrahim³ (narjisfikri@yahoo.es); Lidia Barreiro-Rodriguez¹ (lbarreiro@hotmail.com); Marta Diaz-Rey¹ (mdiarey50@gmail.com); Jaime E Poquet Jornet⁴ (jaime.poquet@marinasalud.es).

Affiliations

¹ MD. Ophthalmologic Department, Hospital Virxen da Xunqueira, Cee, A Coruña, Spain;

² Pharm D. Pharmacy Service, Hospital Dr Moliner, Porta Coeli s/n Serra, 46118 Valencia (Spain);

³ Pharm.D. Researcher, Academic Center in Pharmaceutical Care, University of Granada, Spain;

⁴ Pharm D. Head of Pharmacy Service.Hospital de Dénia. Marina Salud, Partida Beniadlà, s/n, Dénia, 03700 Alicante (Spain); 5 Doctor of Pharmacy Program, University of Granada, Spain.

Abstract

Purpose: To study the association between pseudoexfoliation syndrome (PES) and complications during cataract surgery in a high-prevalence population.

Methods: Retrospective cohort study of 503 of 551 patients who underwent phacoemulsification surgery in a health care district in northwest Spain over a 2-year period. The total number of eyes operated on was 681 and 120 of these had PES. Data on the surgical procedure and associated complications were obtained from medical records. The complications assessed were any combination of posterior capsular rupture, vitreous loss, zonular dialysis, and nuclear or lens luxation.

Results: A significant association was found between PES and zonular dialysis (odds ratio [OR], 6.89; 95% CI, 2.27-20.93), intraoperative myosis (OR, 2.15; 95% CI, 1.10-4.22), and lens luxation > 1.5 mm (OR, 9.49; 95% CI, 0.85-105.54). However, on adjusting for the overall risk of complications in patients with PES with consideration of myopia, use of anticoagulants, α -agonists, previous mydriasis, and anterior chamber length, the OR decreased to 1.02 (95% CI: 0.47-2.21). The effect was therefore not significant.

Conclusion: Pseudoexfoliation is a predictor of complications in cataract surgery, although the associated risk would appear to be lower than expected.

KEYWORDS:

Exfoliation syndrome, Phacoemulsification, Cataract/complications, Cataract/surgery, prevalence.

Introduction

Pseudoexfoliation (PES) syndrome is a clinical condition characterized by the deposition of fibrillar material in the anterior segment of the eye and other parts of the body(1). It has been linked to distinct mutations but in particular to mutations in the *LOXL1* gene, which codes for lysyl oxidase-like 1(2), an essential enzyme in the synthesis of the elastin constituents of connective tissue. Environmental factors are also believed to play a part in PES, and although these factors are not yet well characterized, prevalence rates have been found to vary greatly according to geographic latitude (3). PES, for instance, is very common in Scandinavia (4), with a prevalence of close to 22.4%, but rare in China, with a rate of approximately 0.4% (5).

PES is a recognized risk factor for complications during cataract surgery. It is associated with poorer response to mydriatic agents, which, combined with zonular weakness, increases the risk of intraoperative zonular dialysis and luxation of the nucleus and even the lens (6), which can occur years after surgery (7). One theory is that the production of pseudoexfoliative material by the lens epithelium might disrupt the zonular fibers that ensure the position of the lens in the lens capsule. The accumulation of fibrillar material in the ciliary epithelium could also disrupt the attachment of zonular fibers, which, together with the destruction of fibers by lysosomal enzymes, could lead to capsular rupture (6).

The overall risk of complications during phacoemulsification surgery in patients with PES has decreased in recent years thanks to improvements in surgical technique and consideration of certain factors during surgery (8,9).

The aims of this study were to determine the prevalence of PES in a health care district in northwestern Spain and investigate the increased risk of complications during phacoemulsification surgery in patients with this syndrome.

Methods

This was a retrospective observational study performed in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. It was approved by the local ethics committee (2015/502).

We initially included all cases of phacoemulsification surgery performed over a 2-year period by the ophthalmology department at a regional hospital with 74 beds that provides care for a population of approximately 50,000. The study period was January 13, 2009 to December 31, 2010. The inclusion criteria were a) age ≥ 18 years; b) diagnosis of age-related cataract with an indication for surgery (severity ≥ 2 in the Lens Opacities Classification System [LOCS] III¹⁰ as per the hospital protocol); and c) visual acuity of ≤ 0.3 on EDTRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) charts. The exclusion criteria were a) cataracts with a history of trauma, congenital cataracts, cataracts induced by drugs (corticosteroids), uveitis cataracts, and a history of eye surgery (including refractive surgery) and b) age-related cataracts with complications due to concomitant eye conditions, such as

anterior segment ischemia and glaucoma not controlled by medication, defined as glaucoma with visual field worsening, and/or insufficient control of ocular tension according to the criteria of the European Glaucoma Society.

The protocol for cataract surgery at our hospital includes clinical examination before and after mydriasis with tropicamide. The examination was performed using a slit lamp equipped with a suitably calibrated Goldmann tonometer. The same model of lamp and the same lighting conditions were used in all cases. The examination included measurement of best corrected visual acuity (BCVA) using a 5-m Snellen chart in standard conditions. PES was defined as the presence of characteristic fibrillar material forming a more or less complete ring on the surface of the lens (11). Isolated flakes of exfoliative material were not considered to constitute PES. Cataracts were classified by type and severity using the photographic LOCS III standards. Additional tests included measurement of intraocular pressure before dilation using a Goldmann tonometer, anterior chamber depth, and pupil diameter using the gauge on the lamp. Keratometry (Huvitz HRK-7000A) and contact biometry (Alcon UltraScan) using the Sanders-Retzlaff-Kraff formula (12) were also performed.

Finally, all patients underwent funduscopy with detailed examination of the optic nerve. When the nerve was not fully visible, it was examined by mode B sonography.

Mydriasis was achieved during surgery using a combination of tropicamide 1%,

phenylephrine 10%, and cyclopentolate 1%. Topical anaesthesia (lidocaine 3%) was used in practically all cases. The surgical procedure included bimanual phacoemulsification with a temporal 2.75-mm limbal incision using the divide and conquer technique (WhiteStar Signature phaco machine, Advanced Medical Optics, Inc.). The primary intention was to insert a one-piece hydrophobic acrylic foldable intraocular lens into the capsular bag or a rigid polymethyl methacrylate (PMMA) lens in cases of zonular insufficiency. In the event of zonular deficiency, an anterior chamber intraocular lens was inserted (primary or secondary intention). Following the operation, the patients were treated with tobramycin-dexamethasone (1mg/mL + 3mg/mL) drops in a weekly regimen of decreasing doses (every 3 hours, 4 hours, 6 hours, 8 hours, and 12 hours). The patients were evaluated on the day after surgery, at 7 and 30 days, and at 6 and 12 months. Slit-lamp examination with biometry and intraocular pressure measurements and fundus examination by indirect ophthalmoscopy were performed at each follow-up visit. Refraction and BCVA were assessed at 30 days.

For the statistical analysis, categorical values were expressed as frequencies and continuous variables as means and standard deviation. Associations between variables were assessed using parametric or nonparametric tests (χ^2 , t-test, paired t-test, Mann-Whitney U test, and Pearson test) according to the normality of distribution, which was assessed with the Shapiro-Wilk test. Finally, logistic regression was used to calculate crude

and adjusted odd ratios (ORs) for complications, with application of the criteria of Maldonado and Greenland¹³ to control for confounders. To adjust for the presence of several complications in the same patient in the regression model, we analysed the presence of at least one of the following complications: posterior capsular rupture, vitreous loss, zonular dialysis, nuclear luxation, and lens luxation.

Of the variables included in the initial study—presence of PES; patient age and sex; presence of narrow chamber; use of corticosteroids; myopia; use of antiplatelets, anticoagulants, or α -agonists; anterior chamber length; cataract type and severity (LOCS III classification); and maximum mydriasis—only those that resulted in a change of more than 10% in the magnitude of the overall OR were selected.

All statistical analyses were performed using STATA 15 (Stata Corp LP, College Station, TX, USA).

Results

Of the 551 patients (730 eyes) with cataracts identified in the retrospective chart review, 48 (59 eyes) were excluded. Of the remaining 503 patients (681 eyes) (Figure 1), 106 (120 eyes) had PES and 487 (561 eyes) did not. The PES group contained more men (50.94% vs 39.6%) and the mean age of the patients was higher (77.9 vs 75.8 years). The distribution of the other variables, including surgical risk factors described in other series, is shown in Table 1. The only variables for which significant differences were found between the groups were

maximum mydriasis (7.24 + 0.88 mm in the PES group vs. 7.80 + 0.88 mm in the non-PES group) and presence of glaucoma (36.79% in the PES group and 18.69% in the non-PES group).

The frequency of intraoperative and early postoperative complications, together with the corresponding crude ORs, is shown in Table 2. Intraoperative complications included posterior capsular rupture, vitreous loss, luxation of the nucleus, and luxation/subluxation of the lens. Significant ORs were observed for zonular dialysis (OR, 6.89; 95% CI, 2.27-20.93; $p = 0.0002$) and intraoperative myosis (OR, 2.15; 95% CI, 1.10-4.22; $p = 0.0249$). Complications observed within a year of surgery included retinal detachment, choroidal detachment, endophthalmitis, and luxation of the lens. No significant differences were found in any of these complications. There were no cases of cystoid macular edema or shrinkage of the anterior capsule.

Following adjustment for confounders, the following variables were included in the logistic regression model: PES, myopia, use of anticoagulants and α -agonists, previous mydriasis, and length of anterior chamber (Table 3). The adjusted OR for PES was 1.02 (95% CI, 0.47-2.21; $p = 0.9642$). Age and cataract severity according to the LOCS III system were not significant risk factors for complications.

The results for BCVA and intraocular pressure before and after surgery are provided in Table 4 and show significant changes for both the PES and non-PES groups. The mean reduction in intraocular pressure from baseline to day 30 was -1.62 (95% CI, -2.21 to -1.02) in the PES

group and -0.81 (95% CI, -1.12 to -0.49) in the non-PES group ($p = 0.0303$). There was a significant difference ($p < 0.001$) in mean intraocular pressure between the two groups on the day after surgery (21.41 [95% CI, 20.08-22.74] for the PES group vs 19.92 [95% CI, 17.48-18.37] for the non-PES group). No significant differences were observed between the two groups for mean improvement in BCVA (0.49 [95% CI, 0.44-0.53] for the PES group vs 0.46 [95% CI, 0.44-0.48] for the non-PES group; $p = 0.3316$). Finally, no significant between-group differences were observed for clinical course over the follow-up period (Figure 3).

Discussion

Our findings support the idea that PES increases the risk of intraoperative myosis, and zonular dialysis in patients undergoing phacoemulsification surgery. The prevalence of these complications in our series is consistent with rates reported elsewhere, such as 0.3% and 3.4% for lens luxation and zonular dialysis (8), 0%, 10%, and 6% for lens luxation, myosis, and zonular dialysis (14), and almost 25% for myosis (15). The complication rates observed for capsular rupture (5%) and vitreous loss (2%) are also similar to those reported by other series, such as 2.9% for both complications in a study by Dwivedi et al. (16) and 4% for capsular rupture and 6% for vitreous loss in patients without PES (14). PES has also been associated with poor dilation and small capsulorhexis, which both increase the risk of capsular rupture and zonular dialysis (and therefore complications).

It is also noteworthy that cataract severity was not found to be a significant risk factor for complications. We believe that this is attributable to the small size of our series, which included very few patients with low nuclear hardness and a large number of uniformly distributed patients with high degrees of hardness. We also found no differences between the prevalence of PES according to type of cataract, unlike other authors who have reported very high rates of PES in patients with nuclear cataracts (17, 18). Age was not associated with an increased odds of complications either, unlike previous mydriasis (although this is probably linked to the presence of pseudoexfoliation), use of α -agonists, and anterior chamber depth. The ORs for intraoperative and early complications were considerably lower in the adjusted analysis, so much so in fact that PES lost its significance as a risk factor for complications. Although this loss of significance can be partly explained by the small size of our sample, a similar loss has been observed in larger series (8, 9) and possibly reflects improvements in the phacoemulsification technique.

PES was particularly common in our series, with a prevalence of 17.4%. Data on the prevalence of PES in Spain are scarce. The few studies that have been conducted have reported variable rates, such as 13.19% in Tarragona, (19) 6.5% and 21.6% in two regions in Galicia (Salnés (20) and Orense (21) and 18.9% in a much older study conducted in Pontevedra, also in Galicia (22).

Our study has several strengths. Because it was conducted in a small health care district (with just over 50,000 inhabitants)

that performs the majority of phacoemulsification operations in the region, one can assume that it provides a relatively accurate picture of the true prevalence of PES in the area. Our conclusions are further supported by the low loss-to-follow-up rate and the homogeneous nature of the data collected, as all the operations and examinations were performed by ophthalmologist specialists.

An obvious limitation is the lack of randomization due to the cohort nature of the study. In addition, it was not possible to blind surgeons as to whether a given patient had PES or not. Our data thus may have been affected by selection bias, as patients with more complicated conditions or with PES could have been operated on using phacoemulsification techniques carrying fewer risks of complications. Finally, due to the retrospective nature of the study, the quality of the data is strongly dependent on the quality of the information annotated in the patients' medical charts. In summary, the generalizability of our findings is limited due to the risk of bias.

Conclusions

Our findings suggest that PES is a predictor of intraoperative and early complications in patients undergoing cataract surgery, although the risk appears to be somewhat lower than would be expected.

References

1. Elhawy E, Kamthan G, Dong CQ, Danias J. Pseudoexfoliation syndrome, a systemic disorder with ocular manifestations. *Hum Genomics*. 2012;6. doi:10.1186/1479-7364-6-22.
2. Whigham BT, Allingham RR. Review: The role of LOXL1 in exfoliation syndrome/glaucoma. *Saudi J Ophthalmol Off J Saudi Ophthalmol Soc*. 2011;25(4):347-352. doi:10.1016/j.sjopt.2011.07.001.
3. Stein JD, Pasquale LR, Talwar N, et al. Geographic and climatic factors associated with exfoliation syndrome. *Arch Ophthalmol*. 2011;129(8):1053-1060. doi:10.1001/archophthalmol.2011.191.
4. Krause U, Alanko HI, Karna J, et al. Prevalence of exfoliation syndrome in Finland. *Acta Ophthalmol Suppl*. 1988;184:120-122.
5. Young AL, Tang WWT, Lam DSC. The prevalence of pseudoexfoliation syndrome in Chinese people. *Br J Ophthalmol*. 2004;88(2):193-195.
6. Shingleton BJ, Crandall AS, Ahmed IIK. Pseudoexfoliation and the cataract surgeon: preoperative, intraoperative, and postoperative issues related to intraocular pressure, cataract, and intraocular lenses. *J Cataract Refract Surg*.

- 2009;35(6):1101-1120.
doi:10.1016/j.jcrs.2009.03.011.
7. Pueringer SL, Hodge DO, Erie JC. Risk of late intraocular lens dislocation after cataract surgery, 1980-2009: a population-based study. *Am J Ophthalmol.* 2011;152(4):618-623. doi:10.1016/j.ajo.2011.03.009.
 8. Shingleton BJ, Heltzer J, O'Donoghue MW. Outcomes of phacoemulsification in patients with and without pseudoexfoliation syndrome. *J Cataract Refract Surg.* 2003;29(6):1080-1086.
 9. Hyams M, Mathalone N, Herskovitz M, Hod Y, Israeli D, Geyer O. Intraoperative complications of phacoemulsification in eyes with and without pseudoexfoliation. *J Cataract Refract Surg.* 2005;31(5):1002-1005. doi:10.1016/j.jcrs.2004.09.051.
 10. Chylack LTJ, Wolfe JK, Singer DM, et al. The Lens Opacities Classification System III. The Longitudinal Study of Cataract Study Group. *Arch Ophthalmol.* 1993;111(6):831-836.
 11. Schlotzer-Schrehardt U, Naumann GOH. Ocular and systemic pseudoexfoliation syndrome. *Am J Ophthalmol.* 2006;141(5):921-937. doi:10.1016/j.ajo.2006.01.047.
 12. Sanders DR, Retzlaff J, Kruff MC. Comparison of the SRK II formula and other second generation formulas. *J Cataract Refract Surg.* 1988;14(2):136-141.
 13. Maldonado G, Greenland S. Simulation study of confounder-selection strategies. *Am J Epidemiol.* 1993;138(11):923-936.
 14. Hemalatha BC, Shetty SB. Analysis of Intraoperative and Postoperative Complications in Pseudoexfoliation Eyes Undergoing Cataract Surgery. *J Clin Diagn Res JCDR.* 2016;10(4):NC05-08. doi:10.7860/JCDR/2016/17548.7545.
 15. Erkeyhan GE, Dogan S. Cataract Surgery and Possible Complications in Patients with Pseudoexfoliation Syndrome. *Eurasian J Med.* 2017;49(1):22-25. doi:10.5152/eurasianjmed.2016.0060.
 16. Dwivedi NR, Dubey AK, Shankar PR. Intraoperative and Immediate Postoperative Outcomes of Cataract Surgery using Phacoemulsification in Eyes with and without Pseudoexfoliation Syndrome. *J Clin Diagn Res JCDR.* 2014;8(12). doi:10.7860/JCDR/2014/10004.5277.
 17. Kanthan GL, Mitchell P, Burlutsky G, Rochtchina E, Wang JJ. Pseudoexfoliation syndrome and the long-term incidence of cataract and cataract surgery: the blue mountains eye study. *Am J Ophthalmol.* 2013;155(1):83-88.e1. doi:10.1016/j.ajo.2012.07.002.

18. Rudkin AK, Edussuriya K, Sennanayake S, et al. Prevalence of exfoliation syndrome in central Sri Lanka: the Kandy Eye Study. *Br J Ophthalmol*. 2008;92(12):1595-1598. doi:10.1136/bjo.2008.146407.
19. Romero-Aroca P, Masip-Serra R, Martinez-Salcedo I, Salvat-Serra M, Fernandez-Ballart J, Bautista-Perez A. High prevalence of pseudoexfoliation syndrome and its complications in Tarragona in northeast Spain. *Eur J Ophthalmol*. 2011;21(5):580-588.
20. Viso E, Rodriguez-Ares MT, Gude F. Prevalence of pseudoexfoliation syndrome among adult Spanish in the Salnes eye Study. *Ophthalmic Epidemiol*. 2010;17(2):118-124. doi:10.3109/09286581003624970.
21. Govetto A, Lorente R, Vazquez de Parga P, et al. Frequency of pseudoexfoliation among patients scheduled for cataract surgery. *J Cataract Refract Surg*. 2015;41(6):1224-1231. doi:10.1016/j.jcrs.2014.09.039.
22. Moreno Montanes J, Alcolea Paredes A, Campos Garcia S. Prevalence of pseudoexfoliation syndrome in the northwest of Spain. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1989;67(4):383-385.

Table 1. Demographic and clinical characteristics

Characteristics	PES group	Non-PES group	P value
Eyes/patients (n)	120 (106)	561 (487)	
Male, % (n)	50.94% (52)	39.96% (201)	0.0373**
Age (years, mean \pm SD)	77.87 \pm 5.57	75.75 \pm 6.89	0.0031**
Follow-up (days, mean \pm SD)			
Visit 1	1.01 \pm 0.10	1.01 \pm 0.08	0.6883
Visit 2	8.93 \pm 1.98	9.26 \pm 1.70	0.0855
Visit 3	40.14 \pm 3.25	40.72 \pm 5.56	0.3414
Visit 4	231.39 \pm 22.85	236.58 \pm 25.29	0.1387
Visit 5	394.21 \pm 42.76	395.46 \pm 42.65	0.8075
Maximum mydriasis (mean \pm SD)	7.24 \pm 0.88	7.80 \pm 0.88	0.0000***
Nuclear hardness \geq 3% (n)	30.36% (34)	32.08% (150)	0.7288
Anterior chamber depth $<$ 3% (n)*	15.09% (16)	14.31% (72)	0.8355
Glaucoma % (n)	36.79% (39)	18.69% (94)	0.0000***
α -Agonists % (n)	20.75% (22)	20.68% (104)	0.9855
Use of antiplatelets % (n)	33.96% (36)	25.45% (128)	0.0725
Use of anticoagulants % (n)	25.47% (27)	19.28% (97)	0.1510
High myopia % (n)	15.09% (16)	14.71% (74)	0.9196
Corticosteroids % (n)	21.70% (23)	17.69% (89)	0.3335

PES: pseudoexfoliation syndrome

* Van Herick technique

** Significant at 0.05; *** Significant at 0.01

Table 2. Main intraoperative and postoperative complications in patients with and without PES

		PES group			Non-PES group			OR	95% CI	P value
		N	Risk	95% CI	n	Risk	95% CI			
Intraoperative complications	PCR	6	0.05	0.02-0.10	28	0.05	0.03-0.07	1.00	0.42-2.41	0.9968
	VL	2	0.02	0.01-0.06	11	0.02	0.01-0.03	0.85	0-3.46	0.8308
	NL	0			0					
	ZD	7	0.06	0.03-0.12	5	0.01	0.01-0.02	6.89	2.27-20.93	0.0002**
	IM	13	0.11	0.06-0.18	30	0.05	0.04-0.08	2.15	1.10-4.22	0.0249*
Early postoperative complications	RD	0	0.01	0-0.04	8	0.02	0.01-0.03	0.27	0.02-4.71	0.1882
	NC	0	0.01	0-0.04	2	0.01	0-0.01	0.93	0.04-19.47	0.5124
	END	0	0.01	0-0.04	3	0.01	0-0.02	0.66	0.03-12.90	0.4221
	LL	0			0					

PCR = posterior capsular rupture; VL = vitreous loss; NL = nuclear luxation; ZD = zonular dialysis; IM = intraoperative myosis; RD = retinal detachment; SC = suprachoroidal hemorrhage; END: endophthalmitis; LL = lens luxation.

95% CI: confidence interval calculated using the Cornfield method; P value: calculated using the Pearson test; risk: risk proportion, with application of constant correction for cases with an empty category.

Table 3. Logistic regression according to Maldonado criteria

	Odds ratio	Standard error	Z value	p > z	95 % CI
PES	1.02	0.4	0.045	0.9642	0.47 - 2.21
Myopia	2.19	2	0.858	0.3909	0.36 - 13.16
Anticoagulants	0.6	0.42	-0.734	0.4628	0.16 - 2.32
α-agonists	0.66	0.46	-0.589	0.5558	0.17 - 2.62
AC	0.57	0.19	-1.662	0.0966	0.3 - 1.1
Mydriasis	0.52	0.08	-4.339	0.0000	0.39 - 0.7
Constant	53.14	77.12	2.738	0.0062	3.09 - 913.58

PES : Pseudoexfoliation; AC: length of anterior chamber in mm; Mydriasis: mean mydriasis in mm.

Table 4. Comparison of preoperative and postoperative values

Values (30 days after surgery)	PES Group					Non-PES Group				
	Pre-surgery		Post-surgery		P value	Pre-surgery		Post-surgery		P value
	Mean	SD	Mean	SD		Mean	SD	mean	SD	
BCVA										
(total)	0.23	0.15	0.71	0.25	0.000	0.23	0.15	0.69	0.23	0.000
(0.5-1]	0.25	0.16	0.82	0.14	0.000	0.25	0.15	0.79	0.13	0.000
(0.1-0.5]	0.16	0.10	0.35	0.11	0.000	0.18	0.13	0.41	0.11	0.000
(<0.1]	0.02	0.02	0.03	0.01	0.000	0.02	0.02	0.05	0.03	0.000
IOP										
(mmHg)	17.13	2.80	15.51	3.28	0.000	16.01	3.37	15.20	1.74	0.000

PSX: Pseudoexfoliation; BCVA: Best corrected visual acuity; IOP: Intraocular pressure (mm Hg).

Figure 1: Flowchart

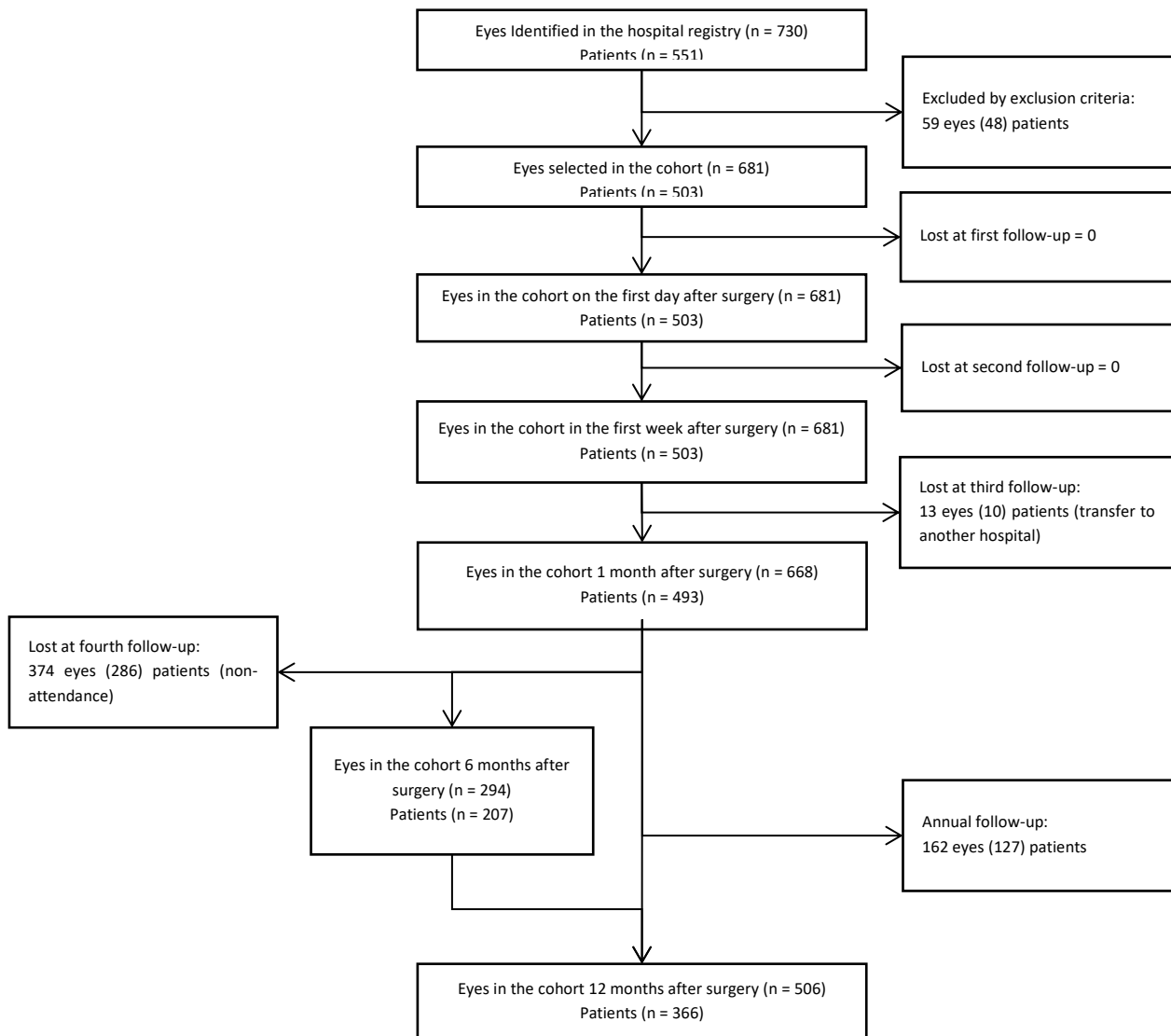


Figure 2. Intraocular pressure (IOP) over follow-up period in patients with and without pseudoexfoliation syndrome (PES)

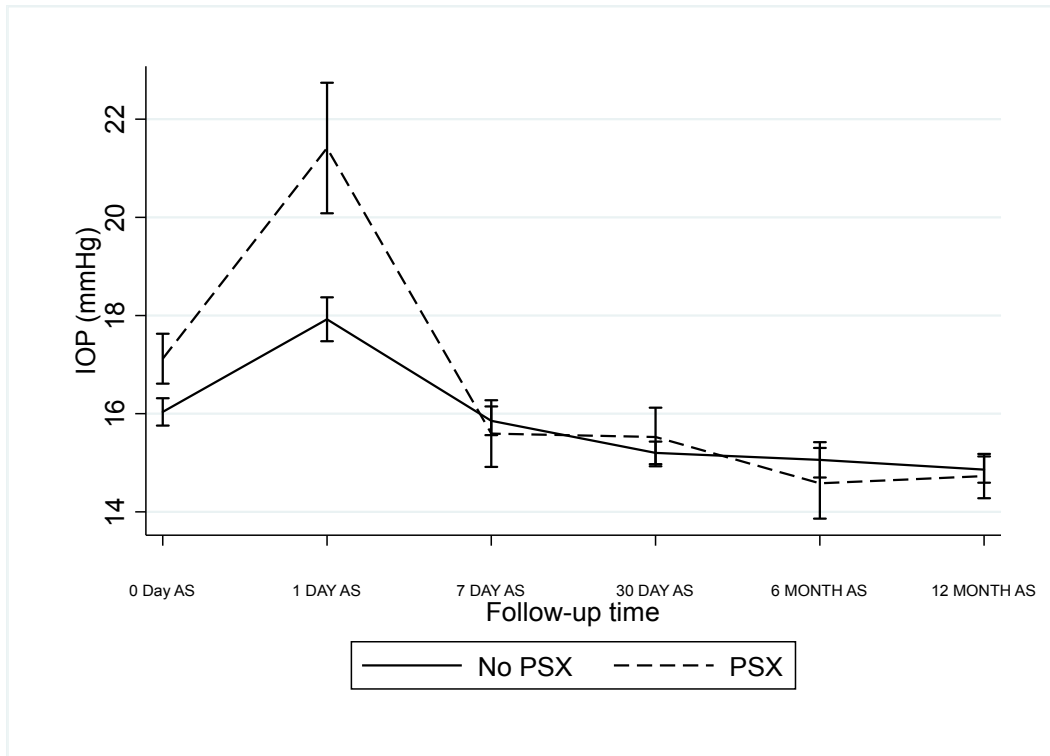
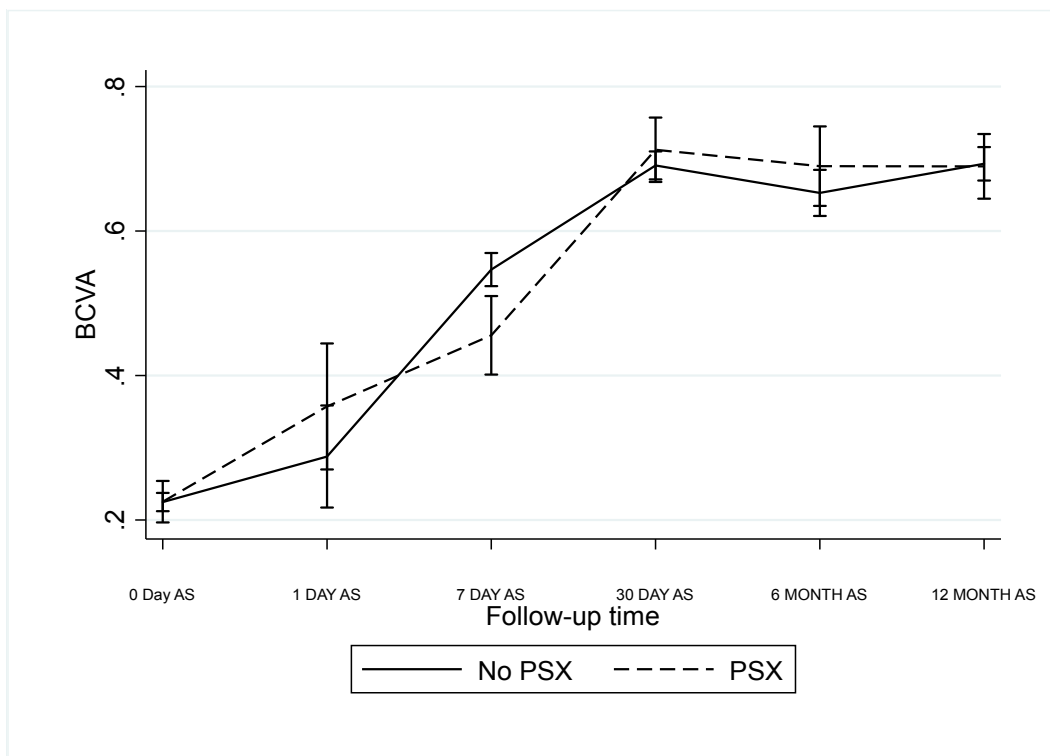


Figure 3. Best corrected visual acuity (BCVA) over follow-up period in patients with and without pseudoexfoliation syndrome (PES)



6.2 Artículo: Determinants of the risk of intraoperative complications in phacoemulsification among patients with pseudoexfoliation.

Authors

Pedro Vazquez-Ferreiro^{1,6} (cefotaxima@gmail.com); Francisco J Carrera-Hueso² (javier_carrera2690@yahoo.es); Narjis Fikri-Benbrahim³ (narjisfikri@yahoo.es); Marta Diaz-Rey¹ (mdiarey50@gmail.com); María Auxiliadora Ramón Barrios⁴ (mramonbarrios@yahoo.es); Jaime E Poquet Jornet⁵ (jaime.poquet@marinasalud.es).

Affiliation

¹ MD. Ophthalmology Department. Hospital Virxen da Xunqueira, Cee, A Coruña, Spain;

² Pharm D. Pharmacy Department. Hospital Dr Moliner. Porta Coeli s/n Serra, 46118 Valencia, Spain;

³ Pharm. D. Researcher, Academic Center in Pharmaceutical Care, University of Granada, Spain;

⁴ Degree in Nursing. Hospital Universitario Dr Peset. Valencia, Spain;

⁵ Pharm D. Chief of Pharmacy Department. Hospital de Dénia. Marina Salud, Partida Beniadlà, s/n, Dénia, 03700 Alicante, Spain;

⁶ PhD in Pharmacy Program. University of Granada, Granada, Spain.

Abstract

Purpose: To study the relationship between pseudoexfoliation and other predictors in the development of complications in cataract surgery by phacoemulsification in patients with pseudoexfoliation.

Methods: A retrospective cohort study of patients undergoing cataract surgery by phacoemulsification in the health area of Cee in northwestern Spain during the two-year period from 2009 to 2010. Capsule rupture, choroidal hemorrhage, vitreous loss were included as complications and intraoperative nucleus or lens dislocation as the independent variable. Pseudoexfoliation, age, hardness, type of cataract, myopia, preoperative visual acuity, antiplatelet use, anticoagulant uses, alpha agonist use, mydriasis prior to surgery, anterior chamber depth and axial length were included as predictor variables. All predictive hierarchical models were tested using as a selection criterion the one minimizing the Akaike index.

Results: A total of 551 patients were initially identified from hospital register, of which 48 were excluded due to the presence of an exclusion factor. After the initial selection, the final sample was 681 eyes of 503 patients. Of the 8192 possible models, a model with the following 7 variables was selected: pseudoexfoliation, steroid use, alpha agonist use, nuclear hardness, mydriasis, anterior chamber depth, and axial length. The selected model had an Akaike index of 435.4 and an area under the curve of 0.7895 corresponding to a sensitivity of 6.2% and a specificity of 98.5%

Conclusion: Pseudoexfoliation, nuclear hardness, and alpha agonist use are risk factors strongly predictive of complications.

KEYWORDS: Pseudoexfoliation Syndrome, Phacoemulsification, Meta-Analysis, Cataract/complications, Cataract/surgery.

Introduction

Pseudoexfoliation (PES) is an entity characterized by the deposition of fibrillar material in various anatomic locations (1). Pseudoexfoliation increases the risk of cataract development and accelerates their progression, in addition to the development of intraoperative complications (2, 3). These complications lead to an increase in postoperative complications with a reduction in final visual acuity (4), increasing both direct and indirect costs in the development of the disease.

Prophylaxis and prevention of associated complications still remains today a challenge since the multitude of factors involved generates risk stratification systems with a considerable margin of error (5), and they do not always take into account the interactions of pseudoexfoliation with other factors.

Our objective is to try to determine the existence of other predictors that would enable us to stratify the risk of complications in surgery.

Methods

This retrospective cohort study was conducted based on the data obtained from patients undergoing phacoemulsification cataract surgery in a health area in northwestern Spain during the two-year period from 2009 to 2010. In the area, 551 patients (730 eyes) underwent cataract surgery. From this initial number of patients, 59 eyes of 48 patients were excluded due to the presence of traumatic cataracts, pharmacologically uncontrolled glaucoma

or previous eye surgery procedures. The remaining 503 patients with 681 eyes were initially followed for a period of 1 year, corresponding to the last checkup obtained in the patient. (Figure 1). Ethical permission for the study was obtained from the Ethics Committee (2015/502) and it complied with the Declaration of Helsinki guidelines.

All data were collected from the patients' medical charts using structured forms containing the demographic characteristics and the variables obtained in the clinical examination pre- and post-pupil dilation. The examination included determination of best corrected visual acuity (BCVA), presence of pseudoexfoliation using as a criterion the presence on the surface of the crystalline lens of fibrillar material forming a more or less complete ring (6), and description of the cataracts in terms of type and grade using a photographic scale according to the LOCS III classification system (7). The examination also included determination of intraocular pressure, anterior chamber depth and pupil diameter. In addition, keratometry and contact biometry applying the Sanders-Retzlaff-Kraff (SRK) II formula were determined (8).

The surgical procedure included dilation with topical mydriatic therapy: Tropicamide 1%, phenylephrine 10% and cyclopentolate 1%; and topical anesthesia with lidocaine 3% in nearly all cases. The surgical technique included performance of bimanual phacoemulsification through a 2.75 mm temporal limbal incision using the "divide and conquer" technique with a phacofragmenter (WHITESTAR Signature® Phacoemulsification System). The

hydrophobic acrylic, foldable, one-piece IOL of first intention was implanted in the capsular bag. In those cases in which zonular support was insufficient, a rigid polymethyl methacrylate (PMMA) lens was implanted. If there was no support, an anterior chamber intra-ocular lens (ACIOL) was implanted in first or second intention.

Intraoperative complications considered in the study were capsule rupture, choroidal hemorrhage, vitreous loss and lens and nucleus dislocation and the presence of any one of them was considered as a complication. Pseudoexfoliation, age, hardness, type of cataract, myopia, preoperative visual acuity, antiplatelet use, anticoagulant uses, alpha agonist use, mydriasis prior to surgery, anterior chamber depth and axial length were used as predictor variables. The existence of collinearity between the different variables was previously discarded.

To construct the model, logistic regression was applied to all predictor variables involved, for which all possible hierarchical models including all the variables were tested, seeking to minimize the Akaike index.

All statistical analyses were performed using STATA 15 (StataCorp. 2017. Stata Statistical Software: Release 15. College Station, TX: StataCorp LLC).

Results

A total of 551 patients were initially identified from hospital register, of which 42 were excluded due to the presence of an exclusion factor, leaving 681 eyes of 503 patients after the initial selection. The

course of the patients can be seen in Figure 1. Of the selected patients, 106 patients had pseudoexfoliation (Table 1), with a distribution by gender of 50.94% in men with PES (52 patients) and 39.6% in men without PES (201 patients). Among these patients, there were a total of 34 capsule ruptures (6 with PES and 28 without PES), 13 vitreous loss (2 with PES and 11 without PES), no nuclear dislocation, and 12 zonular dialysis, corresponding to 7 in patients with PES and 5 in patients without PES. Prevalence of intraoperative complications was 8.66% overall.

A total of 8192 models were tested, prioritizing the models that minimized the Akaike criterion. Three models were obtained with equally low values, which included different combinations of pseudoexfoliation, steroid use, antiplatelet use, alpha agonist use, nuclear hardness, maximum mydriasis in millimeters, anterior chamber depth and total axial length. The finally selected model (Table 2) has an Akaike value of 435.4, with an area under the curve of 0.7895 (Figure 2), a sensitivity of 6.2% and a specificity of 98.5%, and includes 7 variables: pseudoexfoliation, steroid use, alpha agonist use, nuclear hardness, mydriasis, anterior chamber depth, and axial length. Overall, it has a positive predictive value of 46.67% and a negative predictive value of 87.85% and correctly classifies 86.90% of patients, with a R^2 of 0.1334.

The selected model is shown in Table 3. There were two risk factors that were found to be significant in the model: alpha agonist use, OR= 2.74 (95% CI: 1.26-5.97),

and nuclear hardness, OR= 2.00 (95% CI: 1.44-2.78). Pseudoexfoliation, OR= 1.38 (95% CI: 0.76-2.50), was not found to be significant in the overall model as a risk factor, largely due to the sample size. On the other hand, mydriasis in mm, OR= 0.58 (95% CI: 0.45-0.75), anterior chamber depth, OR= 0.55 (95% CI: 0.32-0.95), steroid use, OR= 0.49 (95% CI: 0.20-1.20) and axial length, OR= 0.66 (95% CI: 0.39-1.12) were found to be protective, mydriasis and anterior chamber depth being significant and with a strongly protective effect.

Discussion

Cataract surgery performed under routine conditions with topical anesthesia, with a multitude of circumstances that can modify an uneventful surgery at any moment, poses a challenge for any predictive model, and in fact there are few models that have been widely tested to stratify risk (9).

In our model, very high odds ratios for intraoperative complications were obtained in key variables previously described in other studies, such as pseudoexfoliation (10), (11), (12), (13) nuclear hardness (14), alpha agonist use (15), and other important protective effects, such as mydriasis (14) or anterior chamber depth (16). However, recognized factors such as age (12), (17), (4) though it is not universally accepted (18), gender (12), (13) arterial hypertension (10), type of cataract (14) or the presence of diabetes (12), (19) were not significant.

Among published studies, pseudoexfoliation is the most frequently mentioned determinant. In the study by

Scorilli (11) with 1052 patients, although the anesthetic technique was not topical but peribulbar, pseudoexfoliation achieved a OR value of 5.1 for the development of capsule rupture and vitreous loss. Other authors have given equally high values in other source populations, such as Drolsum (20), who, in a cohort of 1152 patients undergoing cataract surgery by phacoemulsification, obtained an OR of 2.39 for posterior capsule rupture, which was significant. In the study by Salowi (12), based on 36 public hospitals in Malaysia with a total of 150213 patients, and though only capsule rupture was considered as a complication, gave it an OR value of 1.36, though it is true that age was included in the adjustment of the logistic regression, which due to the effect of accumulation of pseudoexfoliative material over time, may result in a slight decrease in the OR value versus other studies. Indeed, the study of Thevi in 12992 patients from Melaka Hospital in Malaysia, also provided an OR value of 2.18, which was the only intraocular risk factor recognized by the authors as significant. This very high value found in studies in the Malaysian area, however, is not universally accepted since after adjusting for age, gender and ethnicity, Thanigasalam (21) found an OR of 3.083 for posterior capsule rupture with confidence intervals of 0.689-13.801, which was not significant. In the same line, Menkhaus (22), in a sample of 1210 patients, found no difference in intraoperative complications between patients with and without pseudoexfoliation.

The development of a predictive model as in this study implies two possible options, either to use previously described predictor variables and formulate a theoretical model that is then tested in a reference population (5) or to develop a regression model discarding the variables that have less weight in calculation of the overall odds of complications applying criteria that allow us to obtain a parsimonious model with a reduced number of involved variables (23). We used the latter approach since it allows us to assess jointly all the involved variables, so that concurrent events functioning as modifiers can be assessed. However, there are certain limitations to this type of approach, since it requires large sample sizes, especially if the risk factors are uncommon, lest nonsignificant confidence intervals be obtained.

Our study suffered from several handicaps, as, for example, we had a small number of events and a relatively long list of factors to be studied. This was revealed in the level of significance of the risk factors, which showed wide large intervals, despite being risk factors for known complications such as pseudoexfoliation. In our favor, the existence of strict inclusion and exclusion criteria reduced the variability of the comparison between groups which, together with a high prevalence of complications, allowed us to obtain several variables with high predictive value within the model. Moreover, in a model of this nature, our objective is not significance but to obtain an adequate classification of patients into risk groups with a view to their stratification. With the

model constructed, we obtained an adequate classification in nearly 86.90% of the cases.

Conclusion

Pseudoexfoliation, nuclear hardness, and alpha agonist use are risk factors strongly predictive of complications.

References

1. Shingleton B.J., Marvin A.C., Heier J.S., et al. Pseudoexfoliation: High risk factors for zonule weakness and concurrent vitrectomy during phacoemulsification. *Journal of cataract and refractive surgery*.
2. Govetto A, Lorente R, Vazquez de Parga P, et al. Frequency of pseudoexfoliation among patients scheduled for cataract surgery. *J Cataract Refract Surg*. 2015;41(6):1224-1231. doi:10.1016/j.jcrs.2014.09.039.
3. Kanthan GL, Mitchell P, Burlutsky G, Rochtchina E, Wang JJ. Pseudoexfoliation syndrome and the long-term incidence of cataract and cataract surgery: the blue mountains eye study. *Am J Ophthalmol*. 2013;155(1):83-88.e1. doi:10.1016/j.ajo.2012.07.002.
4. Gonzalez N, Quintana JM, Bilbao A, et al. Factors affecting cataract surgery complications and their effect on the postoperative outcome. *Can J Ophthalmol J Can*

- Ophthalmol.* 2014;49(1):72-79. doi:10.1016/j.jcjo.2013.09.013.
5. Muhtaseb M, Kalhoro A, Ionides A. A system for preoperative stratification of cataract patients according to risk of intraoperative complications: a prospective analysis of 1441 cases. *Br J Ophthalmol.* 2004;88(10):1242-1246. doi:10.1136/bjo.2004.046003.
 6. Schlotzer-Schrehardt U, Naumann GOH. Ocular and systemic pseudoexfoliation syndrome. *Am J Ophthalmol.* 2006;141(5):921-937. doi:10.1016/j.ajo.2006.01.047.
 7. Chylack LTJ, Wolfe JK, Singer DM, et al. The Lens Opacities Classification System III. The Longitudinal Study of Cataract Study Group. *Arch Ophthalmol.* 1993;111(6):831-836.
 8. Sanders DR, Retzlaff J, Kraff MC. Comparison of the SRK II formula and other second generation formulas. *J Cataract Refract Surg.* 1988;14(2):136-141.
 9. Kim BZ, Patel DV, Sherwin T, McGhee CNJ. The Auckland Cataract Study: Assessing Preoperative Risk Stratification Systems for Phacoemulsification Surgery in a Teaching Hospital. *Am J Ophthalmol.* 2016;171:145-150. doi:10.1016/j.ajo.2016.09.003.
 10. Abbasoglu OE, Hosal B, Tekeli O, Gursel E. Risk factors for vitreous loss in cataract surgery. *Eur J Ophthalmol.* 2000;10(3):227-232.
 11. Scorolli L, Scorolli L, Campos EC, Bassein L, Meduri RA. Pseudoexfoliation syndrome: a cohort study on intraoperative complications in cataract surgery. *Ophthalmol J Int Ophthalmol Int J Ophthalmol Z Augenheilkd.* 1998;212(4):278-280.
 12. Salowi MA, Chew FLM, Adnan TH, King C, Ismail M, Goh P-P. The Malaysian Cataract Surgery Registry: risk Indicators for posterior capsular rupture. *Br J Ophthalmol.* March 2017. doi:10.1136/bjophthalmol-2016-309902.
 13. Thevi T, Maizura Z, Abas AL. The Melaka Hospital cataract complications study analysis of 12,992 eyes. *Indian J Ophthalmol.* 2017;65(1):24-29. doi:10.4103/ijo.IJO_452_16.
 14. Artzen D, Lundstrom M, Behndig A, Stenevi U, Lydahl E, Montan P. Capsule complication during cataract surgery: Case-control study of preoperative and intraoperative risk factors Swedish Capsule Rupture Study Group report 2. *J Cataract Refract Surg.* 2009;35(10):1688-1693. doi:10.1016/j.jcrs.2009.05.026.
 15. Chatziralli IP, Peponis V, Parikakis E, Maniatea A, Patsea E, Mitropoulos P. Risk factors for intraoperative floppy iris syndrome: a prospective study. *Eye Lond Engl.* 2016;30(8):1039-1044. doi:10.1038/eye.2016.122.

16. Kuchle M, Viestenz A, Martus P, Handel A, Junemann A, Naumann GO. Anterior chamber depth and complications during cataract surgery in eyes with pseudoexfoliation syndrome. *Am J Ophthalmol.* 2000;129(3):281-285.
17. Hashemi H, Rezvan F, Etemad K, et al. Intraoperative Complications of Cataract Surgery in Tehran Province, Iran. *Optom Vis Sci Off Publ Am Acad Optom.* 2016;93(3):266-271. doi:10.1097/OPX.0000000000000795.
18. Robbie SJ, Muhtaseb M, Qureshi K, Bunce C, Xing W, Ionides A. Intraoperative complications of cataract surgery in the very old. *Br J Ophthalmol.* 2006;90(12):1516-1518. doi:10.1136/bjo.2006.098764.
19. Pershing S, Morrison DE, Hernandez-Boussard T. Cataract Surgery Complications and Revisit Rates Among Three States. *Am J Ophthalmol.* 2016;171:130-138. doi:10.1016/j.ajo.2016.08.036.
20. Drolsum L, Haaskjold E, Sandvig K. Phacoemulsification in eyes with pseudoexfoliation. *J Cataract Refract Surg.* 1998;24(6):787-792.
21. Thanigasalam T, Sahoo S, Kyaw Soe HH. Posterior Capsule Rupture during Phacoemulsification among Patients with Pseudoexfoliation-Is There A Correlation? *Malays J Med Sci MJMS.* 2014;21(4):51-53.
22. Menkhaus S, Motschmann M, Kuchenbecker J, Behrens-Baumann W. PEX syndrome and intraoperative complications in cataract surgery. *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 2000;216(6):388-392. doi:10.1055/s-2000-10585.
23. Vrieze SI. Model selection and psychological theory: a discussion of the differences between the Akaike information criterion (AIC) and the Bayesian information criterion (BIC). *Psychol Methods.* 2012;17(2):228-243. doi:10.1037/a0027127.

Table 1: Main characteristics of the sample.

	PES Group	No PES Group	P-value
Number of eyes/Patients (n)	120 (106)	561 (487)	
Males, % (n)	50.94 (52)	39.96 (201)	0.0373*
Age (mean + SD)	77.87 ± 5.57	75.75 ± 6.89	0.0031**
Maximum mydriasis (mean + SD)	7.24 ± 0.88	7.80 ± 0.88	0.0000**
Nuclear hardness ≥ 3, % (n)	30.36 (34)	32.08 (150)	0.7288
Anterior chamber depth <3 (van Herick grading), % (n)	15.09 (16)	14.31 (72)	0.8355
Glaucoma, % (n)	36.79 (39)	18.69 (94)	0.0000**
Alpha agonists, % (n)	20.75 (22)	20.68 (104)	0.9855
Antiplatelet use, % (n)	33.96 (36)	25.45 (128)	0.0725
Anticoagulant use, % (n)	25.47 (27)	19.28 (97)	0.1510
High myopia, % (n)	15.09 (16)	14.71 (74)	0.9196
Steroid use, % (n)	21.70 (23)	17.69 (89)	0.3335

PES: pseudoexfoliation.

* Significant at 0.05; ** Significant at 0.01

Table 2: Characteristics of the finalist models

Variables	AIC	BIC	AUC	Se	Sp	pfitHL
PES STER ALPHA HARDNESS MYDRIASIS AC AL	435.4	470.9	0.783	6.2	98.5	0.096
PES STER ALPHA HARDNESS MYDRIASIS AC AL	435.4	466.4	0.777	4.9	98.3	0.048
PES ANTIPLA ALPHA HARDNESS MYDRIASIS AC AL	435.4	470.9	0.783	7.4	98.7	0.141

AIC: Akaike Information Criterion; BIC: Schwarz Bayesian Criterion; AUC: Area Under the Curve; Se: Sensitivity (%); Sp: Specificity (%); pfitHL: Hosmer-Lemeshow Goodness-of-Fit.

PES: Pseudoexfoliation; STER: Steroid use; ALPHA: alpha agonist use; HARDNESS: **Hardness of the nucleus**; MYDRIASIS: Mydriasis; AC: **anterior chamber length**; AL: **Axial length**

Table 3: Variables in the selected model

Variable	Odds Ratio	Standard Error	P > z	[95% Confidence Interval]
PES	1.38	0.42	0.2879	0.76 - 2.50
STEROIDS	0.49	0.22	0.1185	0.20 - 1.20
ALPHA	2.74	1.09	0.0112	1.26 - 5.97
HARDNESS	2.00	0.34	0	1.44 - 2.78
MYDRIASIS	0.58	0.08	0	0.45 - 0.75
AC	0.55	0.15	0.0319	0.32 - 0.95
AL	0.66	0.18	0.1279	0.39 - 1.12
CONSTANT	4.43	99.66	0.0640	0.80 - 2855.84

PES: Pseudoexfoliation; STEROIDS: Steroid use; ALPHA: alpha agonist use; HARDNESS: Hardness of the nucleus; MYDRIASIS: Mydriasis; AC: anterior chamber length; AL: Axial length; CONSTANT: Constant Value.

Figure 1: Course of the sample

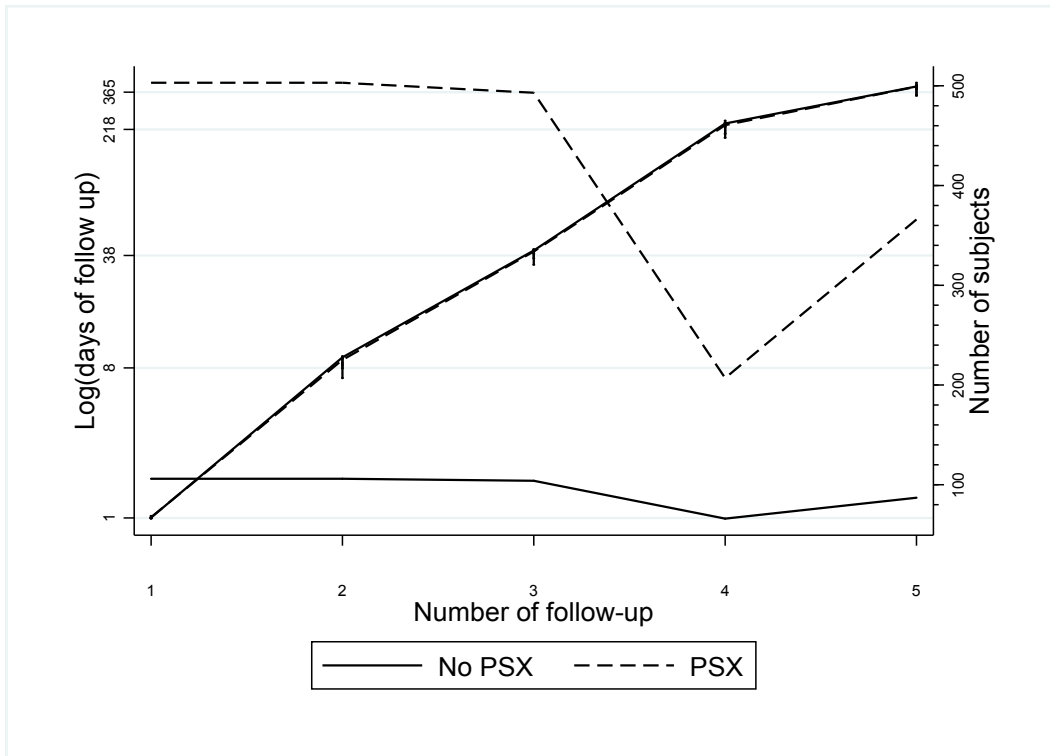
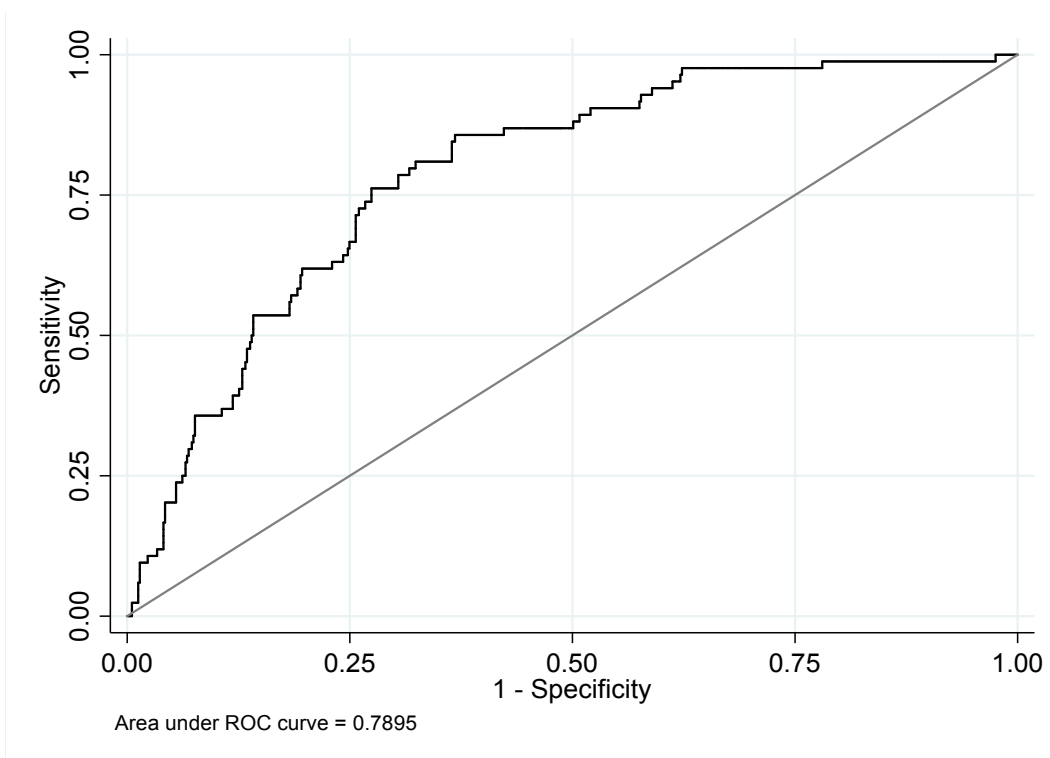


Figure 2: ROC curve of the best model obtained.



6.3 **Artículo: Hazard risk of lens luxation of pseudoexfoliative patients.**

Authors

Pedro Vazquez-Ferreiro^{1,5} (cefotaxima@gmail.com); Francisco J Carrera-Hueso² (javier_carrera2690@yahoo.es); Narjis Fikri-Benbrahim³ (narjisfikri@yahoo.es); Marta Diaz-Rey¹ (mdiarey50@gmail.com); Jaime E Poquet Jornet⁴ (jaime.poquet@marinasalud.es).

Affiliation

¹ MD.Ophthalmologic Department.Hospital Virxen da Xunqueira, Cee, A Coruña, Spain;

² Pharm D. Pharmacy Service.Hospital Dr Moliner.Porta Coeli s/n Serra, 46118 Valencia (Spain);

³ Pharm.D.Researcher, Academic Center in Pharmaceutical Care, University of Granada, Spain;

⁴ Pharm D. Head of Pharmacy Service.Hospital de Dénia. Marina Salud, Partida Beniadlà, s/n, Dénia, 03700 Alicante (Spain);

⁵ Doctor of Pharmacy Program. University of Granada, Spain.

Abstract

Purpose: To study the association between pseudoexfoliation syndrome (PES) and lens luxation during cataract surgery in a cohort from 8 towns in northwest Spain.

Methods: We performed a Cox survival analysis of 503 of a total of 551 patients who underwent phacoemulsification at a referral hospital for eye surgery over a period of 2 years. The maximum follow-up time was 7.5 years. Of the 681 eyes operated on during this period, 102 had PES. Data on surgical procedures and associated complications were obtained from medical records. All the hierarchical Cox proportional hazards models generated were evaluated using the Akaike information criterion (AIC). The dependent variable was lens luxation and the predictor variables were PES, age, sex, diabetes mellitus, myopia, maximum pupil diameter, length of anterior chamber and anterior vitreous, and use of corticosteroids, anticoagulants, antiplatelets, and α -agonists.

Results: Three cases of lens luxation were detected during follow-up: 2 in the PES group (cumulative follow-up of 424.063 years) and 1 in the non-PES group (cumulative follow-up of 2000.282 years). The overall hazards ratio (HR) was not significant, with a confidence interval (CI) that did not cross 1 and a *P* value of 0.0432 in the unilateral test. Of the 8192 Cox models analyzed, the model with the best fit had an AIC of 14.8. The two strongest predictors of lens luxation were PES, (HR, 2.42; 95% CI, 0.07-30.26) and age (HR, 1.21; 95% CI, 0.94-1.57).

Conclusion: PES and age appear to be risk factors for lens luxation in patients undergoing cataract surgery.

KEYWORDS: Exfoliation syndrome, Phacoemulsification, Cataract/complications, Cataract/surgery.

Introduction

Pseudoexfoliation syndrome (PES) is a genetic disorder in which deposits of fibrillar material form on the anterior segment of the eye and other structures.(1) Prevalence increases with age (many cases are diagnosed in patients aged 50 and above)(2), as it takes time for the material to accumulate on the different parts of the anterior segment (lens, epithelium, iridocorneal angle, ciliary body, and zonules). PES is thought to be caused by several mutations in the lysyl oxidase-like 1 gene, which has been attributed a role in the formation of elastic fibers.(3)

PES is an important predictor of complications and outcomes of cataract surgery.(4),(5) Its predictive ability is linked to multiple mechanisms, such as poor intraoperative pupil dilation and zonular weakness, which in turn are associated with a greater risk of capsular rupture, phacodonesis, and luxation of the nucleus and even the lens. PES has been identified as the main risk factor for lens luxation,(6),(7),(8) and this complication may not occur until years after the operation.

The aim of this study was to assess the risk of lens luxation in patients undergoing cataract surgery and identify possible predictors to minimize its occurrence.

Methods

In 2009 and 2010, we undertook a cohort study to analyze cataract complications in patients with PES. The study population consisted of 84 550 people living in 8 towns within the health district of A

Corulaña in Galicia, north west Spain;(9) 41 405 were male (48.98%) and 43,140 were female (51.03%). Just over a quarter of the population (21 690, 25.66%) was aged over 65 years. During the study period, 551 patients (730 eyes) underwent phacoemulsification at the referral hospital for eye surgery in the area. Forty-eight patients (59 eyes) were excluded from this initial cohort because they had cataracts with a history of trauma, glaucoma not controlled by medication, or a past history of eye surgery. The remaining 503 patients (681 eyes) were followed for a maximum of 7.5 years. Data on surgical procedures and outcomes were extracted from medical records up to the time of the patients' last visit (Figure 1). The study was approved by the local ethics committee (2015/502) and complied with the principles of the Declaration of Helsinki.

Demographic data were collected for all patients included in the final cohort. As per the hospital protocol, all patients scheduled for cataract surgery underwent a full eye examination consisting of measurement of visual acuity on EDTRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) charts(10) and slit-lamp examination before and after mydriasis. PES was defined as the presence of characteristic fibrillar material forming a more or less complete ring on the surface of the lens.(11) Cataract type and severity were assessed by slit-lamp examination following mydriasis using the photographic Lens Opacities Classification System III standards.(12) The surgical procedure consisted of bimanual phacoemulsification with a temporal 2.75-

mm limbal incision using the divide and conquer technique (WhiteStar Signature phaco machine, Advanced Medical Optics, Inc.). The primary intention was to insert a one-piece hydrophobic acrylic foldable intraocular lens into the capsular bag, or a rigid polymethyl methacrylate (PMMA) lens in cases of zonular insufficiency. In eyes with zonular deficiency, an anterior chamber intraocular lens was inserted (primary or secondary intention).

We built a Cox proportional hazards model to estimate the risk of lens luxation associated with cataract surgery through the calculation of hazard ratios. Patients who were lost to follow-up or who died during this period were treated as censored in the survival analysis. The proportional hazards assumption, i.e., the assumption that the hazard of lens luxation was proportional over time, was assessed by Schoenfeld residual analysis prior to selecting the models with the lowest Akaike information criterion (AIC). Models with an identical fit according to this criterion were further evaluated using Harrell's concordance statistic and the Schwarz Bayesian criterion.

In addition to PES, the predictors in the initial Cox model were age (decimal years), sex (with male sex as the reference category), diabetes mellitus, high myopia, use of corticosteroids, anticoagulants, antiplatelets, and α -agonists, maximum pupil diameter (mm), length of anterior chamber and anterior vitreous (both in mm), and occurrence of surgical complications (capsular rupture, vitreous loss, and intraoperative zonular dehiscence). Lens luxation, defined as the complete or incomplete rupture of the

zonule with the displaced intraocular lens remaining behind the pupil, was included as the dependent binary variable.

All statistical analyses were performed using STATA 15 (Stata Corp LP, College Station, TX, USA).

Results

Of the 503 patients included in the cohort, 33 died during the study period (Fig. 1). The remaining patients were followed for a mean (SD) of 3.55 (1.25) years. Table 1 shows the demographic characteristics of the sample, together with data on associated systemic conditions and known or suspected risk factors for lens luxation. On comparing the distribution of data between patients with and without PES (data not shown), the only significant difference detected was degree of myopia and age, which were slightly higher in the PES group.

Three cases of lens luxation were identified during follow-up. Two cases occurred in the PES group (cumulative follow-up of 424.063 years) and one in the non-PES group (cumulative follow-up of 2000.282 years). The overall hazards ratio (HR), 9.43 (95% CI, 0.49-556.57), was not significant, with a confidence interval that crossed 1 and a *P* value of 0.0432 in the unilateral test. The Kaplan-Meier survival curves for the cohort are shown in Figure 2.

Of the 8192 hierarchical Cox models generated, we selected the 3 best-fitting models, all with an AIC of 14.8. We then selected the model with the best Harrell concordance statistic (0.957) and Schwarz Bayesian criterion (23.8). This model

included sex, diabetes mellitus, use of corticosteroids, anticoagulants, and α -agonists, myopia, PES, and occurrence of capsular rupture and vitreous loss from any cause (Table 2). The Schoenfeld residual for the assumption of proportional hazards was 0.6237. PES was the strongest predictor of lens luxation in the model, with an HR of 1.42. It was also the strongest predictor when analyzed separately. Age was the second most important risk factor, with an HR of 1.22. The remaining factors showed a nonsignificant protective effect of less than 1×10^{-18} with nonsignificant confidence intervals and values ranging from 5.17×10^{-16} for high myopia to 1.35×10^{-20} for male sex. When analyzed separately, PES and age were the only significant predictors of lens luxation. The differences between the HRs for the PES and non-PES cohorts were nonsignificant (log rank test, $p=0.0931$).

Discussion

Intraocular lens decentration and dislocation are serious complications of cataract surgery. Their prevalence, however, seems to have fallen, with current rates of around 0.01% contrasting with the rates of 0.2% to 3% described in the 1980s.(14) The time of occurrence of these complications is also highly variable, with data from the largest series to date showing occurrence times ranging from the same day as the operation to 24 years later.(15)

In our review of the literature, we found no studies that have used Cox proportional hazard models to analyze the

probability of lens luxation in patients with cataracts. The literature does, however, contain numerous cases series(7),(8),(14),(15),(16),(17),(18) and cohort studies(19),(20) that have identified an association between PES and lens luxation. In addition, based on data from a number of studies, PES would appear to be the most common risk factor in this setting.(8),(15),(21),(22),(23),(24),(25),(26),(27) Other risk factors associated with lens luxation in phacoemulsification are retinitis pigmentosa,(8),(21),(24),(27), a history of vitrectomy,(21),(24), eye trauma,(21),(22),(24),(27) previous uveitis,(8),(22),(24),(27), surgical complications,(21),(23) axial length,(21)and previous myopia(24),(27) Our series is the first to observe a link between age and lens luxation.

The presence of pseudoexfoliative material weakens the zonules, and this, in addition to the mechanical stress of surgery (particularly during the insertion of the lens) can cause lens luxation. Our hypothesis is that the risk of zonular dehiscence is higher in older patients due to the greater accumulation of pseudoexfoliative material over the years. Our study has several limitations, in particular its limited power due to the small sample size. In fact, we believe that the lack of significance observed for several of the variables may be explained by the few eyes analyzed. In addition, there were relatively few cases of lens luxation, which limited our options for analyzing the role and distribution of other study variables. As lens luxation is a rare complication of cataract surgery, the

survival confidence intervals are very wide, reducing the statistical power of the study even further. Finally, follow-up times varied considerably from one case to the next, and there was a high loss to follow-up in the later period, although the Schoenfeld residual analysis demonstrated the proportionality of hazards over time.

One of the main strengths of our study is its design, as the risk of selection and reporting bias will have been limited by the use of a cohort treated by the same team of specialists and the relatively long follow-up period. There were also few deaths in the cohort and thanks to the relatively long follow-up period, of almost 3.5 years, we were able to analyze 3 cases of lens luxation, despite the small size of the sample.

In conclusion, PES and age appear to be risk factors for lens luxation in patients who undergo cataract surgery.

References

1. Shingleton BJ, Crandall AS, Ahmed IIK. Pseudoexfoliation and the cataract surgeon: preoperative, intraoperative, and postoperative issues related to intraocular pressure, cataract, and intraocular lenses. *J Cataract Refract Surg.* junio de 2009;35(6):1101-20.
2. Hemalatha BC, Shetty SB. Analysis of Intraoperative and Postoperative Complications in Pseudoexfoliation Eyes Undergoing Cataract Surgery. *J Clin Diagn Res JCDR.* abril de 2016;10(4):NC05-08.
3. Thorleifsson G, Magnusson KP, Sulem P, Walters GB, Gudbjartsson DF, Stefansson H, et al. Common sequence variants in the LOXL1 gene confer susceptibility to exfoliation glaucoma. *Science.* 7 de septiembre de 2007;317(5843):1397-400.
4. Shingleton B.J., Marvin A.C., Heier J.S., O'Donoghue M.W., Laul A., Wolff B., et al. Pseudoexfoliation: High risk factors for zonule weakness and concurrent vitrectomy during phacoemulsification. *Journal of cataract and refractive surgery.* 2010.
5. Hyams M, Mathalone N, Herskovitz M, Hod Y, Israeli D, Geyer O. Intraoperative complications of phacoemulsification in eyes with and without pseudoexfoliation. *J Cataract Refract Surg.* mayo de 2005;31(5):1002-5.
6. Davis D, Brubaker J, Espandar L, Stringham J, Crandall A, Werner L, et al. Late in-the-bag spontaneous intraocular lens dislocation: evaluation of 86 consecutive cases. *Ophthalmology.* abril de 2009;116(4):664-70.
7. Werner L, Zaugg B, Neuhann T, Burrow M, Tetz M. In-the-bag capsular tension ring and intraocular lens subluxation or dislocation: a series of 23 cases. *Ophthalmology.* febrero de 2012;119(2):266-71.

8. Gimbel HV, Condon GP, Kohnen T, Olson RJ, Halkiadakis I. Late in-the-bag intraocular lens dislocation: incidence, prevention, and management. *J Cataract Refract Surg.* noviembre de 2005;31(11):2193-204.
9. Instituto Nacional de Estadística. (Spanish Statistical Office) [Internet]. [citado 13 de agosto de 2017]. Disponible en: <http://www.ine.es/>
10. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. diciembre de 1985;103(12):1796-806.
11. Schlotzer-Schrehardt U, Naumann GOH. Ocular and systemic pseudoexfoliation syndrome. *Am J Ophthalmol.* mayo de 2006;141(5):921-37.
12. Chylack LTJ, Wolfe JK, Singer DM, Leske MC, Bullimore MA, Bailey IL, et al. The Lens Opacities Classification System III. The Longitudinal Study of Cataract Study Group. *Arch Ophthalmol.* junio de 1993;111(6):831-6.
13. Maldonado G, Greenland S. Simulation study of confounder-selection strategies. *Am J Epidemiol.* 1 de diciembre de 1993;138(11):923-36.
14. Davis D, Brubaker J, Espandar L, Stringham J, Crandall A, Werner L, et al. Late in-the-bag spontaneous intraocular lens dislocation: evaluation of 86 consecutive cases. *Ophthalmology.* abril de 2009;116(4):664-70.
15. Kim SS, Smiddy WE, Feuer W, Shi W. Management of dislocated intraocular lenses. *Ophthalmology.* octubre de 2008;115(10):1699-704.
16. Balestrazzi A, Tosi GM, Alegente M, Mazzotta C, Esposti PL, Berni E, et al. Spontaneous in-the-Bag Intraocular Lens Luxation into the Vitreous Cavity: Last-Stage Complication of Pseudoexfoliative Syndrome after Phacoemulsification. *Ophthalmologica.* 2009;223(5):339-42.
17. Breyer DR, Hermeking H, Gerke E. [Late dislocation of the capsular bag after phacoemulsification with endocapsular IOL in pseudoexfoliation syndrome]. *Ophthalmol Z Dtsch Ophthalmol Ges.* abril de 1999;96(4):248-51.
18. Matsumoto M, Yamada K, Uematsu M, Fujikawa A, Tsuiki E, Kumagami T, et al. Spontaneous dislocation of in-the-bag intraocular lens primarily in cases with prior vitrectomy. *Eur J Ophthalmol.* junio de 2012;22(3):363-7.
19. Shingleton BJ, Nguyen B-KC, Eagan EF, Nagao K, O'Donoghue MW. Outcomes of phacoemulsification in

- fellow eyes of patients with unilateral pseudoexfoliation: single-surgeon series. *J Cataract Refract Surg.* febrero de 2008;34(2):274-9.
20. Menkhaus S, Motschmann M, Kuchenbecker J, Behrens-Baumann W. PEX syndrome and intraoperative complications in cataract surgery. *Klin Monatsbl Augenheilkd.* junio de 2000;216(6):388-92.
 21. Hayashi K, Hirata A, Hayashi H. Possible predisposing factors for in-the-bag and out-of-the-bag intraocular lens dislocation and outcomes of intraocular lens exchange surgery. *Ophthalmology.* mayo de 2007;114(5):969-75.
 22. Gross JG, Kokame GT, Weinberg DV. In-the-bag intraocular lens dislocation. *Am J Ophthalmol.* abril de 2004;137(4):630-5.
 23. Jakobsson G, Zetterberg M, Lundstrom M, Stenevi U, Grenmark R, Sundelin K. Late dislocation of in-the-bag and out-of-the bag intraocular lenses: Ocular and surgical characteristics and time to lens repositioning. *J Cataract Refract Surg.* octubre de 2010;36(10):1637-44.
 24. Fernandez-Buenaga R, Alio JL, Perez-Ardoy AL, Larrosa-Quesada A, Pinilla-Cortes L, Barraquer R, et al. Late in-the-bag intraocular lens dislocation requiring explantation: risk factors and outcomes. *Eye.* julio de 2013;27(7):796-801.
 25. Jehan FS, Mamalis N, Crandall AS. Spontaneous late dislocation of intraocular lens within the capsular bag in pseudoexfoliation patients. *Ophthalmology.* octubre de 2001;108(10):1727-31.
 26. Lorente R, de Rojas V, Vazquez de Parga P, Moreno C, Landaluce ML, Domínguez R, et al. Management of late spontaneous in-the-bag intraocular lens dislocation: Retrospective analysis of 45 cases. *J Cataract Refract Surg.* agosto de 2010;36(8):1270-82.
 27. Hirata A, Okinami S, Hayashi K. Occurrence of capsular delamination in the dislocated in-the-bag intraocular lens. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol.* septiembre de 2011;249(9):1409-15.

Table 1. Characteristics of the patients under study.

	% of all patients	Standard error	(95% confidence Interval)
Sex (male)*	n = 41.83	n = 0.02	37.95 - 45.82
Mean age (y) [†]	n = 76.15	n = 0.27	75.61 - 76.68
PES	n = 0.18	n = 0.02	14.82 - 20.92
Diabetes mellitus	n = 26.17	n = 0.02	22.81 - 29.83
HBP	n = 44.17	n = 0.02	40.24 - 48.16
Deafness	n = 16.67	n = 0.02	13.90 - 19.86
POAG	n = 22.17	n = 0.02	19.03 - 25.66
Stroke	n = 16.17	n = 0.02	13.44 - 19.33
Use of corticosteroids	n = 18.67	n = 0.02	15.75 - 21.98
Myopia	n = 15.00	n = 0.01	12.37 - 18.08
Use of antiplatelets	n = 26.17	n = 0.02	22.81 - 29.83
Use of oral anticoagulants	n = 20.67	n = 0.02	17.62 - 24.09
Use of α -agonists	n = 21.00	n = 0.02	17.93 - 24.44
Nuclear	n = 65.83	n = 0.02	61.95 - 69.52
Cataract type Cortical	n = 11.67	n = 0.01	9.34 - 14.48
Subcapsular	n = 22.50	n = 0.02	19.34 - 26.01
Narrow angle [‡]	n = 14.67	n = 0.01	12.06 - 17.72

HBP — high blood pressure, POAG — primary open-angle glaucoma, PES — phacoemulsification syndrome, Open angle primary glaucoma

*Reference category: male

[†]Decimal years

[‡]Angle < 2 on the van Herick scale

Table 2. Characteristics of the Cox proportional hazards model with the best fit.

Variable	Hazard ratio	Standard error	z	P > z	(95% confidence Interval)
Age in years	n = 1.22	n = 0.16	n = 1.51	n = 0,131	0.94 - 1.57
PES	n = 1.42	n = 2.22	n = 0.22	n = 0,822	0.07 – 30.26
Sex	1.35×10^{-20}	-	-	-	-
Use of corticosteroids	5.26×10^{-18}	-	-	-	-
High myopia	5.17×10^{-16}	-	-	-	-
Use of oral anticoagulants	1.36×10^{-18}	-	-	-	-
Use of α -agonists	3.86×10^{-19}	-	-	-	-
Posterior capsular rupture	1.27×10^{-18}	-	-	-	-
Vitreous loss	6.03×10^{-18}	-	-	-	-
Diabetes mellitus	5.33×10^{-19}	-	-	-	-

- Value too small (less than $1 \times 10e-4$) to be displayed.

Figure 1: Flowchart.

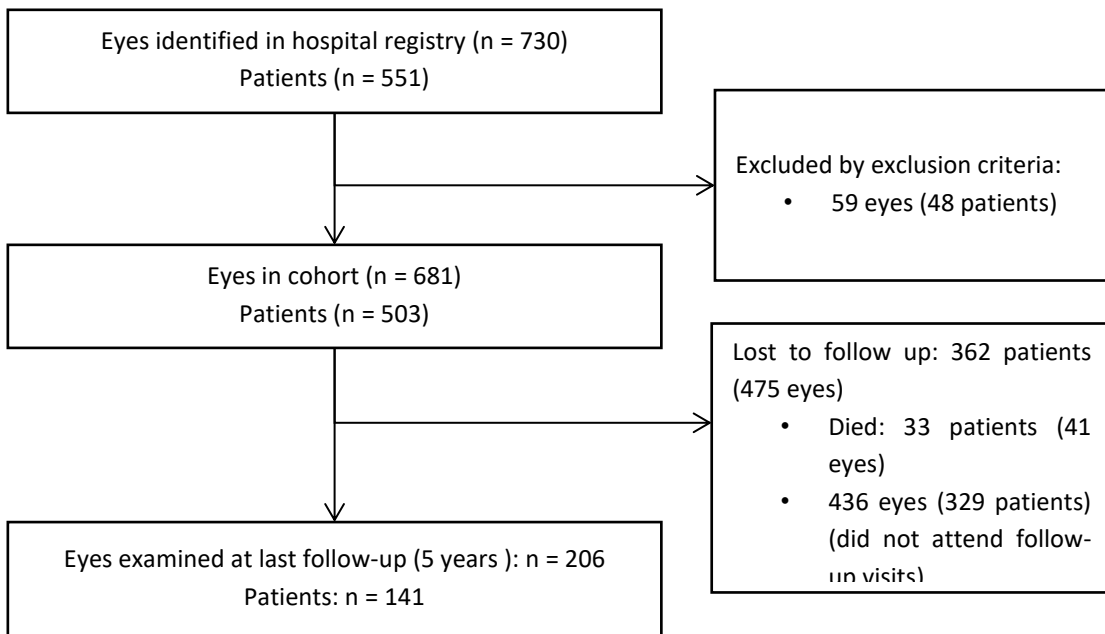
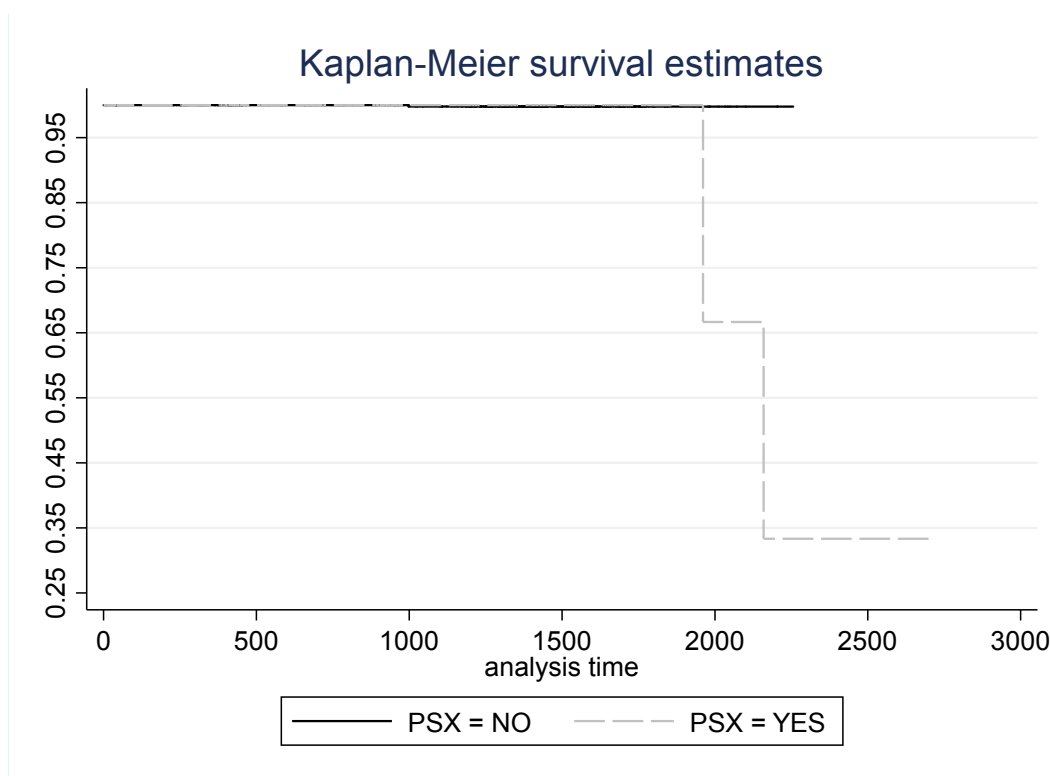


Figure 2:



6.4. Artículo: Effectiveness of intracameral phenylephrine in achieving mydriasis and reducing complications during phacoemulsification — a systematic review and meta-analysis.

JOURNAL OF OCULAR PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS
Volume 33, Number 10, 2017
© Mary Ann Liebert, Inc.
DOI: 10.1089/jop.2017.0084

ORIGINAL ARTICLE

Effectiveness of Intracameral Phenylephrine in Achieving Mydriasis and Reducing Complications During Phacoemulsification: A Systematic Review and Meta-Analysis

Pedro Vazquez-Ferreiro,^{1,2} Francisco J. Carrera-Hueso,³ Lidia Barreiro-Rodríguez,¹ Marta Diaz-Rey,¹ Jaime E. Poquet-Jornet,⁴ María Auxiliadora Ramón-Barrios,⁵ and Rafael Sanjuan-Cerveró^{2,6}

Abstract

Purpose: To compare the effectiveness of intracameral phenylephrine and topical mydriatics in achieving mydriasis and protecting against complications during phacoemulsification.

Methods: A systematic search of the literature comparing the mydriatic effect and surgical safety profile of intracameral phenylephrine and topical mydriatics in phacoemulsification was conducted in the Medline, Embase, Lilacs, Web of Science, Cochrane, ClinicalTrials.gov, and Teseo databases. The search targeted clinical trials, cohort studies, and case-control studies published between April 20, 2003 and August 14, 2016. Mydriatic effect was assessed by difference in means in pupil of all the patients in the studies [mean difference (MD)] and intraoperative complications were assessed by using inverse-variance weighted odds ratios (ORs), with adjustment for dose. A meta-regression analysis was also conducted, with adjustment for dose, use of epinephrine, tamsulosin use, and type of surgery and type of intraocular lens.

Results: We found 7 articles about mydriatic effect and another 7 about complications. Intracameral phenylephrine achieved a similar mydriatic effect to topical mydriatics, with a difference of less than 10% (MD -0.74 mm, 95% CI: -1.67 to 0.18 , $I^2=95.8\%$, $P<0.0001$). The pooled OR for complications was OR 0.50 , 95% CI: $0.19-1.31$, $I^2=0.0\%$, $P=0.670$, and posterior capsular rupture was the most common complication in the different studies analyzed.

Conclusion: Intracameral phenylephrine achieves a similar mydriatic effect to topical mydriatics (difference $<15\%$) and is associated with a not-significant effect on reducing the odds of intraoperative complications.

Keywords: phacoemulsification, phenylephrine, cataract, posterior capsular rupture, intraoperative complications, meta-analysis

Introduction

MAINTAINING PUPIL DILATION is a challenging component of phacoemulsification surgery, yet it is essential for preventing intraoperative and postoperative complications. Anatomic features¹ and surgical characteristics such as incision placement, irrigation, and fluidic parameters are all important considerations, but in recent years, surgeons have also had to consider the risk of complications due to intraoperative

floppy-iris syndrome (IFIS),² whose prevalence is increasing with the growing use of alpha 1 adrenergic antagonists to treat benign prostatic hypertrophy.

Various strategies have been used to reduce the risk of iris prolapse, iris billowing, and intraoperative miosis, which together form the classic triad of IFIS. Examples are use of mechanical devices such as hooks and expanding devices, modifications to surgical technique and fluidic parameters, and, more recently, administration of intracameral mydriatics

¹Ophthalmologic Department, Hospital Virxen da Xunqueira, Cee, A Coruña, Spain.

²Social Pharmacy Department, University of Granada, Granada, Spain.

³Pharmacy Department, Hospital Dr. Moliner, Serra, Valencia, Spain.

⁴Pharmacy Department, Hospital de Dénia, Dénia, Alicante, Spain.

⁵Pharmacy Department, Hospital Dr. Peset, Valencia, Spain.

⁶Traumatology Department, Hospital de Denia Marina Salud, Dénia, Alicante, Spain.

associated with improved surgical success rates.³ Intracameral phenylephrine has become a mainstay of treatment in such cases due to its relative safety in terms of fewer adverse effects and complications. It has even been proposed as a substitute for topical mydriatics.

Before intracameral phenylephrine can be accepted as the new gold standard in ophthalmology, however, more evidence is needed on optimal doses and safety and on the drug's true ability to reduce the incidence of intraoperative complications (in particular, posterior capsular rupture) and iris changes. The aim of this study was to determine the mydriatic effect of intracameral phenylephrine versus topical mydriatics and to assess its effectiveness in reducing intraoperative complications.

Methods

Data sources

We undertook a systematic review to answer 2 questions: (1) How does intracameral phenylephrine differ from topical mydriatics in terms of mydriatic effect and does this difference justify its use? and (2) Does intracameral phenylephrine reduce the risk of complications during phacoemulsification and how does it compare with topical mydriatics in this regard?

We searched for articles in the Medline, Embase, Lilacs, Web of Science, Cochrane, ClinicalTrials.gov, and Teseo databases by using the terms ("Phenylephrine"[Mesh] AND "Cataract"[Mesh]), ("Phenylephrine"[Mesh] AND "Phacoemulsification"[Mesh]), and ("Phenylephrine" AND "Phacoemulsification" OR "Cataract") and their equivalents for databases in languages other than English. The search targeted articles published between April 20, 2003 and August 14, 2016 and was extended by studying the reference lists of primary articles and a previous systematic review.⁴ No language restrictions were applied. A total of 1,525 articles were retrieved by the initial search (Fig. 1).

Selection of studies

Two authors (P.V.-F. and F.J.C.-H.), working independently, performed the literature search and the results were imported into a reference manager software program for de-duplication. Titles and abstracts were screened separately by 2 reviewers (J.E.P.-J. and M.A.R.-B.). The following studies qualified for inclusion: (1) cohort studies, clinical trials, and case-control studies comparing the use of intracameral phenylephrine and topical mydriatics in phacoemulsification; (2) studies reporting on mydriasis, intraoperative complications (posterior capsular rupture, vitreous loss, zonulysis, nuclear luxation), or at least one of the manifestations of IFIS (iris prolapse, iris billowing, or intraoperative miosis)⁴; and (3) studies containing sufficient data with which to calculate odds ratios (ORs) and corresponding 95% confidence intervals (CIs).

Data extraction

For the meta-analysis, 2 independent reviewers (P.V.-F. and F.J.C.-H.) extracted, using structured forms, the following information for each article: name of first author, article acceptance date, country of origin, number of cases and controls, study design, age, sex, type of surgery and

technique, use of hooks and epinephrine, type of intraocular lens, intraocular pressure and visual acuity before and after surgery, pupil diameter after administration of topical or intracameral mydriatic agent and at the end of surgery, how pupil diameter was measured, intraoperative complications (posterior capsular rupture, zonulysis, vitreous loss, nuclear luxation), and IFIS manifestations. Any doubts were resolved by consultation with a third researcher (L.B.-R.). The ORs of complications were obtained from the complications reported in each of the articles in the usual way. The mean and standard deviation of mydriasis at the beginning and at the end of surgery were obtained from the mean data and their CIs or directly from the articles.

Given the diverse nature of the studies (case-control, cohort, and cross-sectional studies), quality was evaluated separately by 2 researchers (P.V.-F. and F.J.C.-H.) using the Strobe scale, with calculation of mean scores to estimate overall quality. The registered clinical trials were evaluated by using the Score scale.

Statistical analysis

All statistical analysis was performed by using STATA (v. 11.0; StataCorp LP, College Station, TX), and statistical

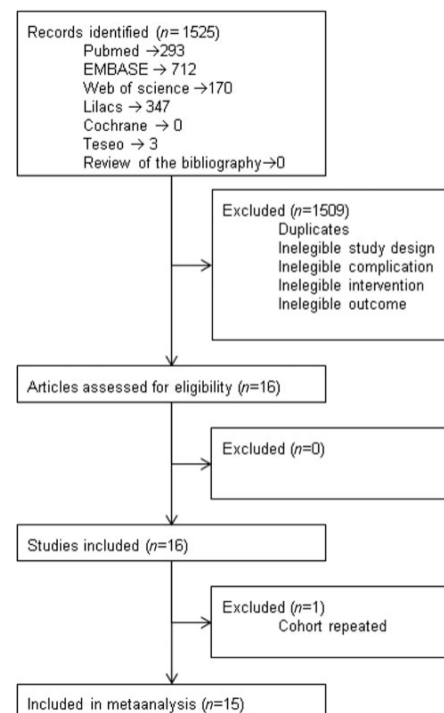


FIG. 1. Flowchart of the selection process.

PHENYLEPHRINE IN PHACOEMULSIFICATION

3

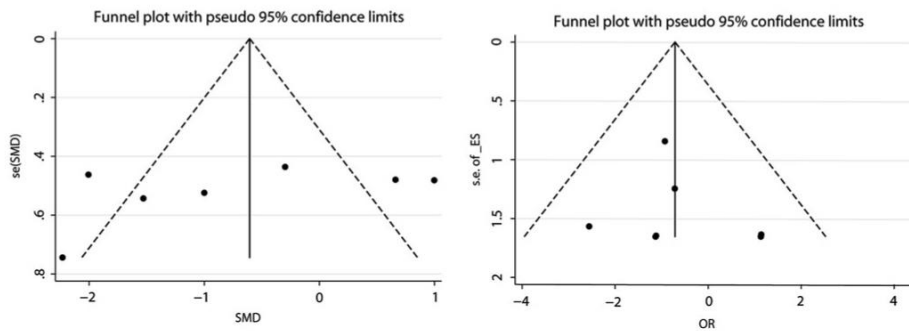


FIG. 2. Funnel plots of mydriasis dataset with 95% confidence limits: (a) for mean difference, (b) for complications.

significance was set at $P < 0.05$. Mydriatic effect was calculated as mean difference (MD), with adjustments for total dose administered, at the beginning of surgery after administration of the mydriatic agent. A difference of more than 15% of one procedure with respect to another was defined as

clinically significant. ORs were used to assess the main intraoperative complications, namely, posterior capsular rupture and zonular dialysis with or without associated vitreous loss. Results were expressed as the sum of the 2 complications without consideration of vitreous loss. Vitreous loss was

Downloaded by Duke Univ from online.liebertpub.com at 11/04/17. For personal use only.

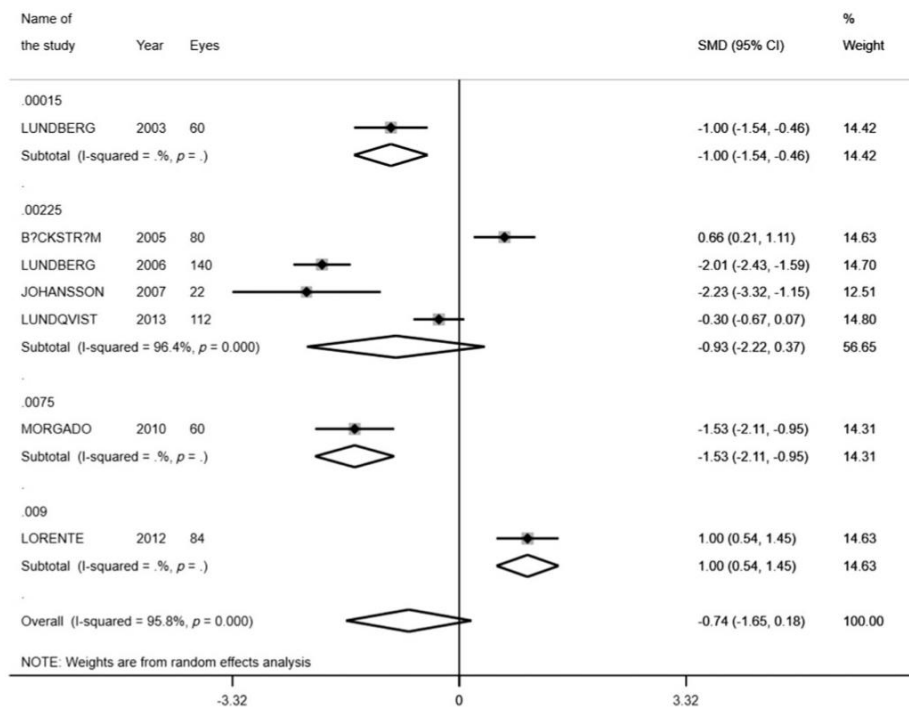


FIG. 3. Forest plot showing differences in mydriasis in overall and subgroup comparisons (by total dose administered in mg).

Downloaded by Duke Univ from online.liebertpub.com at 11/04/17. For personal use only.

TABLE 1. GENERAL CHARACTERISTICS OF THE 15 STUDIES INCLUDED

Study	Date	Type	Country	Cases			Controls			Total dose	Epin	Tams	Mean pupil	Complications	IFIS
				Eyes/males/patients	Age/SD (years)	Eyes/males/patients	Age/SD (years)	Eyes/males/patients							
Lundberg ⁵	April 20, 2003	CH	Sweden	30/NA/30	72/7	30/NA/30	72/10	0.00015	NA	NA	NA	Yes	PCR, ZD	P, B, M	
Behndig ⁶	November 22, 2003	CH	Sweden	198/NA/NA	75.9/9	198/NA/NA	76.9/8.3	0.002	0.0007	N	NA	No	PCR, ZD	P, B, M	
Bäckström ⁷	July 8, 2005	CH	Sweden	40/21/40	74.5/10.9	40/22/40	76.25/10.5	0.00225	0.0006	NA	NA	Yes	ZD	NA	
Manvikar ⁸	April 30, 2006	CH	UK	16/NA/NA	NA	6/NA/NA	NA	0.0063	NA	Y	NA	No	PCR, ZD	NA	
Lundberg ⁹	December 30, 2006	CH	Sweden	50/NA/50	75.5/9.0	90/NA/90	75.5/9.5	0.0025	NA	NA	NA	Yes	NA	NA	
Johansson ¹⁰	April 18, 2007	CH	Sweden	11/5/11	79.6/8.3	11/5/11	79.6/8.3	0.0025	N	N	NA	Yes	PCR, ZD	M	
Morgado ¹¹	January 5, 2010	CH	Portugal	30/21/30	79.3/NA	30/10/30	77.3/NA	0.0075	NA	NA	NA	Yes	PCR, ZD	P, B	
Mori ¹²	October 20, 2010	CH	Japan	39/32/39	68.2/14.3	65/16/65	67.2/9.9	0.00009	0.0001	NA	NA	NA	PCR, ZD	NA	
Lorente ¹³	April 27, 2012	CH	Spain	42/42/42	78.09/5.47	42/42/42	78.09/5.47	0.009	0.0006	Y	NA	Yes	NA	P, B, M	
Williams ¹⁴	July 1, 2012	CH	UK	50/NA/50	74/NA	50/NA/50	76/NA	0.0075	NA	NA	NA	No	PCR, ZD	P, B	
Lundqvist ¹⁵	June 12, 2013	CH	Sweden	56/27/56	53.1/7.9	56/27/56	53.1/7.9	0.00225	N	N	NA	Yes	PCR, ZD	P, B	
Lindstrom ¹⁶	July 5, 2014	CT	MIX	204/85/204	69.2/9.2	202/78/202	67.5/10.6	0.05	NA	NA	NA	No	PCR, ZD	NA	
Hovanesian ¹⁷	February 27, 2015	CT	MIX	405/167/405	69/9.4	403/168/403	68/10.2	0.05	NA	N	NA	No	NA	NA	
Labetoulle ¹⁸	October 10, 2015	CH	France	283/120/272	69.2/9.4	272/134/283	70.6/9.2	0.00062	NA	NA	NA	No	PCR, ZD	NA	
March de Ribot ¹⁹	January 29, 2016	CH	Spain	28/NA/NA	77.5/6	68/NA/NA	79.5/7.1	0.0005	N	Y	NA	No	PCR, ZD	NA	

Study: Name of first author; Type (CT, clinical trial; CH, cohorts); Country: origin of patients (MIX: multicentre); Age/SD: Age and standard deviation; Total dose (calculated as concentration × dose administered); Epin: use of epinephrine; Tams: tamsulosin user; Mean pupil: data on mydriases; Complications: PCR (posterior capsular rupture), ZD (zonular dialysis); IFIS: Manifestations of intraoperative floppy-iris syndrome (P: iris prolapse, B: iris billowing, M: iris miosis).
NA: data not available.

PHENYLEPHRINE IN PHACOEMULSIFICATION

5

TABLE 2. SENSITIVITY ANALYSIS BASED ON MEAN DIFFERENCES

Authors	Relative Iov weights		Random-effects model estimation on deletion of studies		
	Random effects (%)	wMD (95% CI)	wMD change (%)	I ² (%)	P
Lundberg and Behndig ⁵	-6.6	-0.67 (-1.80 to 0.46)	-6.6	0.0	0.9691
Behndig and Eriksson ⁶	0.0	-0.72 (-1.80 to 0.46)	0.0	0.0	0.9376
Bäckström and Behndig ⁷	36.9	-0.98 (-1.97 to 0.01)	36.9	0.0	0.9765
Manvikar and Allen ⁸	0.0	-0.72 (-1.68 to 0.25)	0.0	0.0	0.9376
Lundberg and Behndig ⁹	-34.6	-0.47 (-1.37 to 0.43)	-34.6	0.0	0.9282
Johansson et al. ¹⁰	-24.4	-0.54 (-1.61 to 0.52)	-24.4	0.0	0.9696
Morgado et al. ¹¹	-24.8	-0.54 (-1.61 to 0.53)	-24.8	0.0	0.9711
Mori et al. ¹²	0.0	-0.72 (-1.68 to 0.25)	0.0	0.0	0.9376
Lorente et al. ¹³	42.8	-1.02 (-1.90 to -0.15)	42.8	0.0	0.9604
Williams et al. ¹⁴	0.0	-0.72 (-1.68 to 0.25)	0.0	0.0	0.9376
Lundqvist et al. ¹⁵	10.2	-0.79 (-1.97 to 0.39)	10.2	0.0	0.794
Lindstrom et al. ¹⁶	0.0	-0.72 (-1.68 to 0.25)	0.0	0.0	0.9376
Hovanesian et al. ¹⁷	0.0	-0.72 (-1.68 to 0.25)	0.0	0.0	0.9376
Labetoulle et al. ¹⁸	0.0	-0.72 (-1.68 to 0.25)	0.0	0.0	0.9376
March de Ribot ¹⁹	0.0	-0.72 (-1.68 to 0.25)	0.0	0.0	0.9376

Iov, inverse of variance; wMD, weighted mean difference.

excluded to avoid including the same complication twice, as not all studies specified whether or not this condition was considered part of posterior capsular rupture or zonular dialysis. Complications were weighted by using an inverse-variance fixed-effects or random-effects model according to the level of heterogeneity, with application of the most conservative model in each case. Reduction in IFIS manifestations (any of the 3 components of the triad) was calculated by using inverse-variance weighted ORs. A meta-regression model was estimated for log-transformed ORs, with posterior capsular rupture with or without vitreous loss used as the dependent variable and total dose, use of hooks or retractors, use of epinephrine, tamsulosin, surgical technique, and type of lens used as independent variables. Because of the small number of studies included, 3 variables at most were included at any time in the models.

The Q test was used to assess heterogeneity between studies, and the statistical significance for the Q value in a fixed-effects model was set at $P > 0.10$. No evidence of significant bias was detected by funnel plots (Fig. 2) or the Egger test. A sensitivity analysis based on the separate removal of each study was used to assess the robustness of the results.

Results

The initial literature search identified 1,525 articles (Fig. 1). Just 16 remained after title and abstract screening and one of these, a cohort study, was removed due to duplication. The final number of articles was, thus, 15.

Most of the articles were from the 2000s⁵⁻¹⁰ or the 2010s¹¹⁻¹⁹ (this last study was a doctoral thesis); there were 12 European studies, 2 multicenter European/US studies, and just 1 Asian study. Thirteen of the 15 studies were cohort studies, and the other 2 were randomized clinical trials. Seven of the papers contained data on mydriasis and 12 described complications but only 7 were included because 5 of them had 0 effects on both arms (Table 1). There were 299 eyes treated with intracameral phenylephrine and 259 eyes treated with topical mydriatic agent in mydriasis analysis, and there were 688 and 659 eyes, respectively, in complications analysis.

The pooled analysis of studies containing data with which to calculate MD for mydriatic effect (measured in millimeters) showed that intracameral phenylephrine had a smaller effect than topical mydriatics (MD: -0.74, 95% CI: -1.67 to 0.18,

TABLE 3. BASIC META-REGRESSION MODEL FOR MEAN DIFFERENCE IN MYDRIASIS AND DOSE

Meta-regression	No. of observations = 4					
Estimate of between-study variance	tau ² = 1.699					
% Residual variation due to heterogeneity	Res I ² = 90.84%					
Proportion of between-study variance explained	Adj I ² = 4.72%					
With Knapp-Hartung modification	Model F (2,1) = 1.15; P > F = 0.5503					
Variables	Coeff.	Std. Err.	t	P > t	[95% CI]	
Phenylephrine dose	49.87335	277.3635	0.18	0.887	-3474.364	3574.111
Epinephrine	1.857012	1.637848	1.13	0.460	-18.95382	22.66785
Constant	-1.307854	1.14886	-1.14	0.459	-15.9055	13.28979

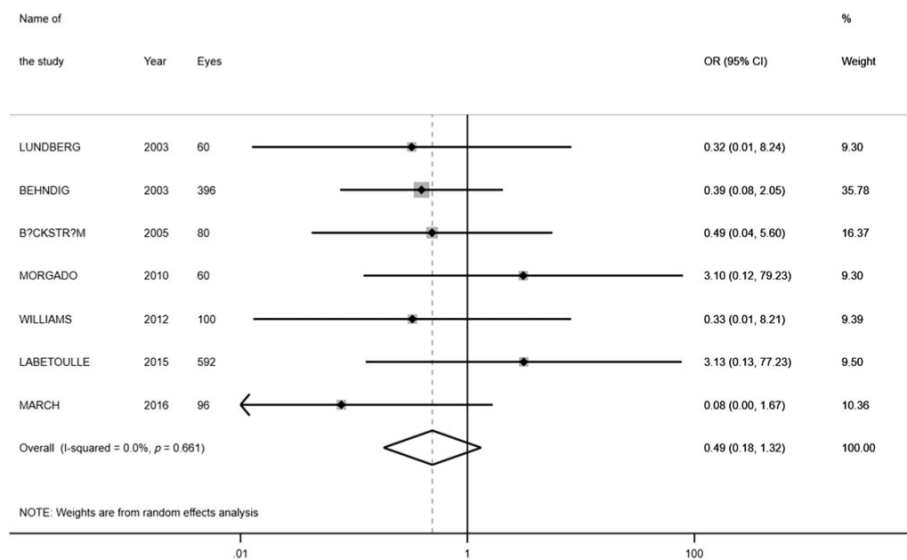


FIG. 4. Forest plot showing differences in complications (posterior capsule rupture or zonular dialysis) in overall and subgroup comparisons (by total dose administered in mg).

Downloaded by Duke Univ from online.liebertpub.com at 11/04/17. For personal use only.

$P < 0.0001$, $I^2 = 95.8\%$), but the difference was less than 15% of the maximum diameter reached with the topical group. The effect was maintained for all doses except the highest dose (MD: 1.0, 95% CI: 0.54–1.45), although comparisons are limited as this dose was used in just 1 study (Fig. 3). The effect was also maintained when the results were stratified by decade (MD: -1.11, 95% CI: 2.51–0.28, $I^2 = 96.2\%$, $P < 0.0001$ for the 2000s vs. MD: -0.27, 95% CI: -1.56 to 1.02, $I^2 = 95.8\%$, $P < 0.0001$ for the 2010s) and tamsulosin use (MD: -0.24, 95% CI: -2.74 to 2.22, $I^2 = 97.8\%$, $P < 0.0001$ for users vs. MD: -0.27, 95% CI: -1.54 to 1.02, $I^2 = 95.7\%$, $P < 0.0001$ for non-users). The effect was lost when epinephrine irrigation was used in conjunction with either topical mydriatics or intracameral phenylephrine (MD: 0.83, 95% CI: 0.50–1.14, $I^2 = 6.0$, $P = 0.302$ for epinephrine use vs. MD: -0.20, 95% CI: -3.09 to 0.69, $I^2 = 90.8$, $P = 0.001$ for non-use). The difference, however, was not significant due to the small number of studies reporting this variable. The sensitivity analysis showed that despite the small sample size, a considerable number of studies carried a significant weight (>40% in 1 case). This would appear to indicate that the effect was overestimated (Table 2).¹³

The meta-regression model with the best fit ($b = 49.87$) included total phenylephrine dose (mg) administered into the anterior chamber and the addition of epinephrine to the irrigation fluid (Table 3).

The second question addressed in the meta-analysis concerned the protective effect of intracameral phenylephrine on intraoperative complications. Analysis of complications with application of the continuity correction to studies with 0 events in one of the arms yielded an OR of 0.50 (95% CI:

0.19–1.31, $I^2 = 0.0\%$, $P = 0.670$), showing that there was no difference between the 2. This effect was maintained for all doses studied (Fig. 4).

No changes were observed when the results were stratified by decade (OR: 0.41, 95% CI: 0.12–1.42, $I^2 = 0.0$, $P = 0.978$ for the 2000s vs. OR: 0.68, 95% CI: 0.12–3.95, $I^2 = 20.6$, $P = 0.287$ for the 2010s) or by use of epinephrine (OR: 0.43, 95% CI: 0.11–1.64, $I^2 = 0.0$, $P = 0.879$ for use vs. OR: 0.08, 95% CI: 0.00–1.70, $I^2 = 0.0$, $P = 0.615$ for non-use). The results were not stratified by tamsulosin use due to insufficient data. The sensitivity analysis showed a similar weight for the different studies analyzed. A similar protective effect was observed for intracameral phenylephrine on IFIS manifestations (OR: 0.21, 95% CI: 0.03–1.29, $I^2 = 80.9$, $P = 0.0001$), and this was maintained when the results were stratified for the different factors analyzed.

Meta-regression was not performed due to the small number of studies in each category.

Discussion

In a 2008 member survey by the American Society of Cataract and Refractive Surgery (ASCRS), one-third of respondents reported using a variety of strategies for managing IFIS.²⁰ A white paper published that same year by the ASCRS recommended using intracameral mydriatics and adopting a progressive approach combining, as necessary, the use of cohesive ophthalmic viscosurgical devices and mechanical devices such as hooks and retractors.³ The first aim of this systematic review was to compare the mydriatic effect of

PHENYLEPHRINE IN PHACOEMULSIFICATION

7

intracameral phenylephrine and topical mydriatics in phacoemulsification. Based on reports by Behndig and Lundberg,²⁰ the effect for intracameral phenylephrine should theoretically be maintained for different doses, with a slightly greater response observed for higher doses up to a certain concentration. The source of this increase was traced to a study in which epinephrine was added to the irrigation solution in patients under treatment with tamsulosin.¹³ The reduction in mydriatic effect at high concentrations of phenylephrine has been attributed to the fact that this drug has low selectivity for α -receptors and that when used at a sufficiently high dose, it would bind to beta-receptors, inducing muscle relaxation. The discrepancy observed, thus, could be due to the synergic effect of epinephrine and high concentrations of phenylephrine. Unfortunately, we were unable to investigate this hypothesis due to the small number of cases in the studies analyzed.

We find that intracameral phenylephrine has a virtually neutral effect on reducing the odds of intraoperative complications, although the difference with topical mydriatics was not significant (OR: 0.50, 95% CI: 0.19–1.31, $I^2=0.0\%$, $P=0.670$). The effect was maintained on stratifying the results by study type. Again, our sample was too small to investigate whether the effect might have been greater in higher-risk patients, such as tamsulosin users. Nonetheless, a considerable reduction in the incidence of IFIS was observed when phenylephrine was combined with other strategies.

The quality of a meta-analysis is dependent on the quality and number of studies it analyzes. Although the quality scores were relatively high for the studies in our analysis, the relatively small effect detected for intracameral phenylephrine could be due to the scarcity of studies that met the inclusion criteria, the lack of clinical trials, and the moderate size of the cohort studies included. One result may also have been affected by the fact that a large percentage of the studies used the contralateral eye as a control eye. Nevertheless, although it could be argued that untreated eyes cannot be considered independent entities for the analysis of complications, the distribution of the comparative variables was uniform in all cases, minimizing the risk of bias.

Another limitation is the enormous variability of the procedures included under the term *phacoemulsification*. Considerable differences were detected for equipment, surgical technique, intracameral anesthesia, and even irrigation solution, further complicating comparison. We attempted to control for this variability by performing subgroup analyses. The results were similar to those in the overall analysis, although the power would have been significantly limited by the small size of the groups.

An additional limitation is related to the lack of a standardized protocol for the administration of intracameral phenylephrine. We detected considerable variations in terms of dosing schedules and amounts, and we controlled for these by stratifying results by effective dose (amount per total dose administered). Further, given the lack of a “universal formulation” for intracameral phenylephrine, researchers used different brands according to availability and did not always indicate whether the product contained excipients (and which) or other active ingredients. We also controlled for this by stratifying results according to the use of epinephrine and concomitant use of ocular nonsteroidal anti-inflammatory drugs. The results suggest that epinephrine and phenylephrine might exert a synergic effect, but we were unable to test

this hypothesis due to the lack of data. Confirmation of this synergic effect would permit the design of more specific protocols for preventing adverse effects, particularly in tamsulosin users and other high-risk groups.

Conclusions

Intracameral phenylephrine achieves a similar mydriatic effect to topical mydriatics (difference <15%), and it is associated with a not-significant effect on reducing the odds of intraoperative complications.

Author Disclosure Statement

No competing financial interests exist.

References

- Allan, B.D. Mechanism of iris prolapse: a qualitative analysis and implications for surgical technique. *J. Cataract Refract. Surg.* 21:182–186, 1995.
- Cheung, C.M.G., Awan, M.A.R., and Sandramouli, S. Prevalence and clinical findings of tamsulosin-associated intraoperative floppy-iris syndrome. *J. Cataract Refract. Surg.* 2006;32:1336–1339.
- Chang, D.F., Braga-Mele, R., Mamalis, N., et al. ASCRS White Paper: clinical review of intraoperative floppy-iris syndrome. *J. Cataract Refract. Surg.* 2008;34:2153–2162.
- Chang, D.F., and Campbell, J.R. Intraoperative floppy iris syndrome associated with tamsulosin. *J. Cataract Refract. Surg.* 2005;31:664–673.
- Lundberg, B., and Behndig, A. Intracameral mydriatics in phacoemulsification cataract surgery. *J. Cataract Refract. Surg.* 29:2366–2371, 2003.
- Behndig, A., and Eriksson, A. Evaluation of surgical performance with intracameral mydriatics in phacoemulsification surgery. *Acta Ophthalmol Scand.* 82:144–147, 2004.
- Bäckström, G., and Behndig, A. Redilatation with intracameral mydriatics in phacoemulsification surgery. *Acta Ophthalmol Scand.* 84:100–104, 2006.
- Manvikar, S., and Allen, D. Cataract surgery management in patients taking tamsulosin staged approach. *J. Cataract Refract. Surg.* 32:1611–1614, 2006.
- Lundberg, B., and Behndig, A. Intracameral mydriatics in phacoemulsification surgery obviate the need for epinephrine irrigation. *Acta Ophthalmol Scand.* 85:546–550, 2007.
- Johansson, M., Lundberg, B., and Behndig, A. Optical coherence tomography evaluation of macular edema after phacoemulsification surgery with intracameral mydriatics. *J. Cataract Refract. Surg.* 2007;33:1436–1441.
- Morgado, G., Barros, P., Martins, J., Lima, A., and Martins, N. Comparative study of mydriasis in cataract surgery: topical versus Mydriaser versus intracameral mydriasis in cataract surgery. *Eur. J. Ophthalmol.* 20:989–993, 2010.
- Mori, Y., Miyai, T., Kagaya, F., et al. Intraoperative mydriasis by intracameral injection of mydriatic eye drops: in vivo efficacy and in vitro safety studies. *Clin. Experiment Ophthalmol.* 2011;39:456–461.
- Lorente, R., de Rojas, V., Vazquez de Parga, P., et al. Intracameral phenylephrine 1.5% for prophylaxis against intraoperative floppy iris syndrome: prospective, randomized fellow eye study. *Ophthalmology.* 2012;119:2053–2058.
- Williams, G.S., Radwan, M., Kadare, S., and Williams, C.P.R. The short to medium-term risks of intracameral

- phenylephrine. *Middle East Afr. J. Ophthalmol.* 2012;19:357–360.
15. Lundqvist, O., Koskela, T., and Behndig, A. A paired comparison of intracameral mydriatics in refractive lens exchange surgery. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 2014;92:482–485.
 16. Lindstrom, R.L., Loden, J.C., Walters, T.R., et al. Intracameral phenylephrine and ketorolac injection (OMS302) for maintenance of intraoperative pupil diameter and reduction of postoperative pain in intraocular lens replacement with phacoemulsification. *Clin. Ophthalmol.* 2014;8:1735–1744.
 17. Hovanesian, J.A., Sheppard, J.D., Trattler, W.B., et al. Intracameral phenylephrine and ketorolac during cataract surgery to maintain intraoperative mydriasis and reduce postoperative ocular pain: integrated results from 2 pivotal phase 3 studies. *J. Cataract Refract. Surg.* 2015;41:2060–2068.
 18. Labetoulle, M., Findl, O., Malecaze, F., et al. Evaluation of the efficacy and safety of a standardised intracameral combination of mydriatics and anaesthetics for cataract surgery. *Br. J. Ophthalmol.* 2015. [DOI:10.1136/bjophthalmol-2015-307587].
 19. March de Ribot, F. Utilización de fenilefrina intracameral en la prevención del Síndrome del Iris Flácido Intraoperatorio (IFIS) en cirugía de catarata (Doctoral dissertation). Available at <http://ddd.uab.cat/record/166071>. ISBN 9788449061929.
 20. Behndig, A., Lundberg B. Mydriatic response to different concentrations of intracameral phenylephrine in humans. *J. Cataract Refract. Surg.* 2010;36:1682–1686.

Received: July 17, 2017
Accepted: September 28, 2017

Address correspondence to:
Dr. Pedro Vazquez-Ferreiro
Ophthalmologic Department
Hospital Virxen da Xunqueira
Alcalde Pepe Sánchez Street
Cee 15270
A Coruña
Spain

E-mail: cefotaxima@gmail.com

Capítulo 7: Discusión.

“La verdadera grandeza de la ciencia acaba valorándose por su utilidad”

Gregorio Marañón (1887-1960) Médico y escritor español.

La pseudoexfoliación es un problema multidisciplinar que conlleva un elevado coste sanitario. Combina dos factores que hacen de esta entidad un problema de primer orden. Por una parte presenta una elevada morbilidad en patologías con sordera, glaucoma y ceguera causantes de una marcada disminución de la calidad de vida, y por otra una elevada prevalencia, especialmente en nuestra población de origen. Pese a esta problemática es un problema infratratado ya que muy pocos hospitales ni sociedades científicas han aportado protocolos específicos que permitan la atención integral de estos pacientes, centrándose casi siempre a recomendaciones en procesos específicos como la cirugía de carata, refiriéndose al aumento de riesgo asociado.

Nuestro objetivo a la hora de desarrollar el estudio COEX ha sido determinar las complicaciones, caracterizar sus factores de riesgo y tratar de desarrollar a partir de este trabajo protocolos que nos permitan reducir la incidencia, ya bien sea con una recomendación firme del uso de los nuevos facoemulsificadores, ya sea con un protocolo de estratificación del riesgo que permita enviar al paciente a centros de referencia, como al uso de fármacos que reduzcan el riesgo de midriasis intraoperatoria como la fenilefrina.

El estudio COEX, se ha centrado en la población del área sanitaria del noroeste de la provincia de la Coruña, en la zona del hospital Virxe da Xunqueira. Corresponde a un área de 8 ayuntamientos: Camariñas, Cee, Corcubión, Dumbría, Fisterra, Muxía, Vimianzo, Zas, correspondientes a 39.620 personas en 2016. El estudio fue realizado sobre los datos correspondientes a 2009 y 2010, momento en que la población era de casi 50.000 habitantes, con una población marcadamente envejecida sobre la muestra de pacientes intervenidos de cataratas durante esos dos años, correspondiendo a 551 sujetos que representan el 2.15% de la población de más de 40 años del área. Se ha realizado comparando la frecuencia de complicaciones con respecto a la población sin pseudoexfoliación con la esperanza de que la facoemulsificación redujese la diferencia de ambas, permitiendo definirla como la cirugía de elección. Sin embargo, aunque se ha observado una reducción de frecuencia, no nos ha permitido establecer una equiparación del riesgo que nos permitiría sentar un gold estándar en el tratamiento del proceso.

La principal limitación de este estudio corresponde a los problemas relacionados con la extrapolación de los resultados a otras poblaciones distintas a las de referencia con una prevalencia inferior, ya que la base genética del trastorno genera una importante agregación de los casos en ciertas comunidades, lo cual conduce a cirujanos más familiarizados con este tipo de cirugías y con menor probabilidad de desarrollar complicaciones. A este respecto se puede argumentar que aun siendo muy frecuente en nuestro medio, no es tan infrecuente en otras poblaciones, y forma parte de los programas de formación de los residentes de oftalmología (aunque en el libro de especialista en formación del ministerio actualmente vigente no exija que se realicen cirugías de este tipo para conceder el título). Por otra parte el objetivo principal busca determinar si con las técnicas nuevas de facoemulsificación se consigue los mismos resultados en cuanto a complicaciones que en la cirugía de pacientes no pseudoexfoliativos en las mismas

poblaciones y con los mismos equipos médicos, por cuanto el objetivo debería mantenerse inalterado.

El *sesgo de detección* es posible pero relativamente pequeño, ya que aunque existen asociaciones de la pseudoexfoliación que podrían determinar el inicio del estudio (hipoacusia, artrosis,...), en la práctica es una patología tan poco conocida que no se suele diagnosticar por personal distinto al oftalmólogo. De facto no existen ni indicaciones ni guías que avalen la exploración oftalmológica en pacientes con asociaciones conocidas de pseudoexfoliación. Por otra parte, no se diagnostica más la patología de catarata por el hecho de tener pseudoexfoliación por cuanto el *sesgo de diagnóstico* es poco factible. El síndrome pseudoexfoliativo suele pasar desapercibida durante toda la vida del sujeto hasta que el oftalmólogo evalúa la catarata para ser operada por cuanto tampoco es frecuente un *sesgo de declaración*.

Otro problema subyace en el *sesgo de selección* que puede determinar que los pacientes más complejos técnicamente y con mayor riesgo de complicaciones sean dirigidos a otras técnicas quirúrgicas distintas de la facoemulsificación que son excluyentes del estudio, generando así una sobrerrepresentación de casos de menor gravedad y con menor riesgo de complicaciones en el grupo de pseudoexfoliación. Para tratar de disminuir este evento se ha definido unos criterios de exclusión iguales para ambos lo que trata de garantizar la comparabilidad de los expuestos y no expuestos. Y para minimizar aún más esta posibilidad se va a realizar un ajuste por severidad a partir de la escala de dureza LEOCS. (2)

Los sesgos relacionados con la información representan un problema al intervenir en la cirugía el elemento humano. Para tratar de reducir su efecto, las mediciones se han realizado por sistemas automáticos (refractómetro, biómetro, microscopio especular, datos del facoemulsificador) que son calibrados periódicamente de acuerdo al programa de mantenimiento (ISO9001) y presentan un elevado grado de reproductibilidad en la medida (inter e intra sujeto). En los aparatos de medida en los que interviene un observador humano se ha recurrido a un estudio previo para valorar la concordancia entre los distintos cirujanos, en concreto las variables que se pueden ver afectadas incluyen la determinación de la presión intraocular, la dureza y características de la catarata.

Capítulo 8: Conclusiones.

“La verdad se robustece con la investigación y la dilación; la falsedad, con el apresuramiento y la incertidumbre”

Tácito (55-115) Historiador romano

1. Los resultados muestran que los pacientes con síndrome de pseudoexfoliación tienen un alto riesgo de luxación tardía del LIO después de la cirugía de cataratas por facoemulsificación. Este riesgo podría estar relacionado con tamaños de incisión más grandes y el uso de ganchos o retractores.
2. Las probabilidades de complicaciones de facoemulsificación intraoperatoria -en forma de ruptura de cápsula posterior, pérdida vítrea, diálisis zonular y luxación nuclear y en forma de ruptura de cápsula posterior o diálisis zonular- son significativamente mayores en pacientes con síndrome de PSX.
3. La PSX es un predictor de complicaciones intraoperatorias y tempranas en pacientes sometidos a cirugía de catarata.
4. En cirugía de cataratas de pacientes pseudoexfoliativos, la pseudoexfoliación, la dureza nuclear y el uso de agonistas alfa son factores de riesgo que predicen con fuerza las complicaciones intraoperatorias.
5. En el modelo usado en el estudio la PSX y la edad parecen ser factores de riesgo para la luxación de la lente en pacientes sometidos a cirugía de cataratas.
6. La fenilefrina intracameral logra un efecto midriático similar a midriáticos tópicos (diferencia <10%) y da como resultado un riesgo ligeramente reducido de complicaciones intraoperatorias.

Referencias bibliográficas

“Tu verdad aumentará en la medida que sepas escuchar la verdad de los otros”

Martin Luther King (1929-1968) Religioso estadounidense

Bibliografía¹

1. Tarkkanen A, Kivela T, John G, Lindberg and the discovery of exfoliation syndrome. *Acta Ophthalmol Scand*. Abril de 2002;80(2):151-4.
2. Newell FW. *Ophthalmology: Principles and Concepts*. 7th ed. Mosby-Year Book; 1992. 380 p.
3. Arnarsson A, Sasaki H, Jonasson F. Twelve-year Incidence of Exfoliation Syndrome in the Reykjavik Eye Study. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. Marzo de 2013;91(2):157-62.
4. Schlotzer-Schrehardt U, Naumann GOH. Ocular and systemic pseudoexfoliation syndrome. *Am J Ophthalmol*. Mayo de 2006;141(5):921-37.
5. Tetsumoto K, Schlotzer-Schrehardt U, Kuchle M, Dorfler S, Naumann GO. Precapsular layer of the anterior lens capsule in early pseudoexfoliation syndrome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*. 1992;230(3):252-7.
6. Mardin CY, Schlotzer-Schrehardt U, Naumann GO. [Early diagnosis of pseudoexfoliation syndrome. A clinical electron microscopy correlation of the central, anterior lens capsule]. *Klin Monatsbl Augenheilkd*. Noviembre de 1997;211(5):296-300.
7. Govetto A, Lorente R, Vazquez de Parga P, Rojas L, Moreno C, Lagoa F, et al. Frequency of pseudoexfoliation among patients scheduled for cataract surgery. *J Cataract Refract Surg*. Junio de 2015;41(6):1224-31.
8. Ringvold A. A preliminary report on the amino acid composition of the pseudoexfoliation material (PE material). *Exp Eye Res*. Enero de 1973;15(1):37-42.
9. Le A, Mukesh BN, McCarty CA, Taylor HR. Risk factors associated with the incidence of open-angle glaucoma: the visual impairment project. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. Septiembre de 2003;44(9):3783-9.
10. Leske MC, Heijl A, Hyman L, Bengtsson B, Dong L, Yang Z. Predictors of long-term progression in the early manifest glaucoma trial. *Ophthalmology*. Noviembre de 2007;114(11):1965-72.
11. Leske MC, Heijl A, Hyman L, Bengtsson B, Dong L, Yang Z. Predictors of long-term progression in the early manifest glaucoma trial. *Ophthalmology*. Noviembre de 2007;114(11):1965-72.

¹ Referencias de la introducción y restantes partes del documento a excepción de los artículos.

12. Shingleton BJ, Crandall AS, Ahmed IIK. Pseudoexfoliation and the cataract surgeon: preoperative, intraoperative, and postoperative issues related to intraocular pressure, cataract, and intraocular lenses. *J Cataract Refract Surg*. Junio de 2009;35(6):1101-20.
13. Roger Hitchings. Terminology and guidelines for glaucoma. 4.^a ed. Savona-Italia: PubliComm; 2014. 197 p.
14. von der Lippe I, Kuchle M, Naumann GO. Pseudoexfoliation syndrome as a risk factor for acute ciliary block angle closure glaucoma. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. Abril de 1993;71(2):277-9.
15. Gohdo T, Takahashi H, Iijima H, Tsukahara S. Ultrasound biomicroscopy of angle closure glaucoma with pseudoexfoliation syndrome. *Br J Ophthalmol*. Agosto de 1997;81(8):706-7.
16. Franks WA, Miller MH, Hitchings RA, Jeffrey MN. Secondary angle closure in association with pseudoexfoliation of the lens capsule. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. Junio de 1990;68(3):350-2.
17. Wang W, He M, Zhou M, Zhang X. Ocular pseudoexfoliation syndrome and vascular disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(3):e92767.
18. Singham NV, Zahari M, Peyman M, Prepageran N, Subrayan V. Association between Ocular Pseudoexfoliation and Sensorineural Hearing Loss. *J Ophthalmol*. 2014; 2014:825936.
19. Yazdani S, Tousi A, Pakravan M, Faghihi A-R. Sensorineural hearing loss in pseudoexfoliation syndrome. *Ophthalmology*. Marzo de 2008;115(3):425-9.
20. Detorakis ET, Chrysochoou F, Paliobei V, Konstas AG, Daniilidis V, Balatsouras D, et al. Evaluation of the acoustic function in pseudoexfoliation syndrome and exfoliation glaucoma: audiometric and tympanometric findings. *Eur J Ophthalmol*. Febrero de 2008;18(1):71-6.
21. Ozturk F, Kurt E, Inan UU, Derekoy S, Ermis SS, Asagidag A. Is pseudoexfoliation associated with sensorineural hearing loss? *Neurosci Riyadh Saudi Arab*. Enero de 2008;13(1):61-4.
22. Turacli ME, Ozdemir FA, Tekeli O, Gokcan K, Gerceker M, Duruk K. Sensorineural hearing loss in pseudoexfoliation. *Can J Ophthalmol J Can Ophtalmol*. Febrero de 2007;42(1):56-9.

23. Shaban RI, Asfour WM. Ocular pseudoexfoliation associated with hearing loss. *Saudi Med J*. Septiembre de 2004;25(9):1254-7.
24. Cahill M, Early A, Stack S, Blayney AW, Eustace P. Pseudoexfoliation and sensorineural hearing loss. *Eye Lond Engl*. Mayo de 2002;16(3):261-6.
25. Zojaji R, Alesheykh A, Sedaghat MR, Navia K, Mazloom Farsi Baf M, Khaki M, et al. Pseudoexfoliation syndrome and sensorineural hearing loss. *Iran J Otorhinolaryngol*. Otoño de 2011;23(65):149-58.
26. Temporale H, Karasinska-Klodowska A, Turno-Krecicka A, Morawska-Kochman M, Dorobisz K, Dudek K, et al. Evaluating the Hearing of Patients with Pseudoexfoliation Syndrome. *Adv Clin Exp Med Off Organ Wroclaw Med Univ*. Diciembre de 2016;25(6):1215-21.
27. Ringvold A. Epidemiology of the pseudo-exfoliation syndrome. *Acta Ophthalmol Scand*. Agosto de 1999;77(4):371-5.
28. Kim S, Lim S-H, Sung KR, Yun S-C, Kim CY, Park KH, et al. Prevalence of Pseudoexfoliation Syndrome and Associated Factors in South Koreans: The Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *Ophthalmic Epidemiol*. Octubre de 2016;23(5):298-302.
29. Vijaya L, Asokan R, Panday M, Choudhari NS, Sathyamangalam RV, Velumuri L, et al. The Prevalence of Pseudoexfoliation and the Long-term Changes in Eyes With Pseudoexfoliation in a South Indian Population. *J Glaucoma*. Junio de 2016;25(6):e596-602.
30. Anastasopoulos E, Topouzis F, Wilson MR, Harris A, Pappas T, Yu F, et al. Characteristics of pseudoexfoliation in the Thessaloniki Eye Study. *J Glaucoma*. Marzo de 2011;20(3):160-6.
31. Romero-Aroca P, Masip-Serra R, Martinez-Salcedo I, Salvat-Serra M, Fernandez-Ballart J, Bautista-Perez A. High prevalence of pseudoexfoliation syndrome and its complications in Tarragona in northeast Spain. *Eur J Ophthalmol*. Octubre de 2011;21(5):580-8.
32. Rao A, Padhy D, Sahay P, Pradhan A, Sarangi S, Das G, et al. Clinical spectrum of pseudoexfoliation syndrome-An electronic records audit. *PloS One*. 2017;12(10):e0185373.
33. Pavicic-Astalos J, Koluder A, Knezevic L, Geber MZ, Novak-Laus K, Csik T, et al. Prevalence of pseudoexfoliation syndrome and pseudoexfoliation glaucoma in

- population of north-west croatia aged 40 and over. *Acta Clin Croat*. Septiembre de 2016;55(3):483-9.
34. Lee S-Y, Kim S, Kim JH, Hong S-C, Lee KH, Lee H-S, et al. Prevalence of Pseudoexfoliation Syndrome in an Isolated Island Population of Korea: The Woodo Study. *J Glaucoma*. Agosto de 2017;26(8):730-4.
 35. Yildirim N, Yasar E, Gursoy H, Colak E. Prevalence of pseudoexfoliation syndrome and its association with ocular and systemic diseases in Eskisehir, Turkey. *Int J Ophthalmol*. 2017;10(1):128-34.
 36. Gunes A, Yasar C, Tok L, Tok O. Prevalence of Pseudoexfoliation Syndrome in Turkish Patients with Senile Cataract. *Semin Ophthalmol*. 2017;32(3):297-301.
 37. Al-Saleh SA, Al-Dabbagh NM, Al-Shamrani SM, Khan NM, Arfin M, Tariq M, et al. Prevalence of ocular pseudoexfoliation syndrome and associated complications in Riyadh, Saudi Arabia. *Saudi Med J*. Enero de 2015;36(1):108-12.
 38. Kovac B, Vukosavljevic M, Janicijevic MP, Resan M, Jankovic J. The prevalence of pseudoexfoliation syndrome and possible systemic associations in patients scheduled for cataract surgery at the Military Medical Academy in Belgrade. *Vojnosanit Pregl*. Septiembre de 2014;71(9):839-44.
 39. Pakravan M, Yazdani S, Javadi M-A, Amini H, Behroozi Z, Ziaei H, et al. A population-based survey of the prevalence and types of glaucoma in central Iran: the Yazd eye study. *Ophthalmology*. Octubre de 2013;120(10):1977-84.
 40. You QS, Xu L, Wang YX, Yang H, Ma K, Li JJ, et al. Pseudoexfoliation: normative data and associations: the Beijing eye study 2011. *Ophthalmology*. agosto de 2013;120(8):1551-8.
 41. Kaimbo Wa Kaimbo D. Pseudoexfoliation syndrome in Congolese patients. *J Fr Ophtalmol*. Enero de 2012;35(1):40-5.
 42. Landers J, Henderson T, Craig J. Prevalence of pseudoexfoliation syndrome in indigenous Australians within central Australia: The Central Australian Ocular Health Study. *Clin Experiment Ophthalmol*. Julio de 2012;40(5):454-7.
 43. Anraku A, Jin Y-P, Butty Z, Jinapriya D, Alasbali T, Mammo Z, et al. The Toronto epidemiology glaucoma survey: a pilot study. *Can J Ophthalmol J Can Ophtalmol*. Agosto de 2011;46(4):352-7.

44. Shazly TA, Farrag AN, Kamel A, Al-Hussaini AK. Prevalence of pseudoexfoliation syndrome and pseudoexfoliation glaucoma in Upper Egypt. *BMC Ophthalmol.* 27 de junio de 2011;11:18.
45. Al-Shaer M, Bamashmus M, Al-Barrag A. Point prevalence of pseudoexfoliation syndrome in patients scheduled for cataract surgery in eye camps in Yemen. *Middle East Afr J Ophthalmol.* Enero de 2010;17(1):74-7.
46. Cumurcu T, Kilic R, Yologlu S. The frequency of pseudoexfoliation syndrome in the middle Black Sea region of Turkey. *Eur J Ophthalmol.* Diciembre de 2010;20(6):1007-11.
47. Viso E, Rodriguez-Ares MT, Gude F. Prevalence of pseudoexfoliation syndrome among adult Spanish in the Salnes eye Study. *Ophthalmic Epidemiol.* Marzo de 2010;17(2):118-24.
48. Shakya S, Dulal S, Maharjan IM. Pseudoexfoliation syndrome in various ethnic population of Nepal. *Nepal Med Coll J NMCJ.* Septiembre de 2008;10(3):147-50.
49. Abdul-Rahman AM, Casson RJ, Newland HS, Muecke J, McGovern S, Aung TH, et al. Pseudoexfoliation in a rural Burmese population: the Meiktila Eye Study. *Br J Ophthalmol.* Octubre de 2008;92(10):1325-8.
50. Arnarsson A, Damji KF, Sverrisson T, Sasaki H, Jonasson F. Pseudoexfoliation in the Reykjavik Eye Study: prevalence and related ophthalmological variables. *Acta Ophthalmol Scand.* Diciembre de 2007;85(8):822-7.
51. Astrom S, Linden C. Incidence and prevalence of pseudoexfoliation and open-angle glaucoma in northern Sweden: I. Baseline report. *Acta Ophthalmol Scand.* Diciembre de 2007;85(8):828-31.
52. Andrikopoulos GK, Mela EK, Georgakopoulos CD, Papadopoulos GE, Damelou AN, Alexopoulos DK, et al. Pseudoexfoliation syndrome prevalence in Greek patients with cataract and its association to glaucoma and coronary artery disease. *Eye Lond Engl.* Febrero de 2009;23(2):442-7.
53. Forsman E, Cantor RM, Lu A, Eriksson A, Fellman J, Jarvela I, et al. Exfoliation syndrome: prevalence and inheritance in a subsample of the Finnish population. *Acta Ophthalmol Scand.* Agosto de 2007;85(5):500-7.
54. Benatiya Andaloussi I, Touiza E, Daoudi K, Bouayed MA, Bhallil S, Elmasbahi I, et al. [Pseudoexfoliation syndrome in Moroccan patients with cataract scheduled for surgery]. *Bull Soc Belge Ophtalmol.* 2006;(300):57-64.

55. Rao RQ, Arain TM, Ahad MA. The prevalence of pseudoexfoliation syndrome in Pakistan. Hospital based study. *BMC Ophthalmol*. Junio de 2006;6:27.
56. Susic N, Brajkovic J. [The prevalence of pseudoexfoliation syndrome in patients admitted for cataract surgery to the department of ophthalmology, Sibenik General Hospital]. *Acta Medica Croat Cas Hravatske Akad Med Znan*. 2006;60(2):121-4.
57. Foster PJ, Seah SKL. The prevalence of pseudoexfoliation syndrome in Chinese people: the Tanjong Pagar Survey. *Br J Ophthalmol*. Febrero de 2005;89(2):239-40.
58. Teshome T, Regassa K. Prevalence of pseudoexfoliation syndrome in Ethiopian patients scheduled for cataract surgery. *Acta Ophthalmol Scand*. Junio de 2004;82(3 Pt 1):254-8.
59. Young AL, Tang WWT, Lam DSC. The prevalence of pseudoexfoliation syndrome in Chinese people. *Br J Ophthalmol*. Febrero de 2004;88(2):193-5.
60. Arvind H, Raju P, Paul PG, Baskaran M, Ramesh SV, George RJ, et al. Pseudoexfoliation in South India. *Br J Ophthalmol*. Noviembre de 2003;87(11):1321-3.
61. Krishnadas R, Nirmalan PK, Ramakrishnan R, Thulasiraj RD, Katz J, Tielsch JM, et al. Pseudoexfoliation in a rural population of southern India: the Aravind Comprehensive Eye Survey. *Am J Ophthalmol*. Junio de 2003;135(6):830-7.
62. Moreno Montanes J, Alcolea Paredes A, Campos Garcia S. Prevalence of pseudoexfoliation syndrome in the northwest of Spain. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. Agosto de 1989;67(4):383-5.
63. Instituto Nacional de Estadística. (Spanish Statistical Office) [Internet]. [citado 13 de agosto de 2017]. Disponible en: <http://www.ine.es/>
64. Pasutto F, Zenkel M, Hoja U, Berner D, Uebe S, Ferrazzi F, et al. Pseudoexfoliation syndrome-associated genetic variants affect transcription factor binding and alternative splicing of LOXL1. *Nat Commun*. 23 de mayo de 2017;8:15466.
65. Dewundara S, Pasquale LR. Exfoliation syndrome: a disease with an environmental component. *Curr Opin Ophthalmol*. Marzo de 2015;26(2):78-81.
66. Schlotzer-Schrehardt U. Genetics and genomics of pseudoexfoliation syndrome/glaucoma. *Middle East Afr J Ophthalmol*. Enero de 2011;18(1):30-6.
67. Zenkel M, Lewczuk P, Junemann A, Kruse FE, Naumann GOH, Schlotzer-Schrehardt U. Proinflammatory cytokines are involved in the initiation of the abnormal matrix

- process in pseudoexfoliation syndrome/glaucoma. *Am J Pathol*. Junio de 2010;176(6):2868-79.
68. Zenkel M, Kruse FE, Naumann GOH, Schlotzer-Schrehardt U. Impaired cytoprotective mechanisms in eyes with pseudoexfoliation syndrome/glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. Diciembre de 2007;48(12):5558-66.
 69. Thorleifsson G, Magnusson KP, Sulem P, Walters GB, Gudbjartsson DF, Stefansson H, et al. Common sequence variants in the LOXL1 gene confer susceptibility to exfoliation glaucoma. *Science*. Septiembre de 2007;317(5843):1397-400.
 70. Alvarez L, Garcia M, Gonzalez-Iglesias H, Escribano J, Rodriguez-Calvo PP, Fernandez-Vega L, et al. LOXL1 gene variants and their association with pseudoexfoliation glaucoma (XFG) in Spanish patients. *BMC Med Genet*. Agosto de 2015;16:72.
 71. Ozaki M, Lee KYC, Vithana EN, Yong VH, Thalamuthu A, Mizoguchi T, et al. Association of LOXL1 gene polymorphisms with pseudoexfoliation in the Japanese. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. Septiembre de 2008;49(9):3976-80.
 72. Challa P, Schmidt S, Liu Y, Qin X, Vann RR, Gonzalez P, et al. Analysis of LOXL1 polymorphisms in a United States population with pseudoexfoliation glaucoma. *Mol Vis*. Enero de 2008;14:146-9.
 73. Abu-Amero KK, Osman EA, Dewedar AS, Schmidt S, Allingham RR, Al-Obeidan SA. Analysis of LOXL1 polymorphisms in a Saudi Arabian population with pseudoexfoliation glaucoma. *Mol Vis*. Diciembre de 2010;16:2805-10.
 74. Fan BJ, Pasquale LR, Rhee D, Li T, Haines JL, Wiggs JL. LOXL1 promoter haplotypes are associated with exfoliation syndrome in a U.S. Caucasian population. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. Abril de 2011;52(5):2372-8.
 75. Hauser MA, Aboobakar IF, Liu Y, Miura S, Whigham BT, Challa P, et al. Genetic variants and cellular stressors associated with exfoliation syndrome modulate promoter activity of a lncRNA within the LOXL1 locus. *Hum Mol Genet*. Noviembre de 2015;24(22):6552-63.
 76. Csiszar K. Lysyl oxidases: a novel multifunctional amine oxidase family. *Prog Nucleic Acid Res Mol Biol*. 2001;70:1-32.
 77. Liu X, Zhao Y, Gao J, Pawlyk B, Starcher B, Spencer JA, et al. Elastic fiber homeostasis requires lysyl oxidase-like 1 protein. *Nat Genet*. Febrero de 2004;36(2):178-82.

78. Elhawy E, Kamthan G, Dong CQ, Danias J. Pseudoexfoliation syndrome, a systemic disorder with ocular manifestations. *Hum Genomics*. 2012;6.
79. Noblesse E, Cenizo V, Bouez C, Borel A, Gleyzal C, Peyrol S, et al. Lysyl oxidase-like and lysyl oxidase are present in the dermis and epidermis of a skin equivalent and in human skin and are associated to elastic fibers. *J Invest Dermatol*. Marzo de 2004;122(3):621-30.
80. Vazquez LE, Lee RK. Genomic and proteomic pathophysiology of pseudoexfoliation glaucoma. *Int Ophthalmol Clin*. Otoño de 2014;54(4):1-13.
81. Schlotzer-Schrehardt U, Pasutto F, Sommer P, Hornstra I, Kruse FE, Naumann GOH, et al. Genotype-correlated expression of lysyl oxidase-like 1 in ocular tissues of patients with pseudoexfoliation syndrome/glaucoma and normal patients. *Am J Pathol*. Diciembre de 2008;173(6):1724-35.
82. Schlotzer-Schrehardt U, Zenkel M, Decking U, Haubs D, Kruse FE, Junemann A, et al. Selective upregulation of the A3 adenosine receptor in eyes with pseudoexfoliation syndrome and glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. Junio de 2005;46(6):2023-34.
83. Lee RK. The molecular pathophysiology of pseudoexfoliation glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol*. Marzo de 2008;19(2).
84. Lindberg. Kliniska undersökningar över depigmenteringen av pupillarranden och genomlysbarheten av iris vid fall av aldersstrarr samt i normala ögon hos gamla personer. [Clinical studies of depigmentation of the pupillary margin and transillumination of the iris in cases of senile cataract and also in normal eyes of the aged]. [Finlandia]: Helsinki University; 1917.
85. ROUHIAINEN H, TERASVIRTA M. PRESENCE OF PSEUDOEXFOLIATION ON CLEAR AND OPACIFIED CRYSTALLINE LENSES. *Ophthalmologica*. 1992;204(2):67-70.
86. McCarty CA, Taylor HR. Pseudoexfoliation syndrome in Australian adults. *Am J Ophthalmol*. Mayo de 2000;129(5):629-33.
87. Arvind H, Raju P, Paul PG, Baskaran M, Ramesh SV, George RJ, et al. Pseudoexfoliation in south India. *Br J Ophthalmol*. Noviembre de 2003;87(11):1321-3.
88. Kanthan GL, Mitchell P, Burlutsky G, Rochtchina E, Wang JJ. Pseudoexfoliation syndrome and the long-term incidence of cataract and cataract surgery: the blue mountains eye study. *Am J Ophthalmol*. Enero de 2013;155(1).

89. Puska P, Tarkkanen A. Exfoliation syndrome as a risk factor for cataract development - Five-year follow-up of lens opacities in exfoliation syndrome. *J Cataract Refract Surg.* Diciembre de 2001;27(12):1992-8.
90. Yimaz A, Adiguzel U, Tamer L, Yildirim O, Oz O, Vatansever H, et al. Serum oxidant/antioxidant balance in exfoliation syndrome. *Clin Experiment Ophthalmol.* Febrero de 2005;33(1):63-6.
91. Shingleton B.J., Marvin A.C., Heier J.S., O'Donoghue M.W., Laul A., Wolff B., et al. Pseudoexfoliation: High risk factors for zonule weakness and concurrent vitrectomy during phacoemulsification. *Journal of cataract and refractive surgery.* Agosto de 2010;36(8):1261-9.
92. Menapace R. Pseudoexfoliation syndrome and cataract surgery. Avoidance and treatment of complications. *Ophthalmologe.* Octubre de 2012;109(10):976-89.
93. Fontana L, Coassin M, Iovieno A, Moramarco A, Cimino L. Cataract surgery in patients with pseudoex-foliation syndrome: current updates. *Clin Ophthalmol Auckl NZ.* 2017;11:1377-83.
94. Jacob S, Agarwal A, Agarwal A, Agarwal S, Patel N, Lal V. Efficacy of a capsular tension ring for phacoemulsification in eyes with zonular dialysis. *J Cataract Refract Surg.* Febrero de 2003;29(2):315-21.
95. Papaconstantinou D, Kalantzis G, Brouzas D, Kontaxakis A, Koutsandrea C, Diagourtas A, et al. Safety and efficacy of phacoemulsification and intraocular lens implantation through a small pupil using minimal iris manipulation. *Clin Interv Aging.* 2016;11:651-7.
96. Backstrom G, Behndig A. Redilatation with intracameral mydriatics in phacoemulsification surgery. *Acta Ophthalmol Scand.* Febrero de 2006;84(1):100-4.
97. Lorente R, de Rojas V, Vazquez de Parga P, Moreno C, Varela J, Luisa Landaluce M, et al. Intracameral Phenylephrine 1.5% for Prophylaxis against Intraoperative Floppy Iris Syndrome: Prospective, Randomized Fellow Eye Study. *Ophthalmology.* Octubre de 2012;119(10):2053-8.
98. Behndig A, Korobelnik JF. Mydriatic insert and intracameral injections compared with mydriatic eyedrops in cataract surgery: controlled studies. *J Cataract Refract Surg.* 08PY - 2015 de 2015;41(7):1503-19.
99. Lundberg B, Behndig A. Intracameral mydriatics in phacoemulsification cataract surgery -- a 6-year follow-up. *Acta Ophthalmol.* 04PY - 2013 de 2013;91(3):243-6.

100. Gaskin GL, Pershing S, Cole TS, Shah NH. Predictive modeling of risk factors and complications of cataract surgery. *Eur J Ophthalmol*. Junio de 2016;26(4):328-37.
101. Moreno Montanes J, Alcolea Paredes A, Campos Garcia S. Prevalence of pseudoexfoliation syndrome in the northwest of Spain. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. Agosto de 1989;67(4):383-5.
102. Chylack LTJ, Wolfe JK, Singer DM, Leske MC, Bullimore MA, Bailey IL, et al. The Lens Opacities Classification System III. The Longitudinal Study of Cataract Study Group. *Arch Ophthalmol*. Junio de 1993;111(6):831-6.
103. Delgado M, Llorca J, Dómenech JM. *Estudios de cohortes*. 5a. Signo; 2012.
104. Robbie SJ, Muhtaseb M, Qureshi K, Bunce C, Xing W, Ionides A. Intraoperative complications of cataract surgery in the very old. *Br J Ophthalmol*. Diciembre de 2006;90(12):1516-8.
105. Stein JD. Serious adverse events after cataract surgery. *Curr Opin Ophthalmol*. Mayo de 2012;23(3):219-25.

ANEXOS

“La ciencia es el padre del conocimiento mientras que la opinión engendra la ignorancia”
Hipócrates (s. V AC-s. IV AC) Médico griego.

I. Documentación de la base de datos

La presente documentación forma parte de la distribución de la base de datos “Facoemulsificación en síndrome pseudoexfoliativo” Se trata de una implementación de la base de Datos Access 2010 de Microsoft compatible con sus macros desde la versión 97.

El aplicativo y su utilización han sido diseñados y programados por el autor. Los programas y sistemas Windows, Office y Access son propiedad de Microsoft.

a. Requerimientos de la base de datos

El estudio actual se basa en el protocolo de cirugía de cataratas de nuestro hospital que incluye:

- Una primera cita “Registro” con el paciente en el que se toma la decisión de operarse. Si el paciente se decide se deriva a
- Una segunda cita “Catarata” en la que se toman los datos biométricos del ojo a operar. **Pueden pasar varios meses entre ambas citas.**
- La cita “Cirugía”, en el propio día de la cirugía en la que se deja por escrito el parte quirúrgico. Como la anterior los tiempos entre una y otra son muy variables.
- La primera revisión post cirugía “Visita” (al primer día)
- La segunda revisión post cirugía “Visita” (a los 7 días)
- La tercera revisión post cirugía “Visita” a los 30 días.
- Cuarta revisión a los 6 meses,
- Quinta revisión a los 12 meses,
- Sexta revisión. Ampliado para el estudio de Cox, fecha del último seguimiento.

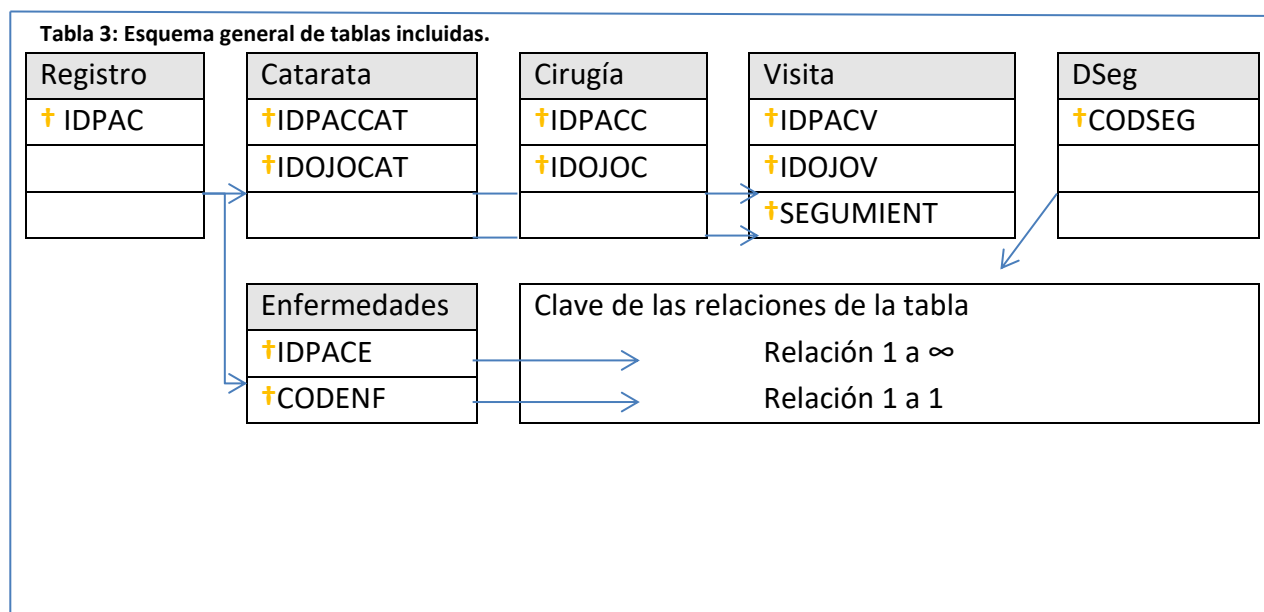
Un paciente para ser operado tiene que haber pasado la cita de biometría obligatoriamente, y para tener revisiones post cirugía tiene que haber pasado la cita quirúrgica. **TODOS LOS PASOS SON UNIVOCOS** y entre los pasos algunos son a **tiempo definido** (e importando mucho ya que los datos de evolución se basan en ese tiempo y de faltar una cita no se puede usar en los cálculos) y otros no.

Todos los pacientes (salvo raras excepciones) nacen con dos ojos, ya que luego todos los pacientes pueden ser operados de uno o ambos ojos (por tanto hay una clave de ojo).

Por motivos de orden y prácticos, las dos tablas (de cataratas y cirugía) que tienen una relación uno a uno se mantienen separadas (ya que sería una tabla con la mitad de los campos sin cubrir ya que se tarda tiempo en operar a los pacientes con datos biométricos. La tabla debe seguir al menos la norma 1.

b. Estructura de la base de datos y tablas

La estructura general de la base de datos incluye una primera tabla de Registro (con los datos censales de los pacientes), una tabla de Cataratas (que contiene los datos correspondientes a la catarata y sus características), una tabla de Cirugía (complicaciones e incidencias en la cirugía), una tabla de Visitas (que contiene la información de casa seguimiento) y su tabla accesoria de DSeg (número de orden del seguimiento).



Nota: Se excluyen los diccionarios para aumentar la claridad.

Las tablas y su relación general se ilustran en la Tabla 3: Esquema general de tablas incluidas., aquí se observan las variables utilizadas como clave, las índices y el tipo de relación existente.

Las variables índice de las tablas son dos: la referente a la identidad del paciente IDPAC (que adopta distintos sufijos dependiendo de la tabla en la que se halla, entre ellos –CAT en la tabla de catarata, -C en la de cirugía, -V en la de visita, -E en enfermedades), y la referente al ojo IDIOJO (que adopta las terminaciones –CAT en catarata, -C en cirugía, -V en visita), las dos variables forman una clave doble, presente desde la tabla de catarata que funciona como tabla principal (distribuidora del flujo principal de datos). La razón de no usar el registro como tabla principal subyace en el hecho de que una persona tiene dos ojos pero solo un único juego de datos demográficos por tanto. Existe una tercera variable de índice pero solo limitada a la tabla de visita lo que permite ligarse al diccionario de seguimiento (SEGUIMIEN junto con CODSEG) a través de una clave triple.

El Flujo de datos en estas tablas se centra en los datos introducidos desde el registro que permite a continuación meter los datos de cirugía, cataratas y visitas sucesivas funcionando como vínculo de datos el número de registro y el ojo afecto.



Las variables principales del estudio y su distribución en las distintas tablas se pueden consultar en la Tabla 4. Relaciones tablas/variables principales/seguimientos junto con una categorización elemental de su utilidad.

Tabla 4. Relaciones tablas/variables principales/seguimientos							
Registro	Catarata	Cirugía	Seguimiento				
			<u>1</u>	<u>7</u>	<u>30</u>	<u>6 meses</u>	<u>12 meses</u>
FecNac	Lioprim	FechC	FechVis	FechVis	FechVis	FechVis	FechVis
FecInc	Plioprint	Incis	Pio	Pio	Pio	Pio	Pio
Sexo	CodCat	Posliol	Luxlio	Luxlio	Luxlio	Luxlio	Luxlio
CP	Gradocat	Lio	AvisualS	AvisualS	AvisualS	AvisualS	AvisualS
DM	Pseudoexf	Plio	AvisualSC	AvisualSC	AvisualSC	AvisualSC	AvisualSC
HTA	Piol	Cirujano	PotEsferS	PotEsferS	PotEsferS	PotEsferS	PotEsferS
Sordera	Midriasis	TiemCir	PoteCylS	PoteCylS	PoteCylS	PoteCylS	PoteCylS
GlaucoCron	Procamara	PotFac	EjeS	EjeS	EjeS	EjeS	EjeS
GlaucoEst	Lcristal	Facod	PosLioX	PosLioX	PosLioX	PosLioX	PosLioX
ACV	Laxial	Complicq	Endoftalmia	Endoftalmia	Endoftalmia	Endoftalmia	Endoftalmia
Ester	Lvitreo		TYNDALL	TYNDALL	TYNDALL	TYNDALL	TYNDALL
Miopía	K1	Luxlio	Seydell	Seydell	Seydell	Seydell	Seydell
Fantiag	K2	PosLioX	Edema	Edema	Edema	Edema	Edema
Falfa	PotEsferP	RCapsular	Posliox	Posliox	Posliox	Posliox	Posliox
Fanticoag	PoteCylP	Miosis					
	EjeP	HCoroidea	HCoroidea	HCoroidea	HCoroidea	HCoroidea	HCoroidea
	AvisualP	DRetina	DRetina	DRetina	DRetina	DRetina	DRetina
	AvisualPC						
	Exposición			Modificadoras y Confusoras conocidas			
	Independientes			Modificadoras y confusoras propuestas			
	V. implicadas en cálculo independientes			V. de tiempo			

Tablas principales:

Las tablas principales incluyen las variables del estudio y las variables técnicas y accesorias. Su número es por tanto mayor al de las variables del estudio e incluyen junto al nombre y la descripción los códigos de tipo, máscara y límites en Access.

Tabla 5: Registro			
<u>Registro</u>			
<u>Nombre</u>	<u>Tipo</u>		<u>Descripción</u>
IdPac	NÚMÉRICO	Entero.	Identificador del paciente.
‡NOMBRE	TEXTO	Tamaño: 50.	Nombre del paciente.
‡APE1	TEXTO	Tamaño: 50.	Primer apellido del paciente.
‡APE2	TEXTO	Tamaño: 50.	Segundo apellido del paciente.
‡NHC	TEXTO	Tamaño: 6.	Número de historia clínica.
		Máscara: 999.999	
‡TELEFONO	TEXTO	Tamaño 9	Número de teléfono del paciente.
		M: 999\ 999\ 999	
‡TELEFONO2	TEXTO	Tamaño 9	Número de teléfono móvil del paciente.
		M: 999\ 999\ 999	
FecNac	FECHA/HORA	Formato f. corta	Fecha de nacimiento.
		>#1/1/1900#	
FecInc	FECHA/HORA	Formato f. corta	Fecha de inclusión en estudio.
		>#1/1/2010#	
NOTAS	MEMO		Otros datos del paciente.
Sexo	NÚMERO	Entero	Género del sujeto (0=v,!=m)
CP	TEXTO	Mascara	Código Postal
DM	NÚMERO	Restringida 0 y 1	Diabetes mellitus previo a la intervención
HTA	NÚMERO	Restringida 0 y 1	Hipertensión arterial previa
Sordera	NÚMERO	Restringida 0 y 1	Patología auditiva previa
GlaucoCron	NÚMERO	Restringida 0 y 1	Diagnosticado de glaucoma de ángulo abierto previo.
GlaucoEst	NÚMERO	Restringida 0 y 1	Diagnosticado de glaucoma de ángulo Cerrado previo.
ACV	NÚMERO	Restringida 0 y 1	Accidente cerebro vascular previo.
Ester	NÚMERO	Restringida 0 y 1	Consumo de esteroides.
Miopía	NÚMERO	Restringida 0 y 1	miopía superior a -3 dioptrías
Fantiag	NÚMERO	Restringida 0 – 4)	Fármacos antiagregantes (0=No, 1=salicílico, 2=clopidogrel, 3=ticlopidina, 4=doble a.)
Fanticoag	NÚMERO	Restringida 0 y 1	Fármacos anticoagulantes
Falfa	NÚMERO	Restringida 0 y 1	Fármacos alfa agonistas

‡ Datos que solo se mantienen en la tabla de registro (en versión definitiva tras cargar a los pacientes se borrarán por ser contrarios a la ley orgánica de protección de datos).

Tabla 6: Enfermedades			
Enfermedades			
Nombre	Tipo		Descripción
IDPACE	NÚMERO	Entero	Identificador del paciente.
CODENF	NÚMERO	Entero	Código de la enfermedad.
FECHADIAG	FECHA/HORA	Fecha corta >#1/1/1900#	Fecha de diagnóstico.

Esta tabla incluye la lista completa de enfermedades (a excepción de ACV, DM, HTA) asociadas al código CIE que si bien no forma parte del estudio pero se registran para ulterior estudio de seguimiento. No existe límite de enfermedades.

Tabla 7: Visita			
Nombre	Tipo		Descripción
IDPACV	NÚMERO	Entero	Identificador del paciente.
IDOJOV	NÚMERO	Byte	Identificador del ojo.
SEGUIMIEN	NÚMERO	Byte	Identificador del número de la visita (1er día, 7º día, 30 día, 6 meses, 12 meses, 18 meses y 24 meses)
FechVis	NÚMERO	Fecha corta	Fecha de la visita
Pio	NÚMERO	Entero	Presión intraocular (mmHg y sin decimales)
		Entre 0 y 100	
LuxLio	NÚMERO	Restringida 0 y 1	Luxación precoz de la lente
AvisualS	NÚMERO	Doble 2d	Agudeza visual en cada seguimiento (EDTRS en pasos de 0,1 y de 1 a 2)
AvisualSC	NÚMERO	Doble 2d	Agudeza visual en cada seguimiento la mejor corrección (EDTRS en pasos de 0,1 y de 1 a 2)
PotEsferS	NÚMERO	Doble 2d	Potencia esférica en cada seguimiento (en dioptrías) en pasos de 0,25d.
PoteCylS	NÚMERO	Doble 2d	Potencia cilíndrica en cada seguimiento (en dioptrías) en pasos de 0,25d.
EjeS	NÚMERO	Doble 0d	Eje de potencia cilíndrica (en grados) en pasos de 10 (entre 0 y 180).
PosLio	NÚMERO	Doble 1d	Posición de la lente en cada seguimiento (desviación respecto la posición en el eje vertical)
PosLioX	NÚMERO	Doble 1d	Posición de la lente en cada seguimiento (desviación respecto al eje anteroposterior)
Endoftalmia	NÚMERO	Restringida 0 y 1	Presencia de endoftalmia
EdemaS	NÚMERO	Entero	Edema en % en el seguimiento
HCoroidea	NÚMERO	Restringida 0 y 1 (solo disponible en vis1)	Presencia de hemorragia coroidea
DRetina	NÚMERO	Restringida 0 y 1	Presencia de desprendimiento de retina
TYNDALL	NÚMERO	Byte	Grado de Tyndall post cirugía (en celularidad por campo)
Seydell	NÚMERO	Byte	Presencia de Seydell (fuga de la incisión) de 0 ausente, 1 a la presión, 2 espontaneo, 3 continuo, 4 atalamia

La tabla de visitas recoge todas las variables de complicaciones sobre todo las referidas a Desprendimiento de retina, coroides, PIOS, error refractivo y edema. Si bien la complicación precoz se puede dar en el quirófano, se pretende registrar al día siguiente dicha complicación incrustándola en la tabla de cirugía a través de la consulta para reducir la redundancia de tablas. Como se puede ver, la miosis y la ruptura capsular que son dos eventos que solo se pueden dar en la cirugía no se han incluido en la tabla de visitas, pero será accesible a efectos de documentación en el formulario de visita 1 a través de una consulta cruzada de tabla.

Tabla 8: Catarata			
Nombre	Tipo		Descripción
IDPACCAT	NÚMERO	Entero	Identificador del paciente.
IDOJOCAT	NÚMERO	Byte	Identificador del ojo operado (1=i 2=D)
LIOPRIM	NÚMERO	Entero	Primera opción de lente.
Plioprint	NÚMERO	Doble	Graduación teórica SRK2
		Precisión 4 Escala:2	
Pteor	NÚMERO	Doble	Predicción teórica SRK2
		Precisión 4 Escala:2	
CodCat	NÚMERO	Byte	Código del tipo de catarata.
Gradocat	NÚMERO	Byte	Grado de dureza de la catarata.
Pseudoexf	NÚMERO	Entero	Presencia de pseudoexfoliación (0 no y 1 sí).
Piol	Numero	Entero	Presión intraocular (mmHg y sin decimales) en la primera visita
Midriasis	NÚMERO	Decimal	Midriasis (en mm y con solo un decimal).
		Precisión: 3 Escala:1	
		Entre 0 y 15	
Procamara	NÚMERO	Decimal	Profundidad de cámara anterior (CA) en mm.
		Precisión: 4 Escala:2	
		Entre 2 y 5	
Lcristal	NÚMERO	Decimal	Longitud del cristalino (L) en mm.
		Precisión: 4 Escala:2	
		Entre 3 y 6	
Laxial	NÚMERO	Decimal	Longitud axial (LA) en mm.
		Precisión: 4 Escala:2	
		Entre 18 y 26	
Lvitreo	NÚMERO	Decimal	Longitud de cámara vítrea (V) en mm.
		Precisión: 4 Escala:2	
		Entre 10 y 20	
K1	NÚMERO	Decimal	Constante k primer eje (en dioptrías).
		Precisión: 4 Escala:2	
		Entre 38 y 48	
K2	NÚMERO	Decimal	Constante k del segundo eje (en dioptrías).
		Precisión: 4 Escala:2	
		Entre 38 y 48	
PotEsferP	NÚMERO	Decimal Precisión: 4 Escala:2	Potencia esférica previa a cirugía (en dioptrías) en pasos de 0,25d.
PoteCylP	NÚMERO	Decimal Precisión: 4 Escala:2	Potencia cilíndrica previa a cirugía (en dioptrías) en pasos de 0,25d.
EjeP	NÚMERO	Decimal Precisión: 5 Escala:2	Eje de potencia cilíndrica (en grados) en pasos de 10 (entre 0 y180).
AvisualP	NÚMERO	Decimal	Agudeza visual previa a cirugía (EDTRS en pasos de

		Precisión: 3 Escala:2	0,1 y de 1 a 2)
AvisualIPC	NÚMERO	Decimal Precisión: 3 Escala:2	Agudeza visual previa a cirugía con la mejor corrección (EDTRS en pasos de 0,1 y de 1 a 2)
La tabla incluye los datos de la visita previa a la cirugía, concentra casi todas las variables modificadoras			

Tabla 9: Cirugía			
Nombre	Tipo		Descripción
IDPACC	NÚMERO	Entero	Identificador de paciente.
IDOJOC	NÚMERO	Byte	Identificador de ojo (OD=1 OI=2)
FechC	FECHA/HORA	Fecha corta	Fecha de la intervención quirúrgica.
Incis	NÚMERO	Entero	Dirección primaria de incisión (en grados y sin decimales).
		Limites 0 a 180	
Posliol=poslente	NÚMERO	Byte	Posición lente (0= sin lente, 1= saco, 2= Sulcus, 3= Cámara anterior).
Lio	NÚMERO	Entero	Código de lente.
Plio	NÚMERO	Decimal	Potencia de la lente.
		Precisión: 4 Escala:2	
Cirujano	NÚMERO	Byte	Código de cirujano
TiemCir	NÚMERO	Doble 1d	Tiempo del procedimiento quirúrgico en minutos.
TiempFac	NÚMERO	Doble 1d	Tiempo total de ultrasonidos en segundos
PotFac	NÚMERO	Doble 0d	Potencia máxima de facoemulsificación.
Facod	NÚMERO	Restringida 0 y 1	Presencia de facodonesis.
COMPLIC	NÚMERO	Byte	Existencia de complicaciones no descritas (0= no, 1= sí).
NOTASCIR	Memo		Comentarios de la cirugía.
RCapsular	NÚMERO	Restringida 0 y 1 (solo disponible en vis 1)	Presencia de ruptura capsular,
HCoroidea	NÚMERO	Restringida 0 y 1 (solo disponible en vis1)	Presencia de hemorragia coroidea
DRetina	NÚMERO	Restringida 0 y 1	Presencia de desprendimiento de retina
miosis	NÚMERO	Restringida a 0 y 1 (solo disponible en vis1)	Cierre intraoperatorio de pupila.
ConvExtra	NÚMERO	Restringida 0 y 1	Reconversión a extra.
Vitreotomiasc	NÚMERO	Restringida 0 y 1	Vitreorragia sin necesidad vitrectomía
Vitreotomiaqx	NÚMERO	Restringida 0 y 1	Vitrectomía con vitreotomo
NPunto	NÚMERO	Ent 0d	N puntos
FLuxados	NÚMERO	Restringida 0 y 1	Fragmentos luxados
En esta tabla se registran los datos de las medidas ecográficas, los datos de posición de lente, propuesta y tipo de implantación y la av. junto con su graduación previa, imprescindibles para el cálculo de la lente y del error refractivo. Por limitación del aparataje de medida <u>SÓLO SE MEDIRAN EN PASOS DE 0.25d.</u>			

Tablas de diccionarios

Las tablas de diccionarios SE USAN PARA FACILITAR LA INTRODUCCIÓN de datos y limitar/ proteger los campos. Son imprescindibles para la exportación de datos en SPSS ya que permiten crear consultas globales con etiquetas integradas. Se adjunta en descripción el contenido de la etiqueta correspondiente.

Tabla 10: Diccionario de Seguimiento			
<u>DSeg</u>			
<u>Nombre</u>	<u>Tipo</u>		<u>Descripción</u>
CODSEG	NÚMERO	Byte	Código del seguimiento
DESCSEG	TEXTO	Tamaño: 25	Tres visitas de seguimiento, a 1, 7 y 30 días.

Tabla 11: Diccionario de Tyndall.			
<u>Dtyndall</u>			
<u>Nombre</u>	<u>Tipo</u>		<u>Descripción</u>
IDTYNDALL	NÚMERO	Byte	Código de Tyndall.
DESTYNDALL	TEXTO	Tamaño:4	Descripción del Tyndall.
CORRESGRADO	TEXTO	Tamaño 20	Correspondencias con la celularidad del campo.

Tabla 12: Diccionario de Catarata			
<u>Dcatarata</u>			
<u>Nombre</u>	<u>Tipo</u>		<u>Descripción</u>
CODCATA	NÚMERO	Byte	Código de la catarata.
DESCATA	TEXTO	Tamaño: 25	Descripción de la catarata.

Tabla 13: Diccionario de grado			
<u>Dgrado</u>			
<u>Nombre</u>	<u>Tipo</u>		<u>Descripción</u>
CODGRADO	NÚMERO	Byte	Código de grado.
DESCGRADO	TEXTO	Tamaño: 25	Descripción del grado.

Tabla 14: Diccionario de Enfermedades			
<u>Denfermedades</u>			
<u>Nombre</u>	<u>Tipo</u>		<u>Descripción</u>
CODENF	NÚMERO	Entero	Código de enfermedades.
DESCENFER	TEXTO	Tamaño: 50	Descripción del código de enfermedad

Tabla 15: Diccionario de Cirujano			
<u>Dcirujano</u>			
<u>Nombre</u>	<u>Tipo</u>		<u>Descripción</u>
IDCIRUJ	NÚMERO	Byte	Código del cirujano.
NOMBRECIR	TEXTO	Tamaño: 50	Nombre del cirujano
APELLIDOCIR	TEXTO	Tamaño: 50	Apellido primero del cirujano.

APELLIDO2CIR	TEXTO	Tamaño: 50	Apellido segundo del cirujano.
CTEA	NÚMERO	Decimal	Constante A del cirujano.
		Precisión: 5 Escala:2	
CTEP	NÚMERO	Decimal	Constante P de corrección.
		Precisión: 5 Escala:2	
ExpCiruj	NÚMERO	Byte	Años de experiencia

Aquí se halla la variable confundidora de experiencia del cirujano.

Tabla 16: Diccionario de LIOs			
<u>Dlio</u>			
<u>Nombre</u>	<u>Tipo</u>		<u>Descripción</u>
CODLIO	NÚMERO	ENTERO	Código de identificación de la lente.
DESCLIO	TEXTO		Descripción de la lente.
DIAMETRO	NÚMERO	Decimal	Diámetro del háptico en mm.
		Precisión: 5 Escala:2	
CTEAL	NÚMERO	Decimal	Constante A
		Precisión: 5 Escala:2	
CTECA	NÚMERO	Decimal	Constante estimada de cámara anterior.
		Precisión: 5 Escala:2	
MATERIAL	TEXTO		Material principal de la lente

Tabla 17: Diccionario de Potencias de LIO			
<u>Dliop (diccionario de potencias que permite cada modelo de LIO)</u>			
<u>Nombre</u>	<u>Tipo</u>		<u>Descripción</u>
CODLIOP	NÚMERO	Entero	Código de las potencias de lente.
CODESLIOP	NÚMERO	Decimal	Potencias de lente permitidas para ese modelo
		Precisión: 4 Escala:2	

Tabla 18: Diccionario de posición de LIO			
<u>Dposic (diccionario de posición de LIO)</u>			
<u>Nombre</u>	<u>Tipo</u>		<u>Descripción</u>
CODPOSIC	NÚMERO	Byte	Código de la posición de lente.
DESCPOSIC	TEXTO	Tamaño:50	Descripción de la posición de lente

Tabla 19: Diccionario Seydell			
<u>Dseydell</u>			
<u>Nombre</u>	<u>Tipo</u>		<u>Descripción</u>
CODSEYDELL	NÚMERO	Byte	Código de Seydell.
DESCSEYDELL	TEXTO	Tamaño:50	Descripción de Seydell

c. Variables del estudio (ordenadas por categorías)

Variables demográficas:

Las variables de este tipo se recogen en la primera visita previa a la cirugía. Se trata de variables para definir la población de partida (edad, género, ayuntamiento de origen) y asociaciones conocidas (o sospechadas) de pseudoexfoliación que se pretende investigar.

<u>Nombre</u>	<u>Propiedades</u>		<u>Descripción</u>
	<u>Clase</u>	<u>Características</u>	
IdPac	Cuantitativa	Continua (6 cifras /0 decimales)	Clave interna identificador del sujeto en la cohorte.
FecNac	Cuantitativa	Fecha corta	Fecha de nacimiento del sujeto.
FecInc	Cuantitativa	Fecha corta	Fecha de inclusión en la cohorte.
Sexo	Catagórica	Binaria (0=varón, 1 mujer)	Género del sujeto
CP	Catagórica		Código postal
DM	Catagórica	Binaria (0=No, 1 Si)	Diabetes mellitus previo a la intervención.
HTA	Catagórica	Binaria (0=No, 1 Si)	Hipertensión arterial previa.
Sordera	Catagórica	Binaria (0=No, 1 Si)	Patología auditiva previa
GlaucoCron	Catagórica	Binaria (0=No, 1 Si)	Diagnosticado de glaucoma de ángulo abierto previo.
GlaucoEst	Catagórica	Binaria (0=No, 1 Si)	Diagnosticado de glaucoma de ángulo Cerrado previo.
ACV	Catagórica	Binaria (0=No, 1 Si)	Accidente cerebro vascular previo.
Ester	Catagórica	Binaria (0=No, 1 Si)	Consumo de esteroides.
Miopía	Catagórica	Binaria (0=No, 1 Si)	miopía superior a -3 dioptrías
Ojo	Catagórica	Binaria (0=No, 1 Si)	Ojo sometido a cirugía
Pseudoexf	Catagórica	Binaria (0=No, 1 Si)	Presencia de pseudoexfoliación
Fantiag	Catagórica	5 categorías	Fármacos antiagregantes (0=No, 1=salicílico, 2=clopidogrel, 3=ticlopidina, 4=doble antiagregación)
Fanticoag	Catagórica	Binaria (0=No, 1 Si)	Fármacos anticoagulantes
Falfa	Catagórica	Binaria (0=No, 1 Si)	Fármacos alfa agonistas

VARIABLES PRINCIPALES.

Incluye esta categoría variables que permiten definir los efectos principales y calcular los valores de refracción estimados (para el uso con las fórmulas de 3ª generación de cálculo de potencia). Estas pueden ser recogidas una sola vez o múltiples dependiendo de la variable.

<i>Variables que se recogen en una única ocasión (en la visita pre cirugía o en la primera visita tras cirugía)</i>			
<u>Nombre</u>	<u>Propiedades</u>		<u>Descripción</u>
	<u>Clase</u>	<u>Características</u>	
Pio	Cuantitativa	Continua (2 cifras /0 decimal)	Presión intraocular (mmHg y sin decimales)
Edema	Cuantitativa	Continua (4 cifras /0 decimal)	Edema en % de espesor
Midriasis	Cuantitativa	Continua (2 cifras /1 decimal)	Midriasis (en mm y con solo un decimal).
Miosis	Cuantitativa	Continua (2 cifras /1 decimal)	Midriasis (en mm y con solo un decimal).
Procámara	Cuantitativa	Continua (2 cifras /1 decimal)	Profundidad de cámara anterior (CA) en mm.
Lcristal	Cuantitativa	Continua (2 cifras /1 decimal)	Longitud del cristalino (L) en mm.
Laxial	Cuantitativa	Continua (2 cifras /1 decimal)	Longitud axial (LA) en mm.
Lvitreo	Cuantitativa	Continua (2 cifras /1 decimal)	Longitud de cámara vítrea (V) en mm.
K1	Cuantitativa	Continua (2 cifras /2 decimales)	Constante k primer eje (en dioptrías).
K2	Cuantitativa	Continua (2 cifras /2 decimales)	Constante k del segundo eje (en dioptrías).
PotEsferP	Cuantitativa	Continua (2 cifras /2 decimales)	Potencia esférica previa a cirugía (en dioptrías) en pasos de 0,25d.
PoteCylP	Cuantitativa	Continua (2 cifras /2 decimales)	Potencia cilíndrica previa a cirugía (en dioptrías) en pasos de 0,25d.
EjeP	Cuantitativa	Continua (3 cifras /0 decimal)	Eje de potencia cilíndrica (en grados) en pasos de 10 (entre 0 y180).
AvisualP	Cuantitativa	Continua (2 cifras /1 decimal)	Agudeza visual previa a cirugía (EDTRS en pasos de 0,1 y de 1 a 2)
AvisualPC	Cuantitativa	Continua (2 cifras /1 decimal)	Agudeza visual previa a cirugía con la mejor corrección (EDTRS en pasos de 0,1 y de 1 2)
Incis	Cuantitativa	Continua (3 cifras /0)	Dirección primaria de incisión (en grados y sin

		decimales)	decimales).
FeChC	Cuantitativa	Fecha corta	Fecha de la intervención quirúrgica.
Poslente	Cuantitativa	Continua (2 cifras /2 decimales)	Posición lente determinada con el ecógrafo
Lio	Cuantitativa	Continua (2 cifras /1 decimal)	Constante de la lente
PLio	Cuantitativa	Continua (2 cifras /1 decimal)	Potencia de la lente.
Cirujano	Cuantitativa	Continua (2 cifras /0 decimal)	Constante A del cirujano
Posliol	Cuantitativa	Continua (2cifras /0 decimal)	Posición de la lente (0 no implante, 1 saco, 2 Sulcus, 3 Cámara anterior)
LuxLio	Categórica	Binaria (0=No, 1 Si)	Luxación precoz de la lente
RCapsular	Categórica	Binaria (0=No, 1 Si)	Presencia de ruptura capsular
HCoroidea	Categórica	Binaria (0=No, 1 Si)	Presencia de hemorragia coroidea
DRetina	Categórica	Binaria (0=No, 1 Si)	Presencia de desprendimiento de retina
<i>Variables que son medidas en cada seguimiento (visitas del día siguiente a la cirugía y sucesivas).</i>			
FechaVis	Cuantitativa	Fecha corta	Fecha de la visita
AvisualS	Cuantitativa	Continua (2 cifras /1 decimal)	Agudeza visual en cada seguimiento (EDTRS en pasos de 0,1 y de 1 a 2)
AvisualSC	Cuantitativa	Continua (2 cifras /1 decimal)	Agudeza visual en cada seguimiento la mejor corrección (EDTRS en pasos de 0,1 y de 1 2)
PotEsferS	Cuantitativa	Continua (2 cifras /2 decimales)	Potencia esférica en cada seguimiento (en dioptrías) en pasos de 0,25d.
PoteCylS	Cuantitativa	Continua (2 cifras /2 decimales)	Potencia cilíndrica en cada seguimiento (en dioptrías) en pasos de 0,25d.
EjeS	Cuantitativa	Continua (3 cifras /0 decimal)	Eje de potencia cilíndrica (en grados) en pasos de 10 (entre 0 y180).
EdemaS	Cuantitativa	Continua (4 cifras /0 decimales)	Edema en % en el seguimiento
PioS	Cuantitativa	Continua (2 cifras /0 decimales)	Presión intraocular en cada seguimiento.
PosLio	Cuantitativa	Continua (2 cifras /1 decimal)	Posición de la lente en cada seguimiento (desviación respecto la p. en el eje vertical)
PosLioX	Cuantitativa	Continua (2 cifras /1 decimal)	Posición de la lente en cada seguimiento (desviación respecto al eje anteroposterior)
Seydell	Categórica	Ordinal	Presencia de Seydell (fuga de la incisión) de 0 ausente , 1 a la presión, 2 espontaneo, 3

			continuo, 4 atalamia
Endoftalmia	Catagórica	Binaria (0=No, 1 Si)	Presencia de endoftalmia

Variables de ajuste y confusoras.

Se trata de las variables necesarias para hacer el ajuste por ser modificadoras o confusoras conocidas por otros estudios o sospechadas. Se trata de variables que se recogen una sola vez en la visita pre quirúrgica o en la propia cirugía.

Otras variables de ajuste y confusoras			
(algunas de las modificadoras y confusoras como la edad ya se han descrito en apartados anteriores)			
<u>Nombre</u>	<u>Propiedades</u>		<u>Descripción</u>
	<u>Clase</u>	<u>Características</u>	
CodCat	Catagórica	4 categorías con 1 decimal	Código del tipo de catarata (escala LEOCS III) (tiene 4 categorías y un decimal para indicar la dureza).
GradoCat	Catagórica	4 categorías sin decimal	Grado de dureza de la Catarata
Circat	Catagórica	11 categorías	Código del cirujano que realiza la intervención
TiemCir	Cuantitativa	Continua (2 cifras /1 decimal)	Tiempo del procedimiento quirúrgico en minutos.
TiempFac	Cuantitativa	Continua (2 cifras /1 decimal)	Tiempo total de ultrasonidos en segundos
PotFac	Cuantitativa	Continua (2 cifras /0 decimales)	Potencia máxima de facoemulsificación.
Facod	Catagórica	Binaria (0=No, 1 Si)	Presencia de facodonesis.
ExpCiruj	Cuantitativa	Continua (2cifras/1decimal)	Años de experiencia quirúrgica

d. Consultas incluidas en el material

Las consultas permiten ejecutar los formularios (los formularios homónimos son a las consultas correspondientes) y a la par exportar a STATA los datos.

Tabla 20 Consulta complicaciones	
CComplicaciones	
Consulta creada para localizar los predictores más frecuentemente asociados a cataratas (se incluyen los campos de independientes integrados en las otras tablas).	

Tabla 21 Consulta de Registro	
CRegistro	
Campos normales	Todos los campos de [Registro]
Campos calculados	Edad: (Año(Fecha())-Año([FECHNAC]))-SiInm((Mes([FECHNAC])=Mes(Fecha())) Y Día([FECHNAC])>Día(Fecha())) O (Mes([FECHNAC])>Mes(Fecha()));1;0)

Tabla 22 Consulta de enfermedades	
CEnfermedades	
Campos normales	Todos los campos de [Enfermedades] y [DEnfermedades]
Campos calculados	Ninguno.

Tabla 23 Consulta de Catarata	
CCatarata	
Campos normales	Todos los campos de [Catarata], [Dlio], [DCatarata], [Dgrado].
Campos calculados	Ninguno.

Tabla 24 Consulta de Cirugía										
CCirugía										
<table border="1"> <tr><th>Registro</th></tr> <tr><td>†IDPAC</td></tr> </table>	Registro	†IDPAC	<table border="1"> <tr><th>Cirugía</th></tr> <tr><td>†IDPACC</td></tr> <tr><td>†IDOJOC</td></tr> <tr><td>POSLENTE</td></tr> <tr><td>LIO</td></tr> <tr><td>PLIO</td></tr> <tr><td>CIRUJANO</td></tr> </table>	Cirugía	†IDPACC	†IDOJOC	POSLENTE	LIO	PLIO	CIRUJANO
Registro										
†IDPAC										
Cirugía										
†IDPACC										
†IDOJOC										
POSLENTE										
LIO										
PLIO										
CIRUJANO										
1	∞									
←	→									
	<table border="1"> <tr><th>DPosic</th></tr> <tr><td>†CODPOSIC</td></tr> </table>	DPosic	†CODPOSIC							
DPosic										
†CODPOSIC										
	<table border="1"> <tr><th>DLio</th></tr> <tr><td>†CODLIO</td></tr> </table>	DLio	†CODLIO							
DLio										
†CODLIO										
	<table border="1"> <tr><th>DLiop</th></tr> <tr><td>†CODLIOP</td></tr> <tr><td>†CODESCLiop</td></tr> </table>	DLiop	†CODLIOP	†CODESCLiop						
DLiop										
†CODLIOP										
†CODESCLiop										
	<table border="1"> <tr><th>DCirujano</th></tr> <tr><td>†IDCIRUJ</td></tr> </table>	DCirujano	†IDCIRUJ							
DCirujano										
†IDCIRUJ										
	1 ∞ 1 ∞ ∞ 1									
Campos normales	Todos los campos de [Cirugía], [DPosic], [DLio], [DLiop], [DCirujano]									
Campos calculados	Ninguno.									

Tabla 25 Consulta global	
Cglobal	
Campos normales	Todos los campos de todas las consultas previamente calculados.
Campos calculados	Ninguno.

Tabla 26 Consulta de Visita	
Cglobal	
Campos normales	Todos los campos de Visita.
Campos calculados	Ninguno.

Tabla 27 Consulta de fórmulas	
CFormulas	
<p>The diagram illustrates the relationships between three tables: Registro, Catarata, and DLio. Registro has a primary key field †IDPAC. Catarata has two fields: †IDPACCAT and †IDOJOCAT. DLio has a primary key field †CODLIO. A relationship exists between Registro and Catarata, indicated by a blue arrow pointing from Registro to Catarata with a '1' on the Registro side and an infinity symbol (∞) on the Catarata side. Another relationship exists between Catarata and DLio, indicated by a blue arrow pointing from Catarata to DLio with an infinity symbol (∞) on the Catarata side and a '1' on the DLio side.</p>	
Campos normales	Todos los de Catarata
Campos calculados	Ver fórmulas empleadas (están indicadas las fórmulas, sus correspondencias y los campos previos calculados).

Tabla 28 Cálculo de Potencia Esfero cilíndrica	
POTENCIA ESFERO CILINDRICA → ESFCYL	
$ESFCYL = P_{esf} + \left(\frac{P_{cyl}}{2}\right)$	P_{esf} = Potencia esférica P_{cyl} = Potencia cilíndrica
	Sus valores se hallan en Catarata y Visita.
	Se calcula en CCatarata, CSegV1 y ss.

Tabla 29 Cálculo de Potencia total K	
POTENCIA K TOTAL → K	
$K = \frac{(K_1 + K_2)}{2}$	K_1 = CTE K primer eje (K1). K_2 = CTE K segundo eje (K2).
	Sus valores se hallan en Catarata
	Se calcula en CCatarata.

Tres de las fórmulas usadas para la sorpresa refractiva, la cuarta no es pública y no se puede implementar en el programa para el cálculo del Access:

Tabla 30 Fórmula de Gauss	
Gauss → GAUSSP	
$P = 18 + 1,25 * \left(P_{esf} + \frac{(P_{cyl})}{2}\right)$	P_{esf} = Potencia esférica P_{cyl} = Potencia cilíndrica
	Sus valores se hallan en Catarata

Tabla 31 Fórmula SRK	
SRK → SRKP	
$P = A - 2,5 \times L - 0,9 \times K$	A = contante de lente (L = Longitud axial (LAXIAL)
	K = Potencia K total P = Potencia de lente a implantar
	Sus valores se hallan en Catarata y A en Dlio
	Se calcula en CCatarata

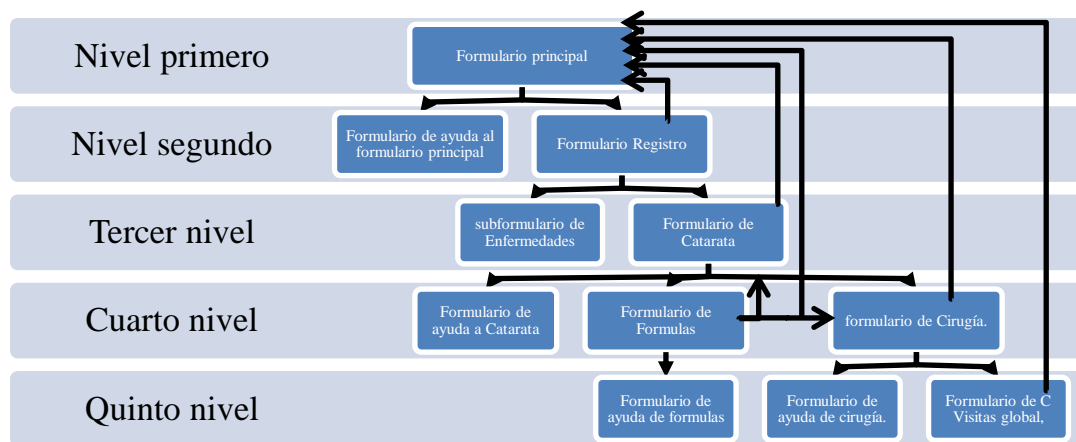
Tabla 32 Fórmula Holladay2	
Holladay2 → HOLLADAY2P	
$Alu = L + 0,2$	L = Longitud axial (LAXIAL)
$OACD = \frac{(0,5663 \times A - 62,005)}{0,9704}$	A = cte A de Lente
$Rx = \frac{(1,336)}{K}$	Rx = radio de curvatura corneal media. K = Potencia dióptrica media.
$zdh = (0,98765431 \times K) + \left(\frac{Rx}{(1 - Rx \times 0,012)}\right)$	H = Altura corneal
$P = \left(\left(\frac{1336}{(alu - oacd)} - \left(\frac{1,336}{\left(\frac{1,336}{zdh} - \frac{oacd}{1000}\right)} \right) \right) \right)$	

e. Interfaz de usuario y formularios

La ayuda de cada uno de los formularios está disponible en la propia aplicación por lo que no se vuelve a relatar aquí, solo se muestran las relaciones y sus grupos correspondientes dentro de los formularios.

Lista de relaciones de los formularios:

- Todos los formularios en sentido descendente van filtrando en cascada sobre la consulta del formulario del nivel inferior.
- Todos los formularios pueden volver al principal perdiendo en el proceso el filtro
- Desde el formulario de fórmulas se puede volver al de Cataratas o avanzar al de cirugías manteniendo el filtro activo sobre el registro.



II. Variables incluidas en el estudio

a. Variables demográficas

Las variables de este tipo se recogen en la primera visita previa a la cirugía. Se trata de variables para definir la población de partida (edad, genero, ayuntamiento de origen) y asociaciones conocidas (o sospechadas) de pseudoexfoliación que se pretende investigar.

Nombre	Propiedades		Descripción
	Clase	Características	
IdPac	Cuantitativa	Continua (6 cifras /0 decimales)	Clave interna identificador del sujeto en la cohorte.
FecNac	Cuantitativa	Fecha corta	Fecha de nacimiento del sujeto.
FecInc	Cuantitativa	Fecha corta	Fecha de inclusión en la cohorte.
Sexo	Catagórica	Binaria (0=varón, 1 mujer)	Genero del sujeto
CP	Catagórica		Código postal
DM	Catagórica	Binaria (0=No, 1 Si)	Diabetes mellitus previo a la intervención.
HTA	Catagórica	Binaria (0=No, 1 Si)	Hipertensión arterial previa.
Sordera	Catagórica	Binaria (0=No, 1 Si)	Patología auditiva previa
GlaucoCron	Catagórica	Binaria (0=No, 1 Si)	Diagnosticado de glaucoma de ángulo abierto previo.
GlaucoEst	Catagórica	Binaria (0=No, 1 Si)	Diagnosticado de glaucoma de ángulo Cerrado previo.
ACV	Catagórica	Binaria (0=No, 1 Si)	Accidente cerebro vascular previo.
Ester	Catagórica	Binaria (0=No, 1 Si)	Consumo de esteroides.
Miopía	Catagórica	Binaria (0=No, 1 Si)	miopía superior a -3 dioptrías
Ojo	Catagórica	Binaria (0=No, 1 Si)	Ojo sometido a cirugía
Pseudoexf	Catagórica	Binaria (0=No, 1 Si)	Presencia de pseudoexfoliación
Fantiag	Catagórica	5 categorías	Fármacos antiagregantes (0=No, 1=salicílico, 2=clopidogrel, 3=ticlopidina, 4=doble antiagregación)
Fanticoag	Catagórica	Binaria (0=No, 1 Si)	Fármacos anticoagulantes
Falfa	Catagórica	Binaria (0=No, 1 Si)	Fármacos alfa agonistas

b. Variables principales

Incluye esta categoría variables que permiten definir los efectos principales y calcular los valores de refracción estimados (para el uso con las fórmulas de 3ª generación de cálculo de potencia). Estas pueden ser recogidas una sola vez o múltiples dependiendo de la variable.

Variables que se recogen en una única ocasión (en la visita pre cirugía o en la primera visita tras cirugía)			
Nombre	Propiedades		Descripción
	Clase	Características	
Pio	Cuantitativa	Continua (2 cifras /0 decimal)	Presión intraocular (mmHg y sin decimales)
Edema	Cuantitativa	Continua (4 cifras /0 decimal)	Edema en % de espesor
Midriasis	Cuantitativa	Continua (2 cifras /1 decimal)	Midriasis (en mm y con solo un decimal).
Procamara	Cuantitativa	Continua (2 cifras /1 decimal)	Profundidad de cámara anterior (CA) en mm.
Lcristal	Cuantitativa	Continua (2 cifras /1 decimal)	Longitud del cristalino (L) en mm.
Laxial	Cuantitativa	Continua (2 cifras /1 decimal)	Longitud axial (LA) en mm.
Lvitreo	Cuantitativa	Continua (2 cifras /1 decimal)	Longitud de cámara vítrea (V) en mm.
K1	Cuantitativa	Continua (2 cifras /2 decimales)	Constante k primer eje (en dioptrías).
K2	Cuantitativa	Continua (2 cifras /2 decimales)	Constante k del segundo eje (en dioptrías).
PotEsferP	Cuantitativa	Continua (2 cifras /2 decimales)	Potencia esférica previa a cirugía (en dioptrías) en pasos de 0,25d.
PoteCylP	Cuantitativa	Continua (2 cifras /2 decimales)	Potencia cilíndrica previa a cirugía (en dioptrías) en pasos de 0,25d.
EjeP	Cuantitativa	Continua (3 cifras /0 decimal)	Eje de potencia cilíndrica (en grados) en pasos de 10 (entre 0 y180).
AvisualP	Cuantitativa	Continua (2 cifras /1 decimal)	Agudeza visual previa a cirugía (EDTRS en pasos de 0,1 y de 1 a 2)
AvisualPC	Cuantitativa	Continua (2 cifras /1 decimal)	Agudeza visual previa a cirugía con la mejor corrección (EDTRS en pasos de 0,1 y de 1 a 2)
Incis	Cuantitativa	Continua (3 cifras /0 decimales)	Dirección primaria de incisión (en grados y sin decimales).

FeChC	Cuantitativa	Fecha corta	Fecha de la intervención quirúrgica.
Poslente	Cuantitativa	Continua (2 cifras /2 decimales)	Posición lente determinada con el ecógrafo
Lio	Cuantitativa	Continua (2 cifras /1 decimal)	Constante de la lente
PLio	Cuantitativa	Continua (2 cifras /1 decimal)	Potencia de la lente.
Cirujano	Cuantitativa	Continua (2 cifras /0 decimal)	Constante A del cirujano
Posliol	Cuantitativa	Continua (2cifras /0 decimal)	Posición de la lente (0 no implante, 1 saco, 2 Sulcus, 3 Cámara anterior)
LuxLio	Categórica	Binaria (0=No, 1 Si)	Luxación precoz de la lente
RCapsular	Categórica	Binaria (0=No, 1 Si)	Presencia de ruptura capsular
HCoroidea	Categórica	Binaria (0=No, 1 Si)	Presencia de hemorragia coroidea
DRetina	Categórica	Binaria (0=No, 1 Si)	Presencia de desprendimiento de retina
Variables que son medidas en cada seguimiento (visitas del día siguiente a la cirugía y sucesivas).			
FechaVis	Cuantitativa	Fecha corta	Fecha de la visita
AvisualS	Cuantitativa	Continua (2 cifras /1 decimal)	Agudeza visual en cada seguimiento (EDTRS en pasos de 0,1 y de 1 a 2)
AvisualSC	Cuantitativa	Continua (2 cifras /1 decimal)	Agudeza visual en cada seguimiento la mejor corrección (EDTRS en pasos de 0,1 y de 1 a 2)
PotEsferS	Cuantitativa	Continua (2 cifras /2 decimales)	Potencia esférica en cada seguimiento (en dioptrías) en pasos de 0,25d.
PoteCylS	Cuantitativa	Continua (2 cifras /2 decimales)	Potencia cilíndrica en cada seguimiento (en dioptrías) en pasos de 0,25d.
EjeS	Cuantitativa	Continua (3 cifras /0 decimal)	Eje de potencia cilíndrica (en grados) en pasos de 10 (entre 0 y180).
EdemaS	Cuantitativa	Continua (4 cifras /0 decimales)	Contaje endotelial en el seguimiento.
PioS	Cuantitativa	Continua (2 cifras /0 decimales)	Presión intraocular en cada seguimiento.
PosLio	Cuantitativa	Continua (2 cifras /1 decimal)	Posición de la lente en cada seguimiento (desviación respecto la posición en el eje vertical)
PosLioX	Cuantitativa	Continua (2 cifras /1 decimal)	Posición de la lente en cada seguimiento (desviación respecto al eje anteroposterior)
Seydell	Categórica	Ordinal	Presencia de Seydell (fuga de la incisión) de 0 ausente , 1 a la presión, 2 espontaneo, 3 continuo, 4 atalamia
Endoftalmia	Categórica	Binaria (0=No, 1 Si)	Presencia de endoftalmia

c. Variables de ajuste y confusoras

Se trata de las variables necesarias para hacer el ajuste por ser modificadoras o confusoras conocidas por otros estudios o sospechadas. Se trata de variables que se recogen una sola vez en la visita pre quirúrgica o en la propia cirugía.

Otras variables de ajuste y confusoras			
(algunas de las modificadoras y confusoras como la edad ya se han descrito en apartados anteriores)			
Nombre	Propiedades		Descripción
	Clase	Características	
CodCat	Catagórica	4 categorías con 1 decimal	Código del tipo de catarata (escala LEOCS III) (tiene 4 categorías y un decimal para indicar la dureza).
GradoCat	Catagórica	4 categorías sin decimal	Grado de dureza de la Catarata
Circat	Catagórica	11 categorías	Código del cirujano que realiza la intervención
TiemCir	Cuantitativa	Continua (2 cifras /1 decimal)	Tiempo del procedimiento quirúrgico en minutos.
TiempFac	Cuantitativa	Continua (2 cifras /1 decimal)	Tiempo total de ultrasonidos en segundos
PotFac	Cuantitativa	Continua (2 cifras /0 decimales)	Potencia máxima de facoemulsificación.
Facod	Catagórica	Binaria (0=No, 1 Si)	Presencia de facodonesis.
ExpCiruj	Cuantitativa	Continua (2cifras/1decimal)	Años de experiencia quirúrgica

III Protocolo de cirugía de catarata

El protocolo actualmente en vigor en cirugía de catarata del hospital Virxen da Xunqueira aprobado por la jefatura del servicio y por la comisión de farmacia incluye los siguientes pasos:

- 1) Dilatación de los iris de los pacientes con tres fármacos: ciclopentolato, tropicamida y atropina (este último tras autorización del anestesista, siempre que no exista riesgo adicional).
- 2) Pauta de anestesia tópica con gel de lidocaína al 2% durante 5 minutos.
- 3) Preparación del campo quirúrgico con solución yodada (Betadine® diluido al 50%) durante 1 minuto.
- 4) Realización de paracentesis e instilación de 0,5ml en cámara anterior de lidocaína al 2%.
- 5) Estabilizado de la cámara anterior con ácido hialurónico (Healon®).
- 6) Realizado de incisión principal con Cuchillete Alcon 2,75 o 2,2 según la variante de la técnica.
- 7) Capsulorresis circular continúa con pinza Utrata.
- 8) Facofragmentación del núcleo en dos o cuatro cuadrantes seguido del aspirado según dureza de la catarata.
- 9) Implante de la lente de primera intención (AMOAR40e) de acuerdo al cálculo de la potencia.
- 10) Lavado de cámara anterior.
- 11) Administración de cefuroxima intracamerular (1mg en 0,1 ml).

IV Hoja de compromiso del investigador principal

El abajo firmante, en condición de investigador principal, me adhiero al estudio titulado: “*Complicaciones de la facoemulsificación en síndrome pseudoexfoliativo: un estudio de cohortes*” y me comprometo a supervisar plenamente el estudio, garantizar la confidencialidad de los datos de los sujetos y, velar porque se cumpla en todo momento con lo establecido por la Ley orgánica 15/1999, de 13 de Diciembre, de protección de datos de carácter personal y Real Decreto 1720/2007, de 21 de Diciembre.

DATOS DEL INVESTIGADOR PRINCIPAL

NOMBRE: Pedro

PRIMER APELLIDO: Vázquez

SEGUNDO APELLIDO: Ferreiro

DNI: 44821025M

E-MAIL: cefotaxima@gmail.com

Firmado en Cee, a 21 de Julio de 2015.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Pedro', with a long horizontal stroke extending to the right.