

UNIVERSIDAD DE ALCALÁ DE HENARES
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA



El síndrome de iris flácido.
Estudio de cambios oculares inducidos por
tamsulosina.

TESIS DOCTORAL

Autor:

Julio González Martín-Moro

Director:

Francisco Muñoz Negrete

ALCALÁ DE HENARES, ENERO DE 2011

AGRADECIMIENTOS:

Al Dr. Muñoz Negrete por su apoyo. Sin su sólida base científica no hubiera sido posible este proyecto.

A la Dra.Cobo por ser en el día a día un ejemplo de profesionalidad y de ilusión.

A mis compañeros del Hospital del Henares, en especial a la Dra.Clement por su ayuda a la hora de recoger la información.

A Belén, mi mejor compañera de viaje, por haber sembrado en mí el gusanillo de la tesis. Por sus consejos, y su paciencia.

A Consuelo y Beatriz, por su ayuda en la corrección del manuscrito inicial. Por haberme ayudado a sistematizar lo que previamente era un conjunto de ideas desordenadas, y de nuevo a Belén por sus continuas y estrictas correcciones.

A mis padres por haber tomado siempre nuestra educación como su gran prioridad.

A mi hijo Miguel que nació a la vez que está tesis. Porque de él he aprendido en apenas unos meses lo que de verdad es importante en la vida.

Finalmente, a los pacientes que dan sentido a nuestro día a día.

ÍNDICE

1	Abreviaturas	7
2	Introducción	10
3	Estado actual del tema	14
3.1	Repaso histórico	14
3.2	Epidemiología	15
3.3	Etiología	17
3.3.1	Tamsulosina	17
3.3.2	Otros posibles factores de riesgo para el desarrollo del síndrome	18
3.3.3	Criterios de causalidad de la asociación entre IFIS y tamsulosina	23
3.4	Fisiopatología.....	24
3.4.1	Receptores alfa	25
3.4.2	Atrofia iridiana	27
3.5	Aspectos clínicos.....	28
3.5.1	Clínica habitual	28
3.5.2	Otras posibles manifestaciones del síndrome	29
3.6	Implicaciones pronósticas.....	30
3.6.1	Complicaciones intraoperatorias relacionadas con el consumo de tamsulosina.....	30
3.6.2	Predicción del síndrome y de su severidad.....	32
3.7	Tratamiento	32
3.7.1	Suspensión del fármaco.....	34
3.7.2	Atropina prequirúrgica	34
3.7.3	Uso de agonistas adrenérgicos intraoperatorios	35
3.7.4	Dispositivos mecánicos	39
3.7.5	Parámetros más apropiados durante la facoemulsificación	41
4	Hipótesis.....	45
5	Objetivos	46
6	Metodología.....	47
6.1	Diseño general	47
6.2	Análisis retrospectivo de las cirugías de catarata.....	49
6.2.1	Codificación de las variables	49
6.2.2	Aclaraciones sobre la codificación de las variables	51
6.2.3	Determinación de otros posibles factores asociados	53
6.2.4	Utilidad de la interrupción de tamsulosina o su sustitución por alfuzosima.....	54

6.3	Encuesta a los urólogos.....	54
6.4	Estudio de cambios inducidos en otras estructuras oculares y determinación del mejor colirio para la detección del IFIS	56
6.4.1	Criterios de inclusión y exclusión	57
6.4.2	Parámetros estudiados	58
6.4.3	Método de cuantificación del diámetro pupilar y de la hendidura palpebral.....	58
6.5	Estudio prospectivo de los cambios inducidos por el inicio y cese del consumo de tamsulosina	63
6.5.1	Características de las cohortes.....	63
6.5.2	Criterios de inclusión y exclusión	65
6.5.3	Parámetros estudiados	65
6.5.4	Método de cuantificación del diámetro pupilar y de la hendidura palpebral.....	65
6.6	Determinación del efecto del consumo de tamsulosina sobre la medición del DPAR	65
6.7	Análisis estadístico	66
6.8	Aspectos éticos	67
6.8.1	Hoja de información al paciente y formulario de consentimiento informado	67
6.8.2	Confidencialidad de los datos.....	68

7 Resultados..... 69

7.1	Análisis retrospectivo de las cirugías de catarata.....	69
7.1.1	Análisis demográfico de la muestra.....	69
7.1.2	Análisis comparativo de los consumidores y no consumidores de tamsulosina	70
7.1.3	Estudio del color del iris.....	72
7.1.4	Estudio de la discoria	75
7.1.5	Estudio de complicaciones	76
7.1.6	Estudio de la necesidad de utilizar ganchos de iris.....	77
7.1.7	Estudio de la PIO en el primer día postquirúrgico	78
7.1.8	Estudio de los resultados funcionales	78
7.1.9	Estudio de la utilización de retractores de iris y sutura corneal.....	79
7.1.10	Estudio de la necesidad de someter al paciente a una segunda cirugía.....	79
7.1.11	Utilidad de la interrupción de tamsulosina o su sustitución por alfuzosima.....	80
7.1.12	Otros factores locales o sistémicos implicados	81
7.1.13	Estudio de las complicaciones detectadas durante la segunda revisión postquirúrgica.....	82
7.2	Encuesta a los urólogos.....	83
7.2.1	Análisis demográfico de los profesionales encuestados	83
7.2.2	Resultados de la encuesta	84
7.3	Estudio de cambios inducidos en otras estructuras oculares y determinación del mejor colirio para la detección del IFIS	85
7.4	Estudio prospectivo de los cambios inducidos por el inicio y cese del consumo de tamsulosina	90
7.4.1	Descripción de la muestra	90
7.4.2	Determinación de la posible existencia de un período ventana	90
7.4.3	Reversibilidad del síndrome	91
7.4.4	¿Puede producir el consumo de tamsulosina cambios en la PIO?.....	92
7.5	Determinación del efecto del consumo de tamsulosina sobre la medición del DPAR.	92

8	Discusión.....	95
8.1	Análisis retrospectivo de las cirugías de catarata.....	95
8.1.1	Análisis demográfico de la muestra.....	95
8.1.2	Comparabilidad de los pacientes consumidores y no consumidores de tamsulosina.	96
8.1.3	Estudio del color de iris.....	97
8.1.4	Estudio de la discoria	100
8.1.5	Estudio de complicaciones	101
8.1.6	Estudio de la necesidad de utilizar ganchos de iris.....	105
8.1.7	Estudio de la necesidad de someter al paciente a un segundo procedimiento quirúrgico.....	106
8.1.8	Utilidad de la interrupción de tamsulosina o su sustitución por alfuzosima.....	108
8.1.9	Otros factores locales o sistémicos implicados	109
8.2	Encuesta a los urólogos.....	110
8.3	Estudio de cambios inducidos en otras estructuras oculares y determinación del mejor colirio para la detección del síndrome	114
8.4	Estudio prospectivo de los cambios inducidos por el inicio y cese del consumo de tamsulosina	116
8.4.1	Determinación de período ventana	116
8.4.2	Reversibilidad del síndrome	118
8.4.3	¿Puede considerarse que el consumo de tamsulosina induce una nueva forma de síndrome de Horner?	119
8.4.4	Utilidad de la fenilefrina 10% en la detección del consumo de tamsulosina y la predicción del síndrome	121
8.4.5	Estudio de la posible influencia del bloqueo alfa sistémico sobre la PIO	123
8.5	Determinación del posible efecto del consumo de tamsulosina sobre la medición del DPAR	124
9	Conclusiones	127
10	Resumen en inglés	129
10.1	Introduction.....	129
10.2	Purpose.....	131
10.3	Methods.....	132
10.4	Results	135
10.5	Discussion.....	140
10.6	Conclusions.....	147
11	Apéndices.....	149
11.1	Hoja de información al paciente	149
11.2	Consentimiento informado	153
11.3	Documento de aprobación del estudio por el Comité Ético de Investigación Clínica	154

11.4	Comunicación de Astellas a los especialistas de urología y oftalmología	155
11.5	Encuesta especialistas de urología	156
11.6	Clasificación LOCS III	158

12 Publicaciones..... 159

13 Bibliografía 170

1 Abreviaturas

ADT: antidepresivos tricíclicos

AEMPS: Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios

AV: agudeza visual

BMC: biomicroscopía

BSS: *balanced salt solution* (solución salina equilibrada)

CV: campo visual

Curva ROC: *receiver operating characteristic curve* (curva de características operativas de recepción)

dB: decibelios

DE: desviación estandar

DM: diabetes mellitus

DMAE: degeneración macular asociada a la edad

DPAR: defecto pupilar aferente relativo

DE: desviación estandar

DZ: desinserción zonular

E: especificidad

ECS: edema corneal severo

EM: edema macular

EEM: error estándar de la media

Fármacos anti-VEGF: fármacos antagonistas del *vascular endothelial growth factor* (factor de crecimiento vascular endotelial)

FDA: *food and drug administration* (agencia estadounidense para la regulación de alimentos y fármacos)

HBP: hiperplasia benigna de próstata

HI: hifema

HIP: hernia de iris postquirúrgica

HTA: hipertensión arterial

HTO: hipertensión ocular

IFIS: *intraoperative floppy iris syndrome* (síndrome de iris flácido intraoperatorio)

ISO: *International Organization for Standardization* (organización internacional para la estandarización)

JAMA: *Journal of the American Medical Association* (revista de la sociedad americana de medicina)

JPG: *Joint Photographic Experts Group*

LC: luxación de fragmento de cristalino

LIO: lente intraocular

LLio: luxación de lente intraocular intraoperatoria

LLpo: luxación de lente intraocular postoperatoria

LOCS: *Lens Opacities Classification System*

MC: membrana ciclítica

N: tamaño muestral

NOIA: neuropatía óptica isquémica anterior

OACR: obstrucción de arteria central de la retina

OCAS: *oral controlled absorption system* (sistema de absorción oral controlada)

OCT: *optical coherence tomography* (tomografía de coherencia óptica)

OD: ojo derecho

OI: ojo izquierdo

OR: *odds ratio*

PH: pico hipertensivo postquirúrgico

PIO: presión intraocular

RA1A: receptor alfa-1A

RA1B: receptor alfa-1B

RA1D: receptor alfa-1D

RCA: rotura de la cápsula anterior

RCP: rotura de la cápsula posterior

RCR: resto cortical retrolental

RR: riesgo relativo

RTU: resección transuretral de próstata

S: sensibilidad

SPSS: *Statistical Package for the Social Sciences* (paquete estadístico para las ciencias sociales)

TE: traumatismo endotelial

TIS: traumatismo iridiano severo

TQE: tiempo quirúrgico estimado

UR: uveítis de rebote

VEGF: *vascular endothelial growth factor* (factor de crecimiento vascular endotelial)

VPP: valor predictivo positivo

2 Introducción

En los últimos años la cirugía de la catarata ha evolucionado hasta convertirse en una de las cirugías más seguras, ofreciendo unos resultados funcionales cada vez más satisfactorios. Sin embargo, desde hace un tiempo los cirujanos de segmento anterior éramos conscientes de que un porcentaje pequeño de los pacientes experimentaba durante el procedimiento una pérdida súbita e incomprensible de la dilatación pupilar. En el año 2005, **Chang y Campbell** en un artículo revolucionario identificaron el agente responsable de que la pupila se comportara de una forma tan “traicionera”.¹ La culpable era la tamsulosina, un fármaco prescrito de forma muy habitual por los urólogos para tratar los síntomas producidos por la hiperplasia benigna de próstata. En este trabajo, los autores, describían un nuevo síndrome y lo bautizaban como síndrome del iris flácido intraoperatorio o IFIS, y lo que es más importante, esclarecían su etiología. El síndrome del iris flácido quedó definido como la asociación de flacidez iridiana, tendencia al prolapso del iris a través de las incisiones corneales y pérdida progresiva de la midriasis farmacológica a lo largo de la cirugía de catarata.

En los años sucesivos un gran número de artículos han sido publicados en relación con este tema, y aunque se han sugerido algunas posibles nuevas asociaciones etiológicas, lo cierto es que en lo esencial no se ha modificado la definición tan certera que Chang y Campbell hicieron del síndrome, y la tamsulosina sigue considerándose el agente etiológico más frecuentemente implicado.

La aparición de esta publicación cambió de forma radical la práctica clínica diaria de los cirujanos de segmento anterior. A partir de ese momento la pregunta “¿toma usted alguna pastilla para la próstata?” se ha convertido en habitual y es parte inexcusable de la historia oftalmológica. El mero hecho de conocer que el paciente toma alguno de estos fármacos permite informarle de que su cirugía de catarata no es una cirugía normal, sino que el riesgo es mayor porque el comportamiento de la pupila puede no ser todo lo adecuado que se deseara. Además, probablemente han mejorado los resultados quirúrgicos, por el simple hecho de conocer que el paciente toma alguno de estos fármacos, pues se hace posible eliminar el factor sorpresa y preparar la cirugía

de un modo más adecuado. No sólo eso, sino que la aparición de este nuevo síndrome ha inducido cambios tecnológicos y ha llevado al desarrollo de nuevos dispositivos para mantener una correcta dilatación pupilar, algunos de ellos muy imaginativos como el anillo de Malyugin.²

Desde el punto de vista epidemiológico, lo que desde el principio llamó mucho la atención fue la intensa asociación con el consumo de tamsulosina y en mucha menor medida con otros bloqueantes alfa (alfuzosina, doxazosina y terazosina). El síndrome aparecía también en pacientes que no consumen tamsulosina, pero de forma excepcional (OR 206.5 a favor de la tamsulosina),³ y de hecho cuando se comparaba la tamsulosina con otros antagonistas alfa, el OR era altísimo (32.15) a favor de la primera.⁴ Esta fortísima asociación entre un fármaco concreto y el síndrome parecía descansar en el hecho de que la tamsulosina bloquea de forma muy específica un subtipo concreto de receptor alfa-1, el receptor alfa-1A (RA1A), y éste se expresa de forma mayoritaria en la próstata y el iris. Los restantes alfa-bloqueantes no presentan esa selectividad y por eso su consumo produce este efecto secundario de forma mucho menos frecuente y severa.⁵⁻⁷

También resultaba muy llamativo el peculiar comportamiento cronológico del síndrome. El síndrome podía aparecer desde días después de haber iniciado el consumo de tamsulosina hasta años después de haberla dejado de tomar. No se trataba pues de un efecto farmacológico en el sentido habitual de la palabra. De algún modo el consumo de tamsulosina debía producir algún tipo de cambio estructural irreversible en el tejido iridiano. Estos cambios estructurales fueron definitivamente demostrados por dos interesantes artículos. El primero de ellos demostró utilizando tomografía de coherencia óptica (OCT) una reducción importante del espesor iridiano en los pacientes que seguían o habían seguido este tratamiento (*in vivo*),⁸ y posteriormente otro trabajo demostró histológicamente una reducción del espesor del músculo dilator de la pupila.⁹

Hasta ese momento todo lo publicado había aparecido en la literatura oftalmológica. Sin embargo, en mayo de 2009, el síndrome salía de la literatura especializada, para ocupar nada más y nada menos que el editorial de la revista de la asociación americana de medicina (JAMA).¹⁰ Esta misma revista publicaba un completo

trabajo en el que los autores dejaban muy claro que el consumo de tamsulosina afecta de forma muy negativa a los resultados de la cirugía de catarata. Los autores estudiaban 96.128 cirugías de catarata llevadas a cabo entre abril de 2002 y junio de 2007 y llegaban a la conclusión de que el consumo de tamsulosina multiplicaba por 2,33 el riesgo de que el paciente tuviera que ser sometido a una segunda cirugía (vitrectomía, aspiración o inyección vítrea, extracción de lente intraocular subluxada o intercambio aire-líquido).¹¹ Teniendo en cuenta que la mayor parte de los pacientes que sufren una complicación no precisan una segunda cirugía, podemos hacernos una idea de las dimensiones que alcanza este problema. Ésto no es sino la punta de un gran iceberg que permanece en gran medida oculto.

En definitiva, en apenas cuatro años hemos asistido al nacimiento de un nuevo síndrome y han ido madurando las ideas acerca del mismo. Un síndrome muy frecuente, pues las dos patologías que condicionan su aparición (hiperplasia benigna de próstata y catarata) lo son, y muy interesante por ser casi patognomónico de un fármaco concreto (y en medicina hay muy pocas cosas que sean patognomónicas), y con un comportamiento cronológico muy misterioso. De tal modo que hoy en día podemos considerar que la etiología y fisiopatología del síndrome están relativamente claras. Sin embargo otros aspectos siguen permaneciendo muy oscuros. No se conoce cuánto tiempo tardan en instaurarse en el tejido iridiano los cambios histológicos o moleculares que condicionan la aparición del síndrome, ni cuánto tiempo tarda el iris en normalizarse tras haber abandonado el tratamiento. No se ha estudiado cómo el consumo de estos fármacos puede afectar a una serie de tests fisiopatológicos basados en la respuesta pupilar, como el defecto pupilar aferente relativo, que resultan fundamentales en la práctica diaria, ni tampoco si otras estructuras oftalmológicas que tienen también inervación simpática, como el músculo de Müller pueden verse afectadas. No se ha estudiado el efecto que el consumo de este fármaco pudiera tener sobre enfermedades como el glaucoma agudo de ángulo estrecho o el glaucoma pigmentario en las que el abombamiento del iris resulta clave en su patogenia, ni tampoco su efecto sobre la presión intraocular. Tampoco conocemos bien la incidencia que este síndrome puede tener en nuestro medio porque la mayor parte de los estudios publicados son anglosajones. Todas estas carencias unidas a la alta frecuencia de aparición del síndrome son el origen del presente trabajo.

Además, se ha pretendido implicar en cierta medida a los especialistas en urología. El problema comienza, no el día que el paciente se opera de catarata, sino varios años antes, cuando el especialista en urología prescribe tamsulosina a un paciente fáquico. Por ello se han publicado dos artículos en las dos revistas de urología de mayor difusión nacional, con la intención de dar a conocer el síndrome en esta comunidad y se ha llevado a cabo una encuesta para determinar el grado de conocimiento que los urólogos tienen del mismo. Con todo ello esperamos haber puesto nuestro pequeño granito de arena en la comprensión y difusión del síndrome y haber contribuido a hacer más segura la que es hoy en día la cirugía más frecuente.

3 Estado actual del tema

3.1 Repaso histórico

En el año 2005, Chang y Campbell publicaron un artículo en el que describían un nuevo síndrome, que denominaron síndrome del iris flácido intraoperatorio (*floppy iris syndrome o IFIS*) y que relacionaban con el consumo de tamsulosina.¹ Desde entonces el interés por este tema ha ido en aumento y hoy en día son más de doscientos los artículos publicados en relación con el mismo.

La trascendencia de este nuevo síndrome viene derivada de tres hechos. En primer lugar la tamsulosina es un fármaco muy frecuentemente prescrito (existe una tendencia clara hacia el tratamiento médico en la hipertrofia benigna de próstata). En segundo lugar la cirugía de catarata es el procedimiento quirúrgico más común. En tercer lugar la aparición de este síndrome condiciona un aumento incuestionable de la dificultad de la cirugía y de la probabilidad de que aparezcan complicaciones. No sólo en la literatura oftalmológica, sino en la literatura biomédica general, se han publicado artículos que no dejan lugar a ninguna duda: un número muy importante de las complicaciones generadas durante la cirugía de la catarata en la actualidad son atribuibles al consumo de tamsulosina.^{3, 4}

Mientras que el síndrome está muy definido desde el punto de vista etiológico, fisiopatológico y clínico, lo cierto es que la forma más adecuada de manejarlo dista mucho de estar protocolizada. No existe evidencia científica de que retirar la tamsulosina resulte útil.

Hasta que Chang y Campbell publicaron el artículo original que relacionaba por vez primera este síndrome con el consumo de tamsulosina,¹ esta situación no estaba definida de forma sistemática como un síndrome. En el mencionado trabajo, Chang y Campbell publicaron la primera serie y sistematizaron los hallazgos otorgándole a la entidad la categoría de síndrome. El nuevo síndrome quedaría definido por tres criterios: mala midriasis inicial, pérdida súbita de la dilatación pupilar durante la cirugía y tendencia al prolapso del iris a través de las incisiones. Estos tres componentes se

combinan en mayor o menor medida durante la cirugía, y hacen más probable la aparición de complicaciones (ver Ilustración 1).

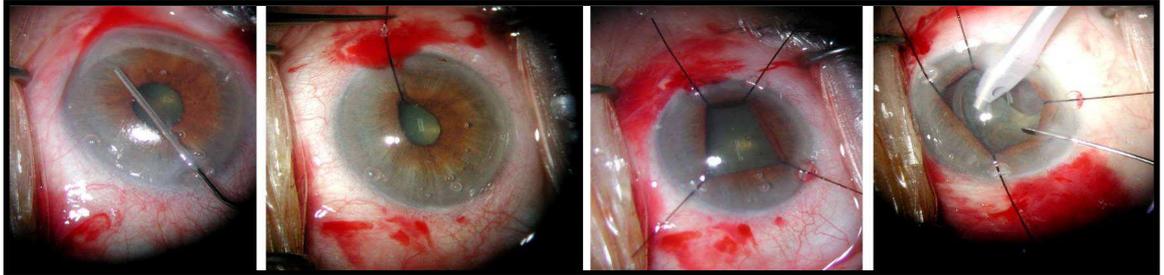


Ilustración 1.- Secuencia típica de una cirugía de catarata en un paciente que presentó un síndrome de iris flácido intraoperatorio.

3.2 Epidemiología

Este síndrome aparece en la población general con una incidencia que se sitúa entre el 0,5 y el 2%, pero tiene una incidencia del orden del 60% en aquellos pacientes que consumen o han consumido tamsulosina.^{1, 12} En una revisión publicada recientemente por las sociedades americana y europea de cirugía de cataratas se determinaba un *odds ratio* (OR) de 206,5 con un intervalo de confianza de 50,9-836,5, estimándose un riesgo relativo (RR) de 99,3 con un intervalo de confianza de 30-327,8.³ En pocas ocasiones se han publicado OR y RR de esta magnitud en la literatura biomédica.

Algunos estudios consideran que la hipertrofia benigna de próstata afecta a la mitad de los hombres mayores de 50 años y al 90% de los mayores de los 85 años. En cuanto a la catarata, se estima una prevalencia del 20% entre los 65 y 74 años, y del 50% en los mayores de 75 años. La prevalencia de la catarata se duplica cada década, a partir de los cuarenta años¹³ y en todo caso, de lo que no hay duda, es de que la cirugía de la catarata es el proceso quirúrgico más frecuente (se estima que en Estados Unidos se realizan unos dos millones de cirugías de catarata cada año).¹¹ Por lo tanto, es fácil entender que ambas entidades van de la mano en un porcentaje muy alto de la población.

No se conoce con detalle el porcentaje de la población masculina que recibe tratamiento con tamsulosina. En el artículo inicial de Chang aproximadamente un 3% de

los pacientes (y por lo tanto 6 % de los varones) operados de catarata consumían tamsulosina. En un artículo publicado recientemente en la revista Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología la prevalencia global de consumo de fármacos bloqueantes alfa era 3,15 % (6,18% de los varones).¹⁴ Sin embargo estos estudios han sido llevados a cabo de forma retrospectiva sobre series de pacientes operados por un mismo cirujano. Por ello es posible que puedan existir ciertos sesgos que condicionen que estas series no reflejen bien la prevalencia real del consumo de estos fármacos en las distintas poblaciones.

En los últimos años la mejora en la eficacia de los fármacos antagonistas de los receptores alfa, ha hecho que se haya producido un cambio en la aproximación terapéutica a la hipertrofia benigna de próstata, siendo hoy más frecuente el tratamiento farmacológico que hace unos años.¹⁵ Además la mayor seguridad de los fármacos antagonistas de los receptores alfa-1A hace que sean éstos los más prescritos. Precisamente este grupo de fármacos es el que se ha relacionado de una forma más clara con la aparición de IFIS. Por ello de todos los fármacos bloqueantes de los receptores alfa-adrenérgicos disponibles hoy para tratar la patología obstructiva de la próstata, la tamsulosina y la alfuzosina son los más prescritos por tolerarse mejor que la terazosina y la doxazosina. Puesto que los problemas prostáticos y la catarata afectan a población situada en un mismo rango de edad, en un porcentaje nada desdeñable ambas situaciones se combinan, produciéndose el síndrome del iris flácido que condiciona de forma incuestionable el pronóstico de la cirugía.¹⁶

Considerando el envejecimiento progresivo de la población en los países occidentales y la tendencia al tratamiento médico en la hipertrofia benigna de próstata, este problema será previsiblemente cada vez más frecuente en nuestro medio. De todos modos no debemos pensar que este síndrome es exclusivo del género masculino, pues los antagonistas de los receptores alfa también se emplean en el tratamiento de la hipertensión arterial (HTA), de forma adyuvante en el tratamiento de la litiasis renal³ y también se está extendiendo su uso compasivo en el tratamiento de la retención urinaria en mujeres.¹⁷

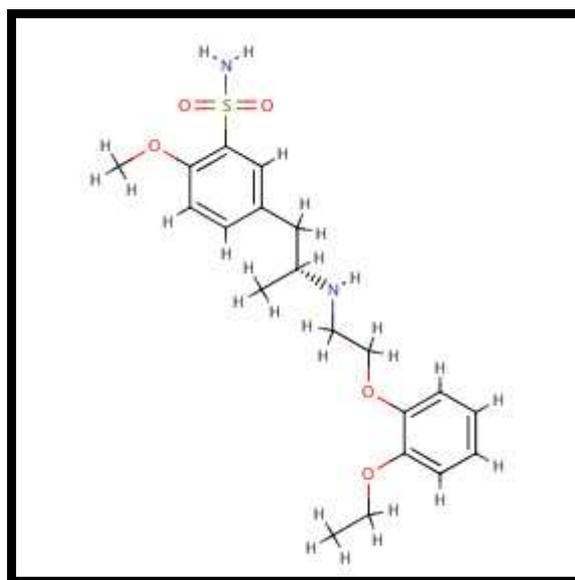
En Japón se ha comunicado una incidencia considerablemente menor de este síndrome en los pacientes que consumen tamsulosina (38% vs 63% en la serie original).¹⁸ Esta discrepancia se debe probablemente a que la dosis recomendada en Japón para tratar la hipertrofia benigna de próstata es inferior a la empleada en Estados Unidos y Europa (0,2 mg frente a 0,4 mg).^{1, 18-20}

3.3 Etiología

Se cree que el síndrome es debido a la inhibición del RA1A por parte de la tamsulosina, lo cual origina la mencionada triada. Se calcula que esta complicación aparece en al menos la mitad de los pacientes que reciben tamsulosina^{21, 22}, y aunque existen algunos trabajos que hipotetizan la posible asociación de este síndrome con otros fármacos,²³ lo cierto es que la mayor parte de los casos referidos lo relacionan con el consumo de antagonistas alfa-1.⁴

3.3.1 Tamsulosina

La tamsulosina (*hidrocloruro de tamsulosina*) es una molécula perteneciente al grupo de las sulfonamidas (*5-(2-((2-(2-ethoxyphenoxy)ethyl)amino)propyl)-2-methoxybenzene-sulfonamide*), introducida en el mercado americano en 1994 para tratar los síntomas producidos por la hipertrofia benigna de próstata, y en Europa poco después (ver Ilustración 2).



El síndrome de iris flácido. Estudio de cambios oculares inducidos por tamsulosina.

Ilustración 2.- Estructura molecular de la tamsulosina.

En España existen más de diez presentaciones comerciales (omnic®, tamsulosina angenérico®, tamsulosina bexal®, tamsulosina edigen®, tamsulosina gp-pharm®, tamsulosina Merck®, tamsulosina ratiopharm®, tamsulosina sandoz®, tamsulosina stada®, tamsulosina teva®, urolasin®). Se administra en una dosis diaria de 0,4 mg después del desayuno. El fármaco se comercializa en dos formulaciones. Una de ellas tiene una vida media de unas doce horas, en tanto que existe otra formulación de liberación retardada. Esta última formulación, denominada OCAS (*oral controlled absorption system*) tiene una vida media de aproximadamente 24 horas.²⁴

La tamsulosina es un antagonista competitivo y por ello la administración de fenilefrina o noradrenalina intracamerular puede desplazarla y mejorar la midriasis. La vida media en suero del fármaco es de 14-15 horas, y su volumen de distribución de 16 litros, lo cual es consistente con una distribución sobre todo extracelular. Su excreción es hepática (vía citocromo P 450) y renal. Sin embargo, se desconoce la vida media del fármaco en el organismo así como sus metabolitos. En el caso del globo ocular, realizar esas determinaciones, resulta especialmente complicado, pues el epitelio pigmentario de la retina y del iris puede actuar como reservorio para determinados fármacos.¹⁵

Aunque se ha documentado la aparición del síndrome meses, o incluso años después de haber cesado el tratamiento con tamsulosina,^{1, 19} algunos autores creen que existe cierta reversibilidad y aconsejan suspender el fármaco una semana antes de la cirugía.^{14, 25} Por todo ello empieza a haber cierto consenso en que existiendo alternativas terapéuticas, la tamsulosina no debería ser considerada un fármaco de primer escalón en pacientes fáquicos y en caso de ser necesaria, estos pacientes deberían ser enviados a la consulta de oftalmología, antes de iniciar el tratamiento para proceder a una cirugía precoz de la catarata.²⁶⁻²⁸

3.3.2 Otros posibles factores de riesgo para el desarrollo del síndrome

Este síndrome se ha descrito también en relación con otros antagonistas de los receptores alfa como terazosina, doxazosina, alfuzosina, prazosín e indoramina,^{4, 22, 29, 30}

de los receptores beta como el labetalol,³¹ o incluso con fármacos de otros grupos: antipsicóticos como el zuclopentixol,²³ antidepresivos tetracíclicos como la mianserina,³² fármacos inhibidores de la 5-alfa-reductasa como el finasteride,³³ agonistas dopaminérgicos como la ropirinol,³⁴ o incluso complejos vitamínicos antioxidantes vendidos sin receta médica o con remedios de herbolario como el extracto de una palmera llamada saw palmetto (*serenoa repens*).^{35, 36} Esta última asociación, sorprendente en una primera aproximación, resulta justificable pues los extractos de esta planta han demostrado presentar alta afinidad por los receptores muscarínicos y alfa-adrenérgicos del tracto urinario de la rata.

Sin embargo, lo cierto es que la mayor parte de la literatura pone de manifiesto que la relación es especialmente estrecha con la tamsulosina. Uno de los trabajos mencionados, estudiaba 92 ojos y encontraba un OR de 32,15 entre tamsulosina y alfuzosina a favor de la primera.²²⁴ En un artículo publicado recientemente, la doxazosina, ampliamente prescrita para el tratamiento de la hipertensión arterial (HTA) no mostró una asociación significativa con la aparición del síndrome.²²

Los trabajos que relacionan el síndrome con el zuclopentixol, el finasteride y la mianserina comunican tan sólo casos individuales.^{23, 32, 37} Teniendo en cuenta que la mayor parte de los pacientes mayores están polimedicados, y que en muchos casos no conocen bien los fármacos que toman, es muy probable que estas asociaciones puntualmente descritas en la literatura no sean reales.

La posible asociación con la HTA y la dudosa asociación con ciertos fármacos antihipertensivos (sobre todo inhibidores de la angiotensina) podría justificar algunos de los casos de IFIS en pacientes que no han consumido tamsulosina y la aparición de este síndrome en mujeres.³⁸

La asociación con otros fármacos antagonistas de los receptores alfa, resulta más consistente que con los fármacos previos. Aún así trabajos recientes de diseño prospectivo no son capaces de demostrar asociación con la doxazosina, tras estudiar 1.842 cirugías de catarata.²² Puesto que la doxazosina es un fármaco ampliamente prescrito para el tratamiento de la HTA, es probable que su consumo no produzca este

síndrome o que en caso de producirlo se trate de un efecto de pequeño grado, que ni siquiera un estudio prospectivo realizado sobre 1.842 ojos sea capaz de detectar. Si bien es cierto que en el caso de la doxazosina no hay una dosis estándar como en el caso de la tamsulosina, sino que la dosis se ajusta en función de la respuesta del paciente, lo cual podría explicar una mayor variabilidad en la severidad del síndrome.³⁹ En cuanto a la alfuzosina, como ya se ha comentado, está descrita la aparición de IFIS, pero con un OR sensiblemente inferior al de la tamsulosina de “tan sólo” 32,15. La administración de otro antagonista de los receptores alfa, llamado bunazosina, utilizado en el tratamiento de la hipertensión ocular y del glaucoma, no produce este síndrome, a pesar de la elevada concentración que puede alcanzarse en cámara anterior tras la administración por vía tópica. De nuevo la explicación la encontramos en que la bunazosina es un antagonista alfa no específico de los receptores alfa-1A.¹⁸

Recientemente ha sido aprobado por la FDA un nuevo antagonista alfa. El silodosin, comercializado en Estados Unidos en octubre de 2008, tiene una afinidad muy alta por los receptores alfa-1A, por lo que aunque todavía no hay estudios publicados es de suponer que presente también una alta incidencia de síndrome de iris flácido.³

En cuanto a la posible relación con la diabetes mellitus, enfermedad que desde hace tiempo se ha relacionado con una mala midriasis pupilar, probablemente por la neuropatía diabética asociada, un artículo publicado recientemente, que estudiaba un total de 1.842 ojos no encontraba asociación del síndrome con la diabetes.^{22, 30}

Por todo ello podemos concluir que aunque otros fármacos y otras condiciones pueden estar implicados en la aparición del síndrome (ver Tabla 1), sin duda, el consumo de tamsulosina constituye el factor de riesgo más importante para su aparición, habiendo mostrado una asociación muy intensa en la mayor parte de los estudios.

Agente etiológico	Grupo farmacológico	Autor (año)	Número de casos	Diseño del estudio y conclusiones
<i>Tamsulosina</i>	Bloqueante alfa (específico del RA1A)	Chang (2005) ¹	16 casos/706 cirugías	Retrospectivo y prospectivo, doble diseño Artículo inicial que define el síndrome e identifica el agente etiológico
<i>Zuclopentixol</i>	Agente antipsicótico. Bloquea receptores dopaminérgicos, pero también serotoninérgicos y adrenérgicos alfa-1	Pringle (2005) ²³	1 caso	Case report
<i>Mianserina</i>	Antidepresivo que bloquea receptores serotoninérgicos, histaminérgicos, alfa-1 y alfa-2	Ugarte (2007) ³²	1 caso	Case report
<i>Labetalol</i>	Bloqueante beta (y bloqueante alfa débil)	Calotti (2007) ³¹	1 caso	Observacional
<i>Extracto de saw palmetto</i>	Remedio de herbolario, que se obtiene a partir de una palmera (<i>serenoa repens</i>). Ha demostrado tener propiedades bloqueantes de los receptores muscarínicos y alfa-adrenérgicos del tracto urinario de la rata	Yeu (2007) ³⁵	2 casos	Case report

Complejos vitamínicos	Complejo vitamínico antioxidante, vendido sin receta	Seth 2010 ³⁶	2 casos	Case report
Alfuzosina	Bloqueante alfa (no específico del receptor 1A)	Blouin (2007) ⁴	22 pacientes en tratamiento con tamsulosina y 13 en tratamiento con alfuzosina	Prospectivo OR aparición del síndrome de 32,15 a favor de tamsulosina
Finasteride	Inhibidor de la 5-alfa-reductasa (inhibe la formación de dihidrotestosterona).	Issa (2007) ³³	2 casos	Case report
Alfa-bloqueantes	Bloqueantes alfa	Chadha (2008) ²²	74 casos	Tamsulosina claramente implicada Doxazosina no asociada. Diabetes mellitus no asociada.
Prazosin	Bloqueante alfa	Issa (2008) ³⁷	2 casos	Estudio prospectivo
Indoramina	Bloqueante alfa	Issa (2008) ³⁷	1 caso	Estudio prospectivo
Inhibidores de la angiotensina	Inhiben el enzima conversor de angiotensina.	Neff (2009) ³⁸	Análisis multivariante de 899 casos	IFIS más frecuente en pacientes con HTA. Sin embargo el análisis multivariante no demuestra asociación con fármacos antihipertensivos.

Tabla 1.- Agentes etiológicos que han sido implicados en el síndrome del iris flácido.

3.3.3 Criterios de causalidad de la asociación entre IFIS y tamsulosina

1. Fuerza de asociación: este criterio se cumple de forma innegable, pues como ya se ha comentado los *odds ratio* en la mayor parte de los estudios son muy altos. La posible influencia de factores de confusión parece muy improbable.⁴⁰
2. Consistencia: la asociación ha sido probada ampliamente en la literatura por grupos de investigación muy diversos.
3. Precedencia temporal de la causa: está presente en esta asociación.
4. Gradiente biológico: también se cumple, pues la dosis administrada en Japón es inferior y la incidencia del síndrome es menor en ese país.
5. Plausibilidad biológica: la selectividad de la tamsulosina para los receptores alfa-1A explica de forma muy satisfactoria la patogenia del síndrome.
6. Evidencia experimental: probablemente existe cierta reversibilidad cuando se retira el fármaco un tiempo antes de la cirugía, por ello podemos afirmar que este criterio también está presente.

Incluso el criterio de especificidad, no considerado imprescindible por la mayor parte de los autores, pues en muy pocas ocasiones puede demostrarse, está presente en esta asociación.⁴⁰ La mayor parte de los artículos coinciden en que se trata de un efecto secundario, si no patognomónico sí al menos muy selectivo de este fármaco. Recordemos que en la revisión publicada conjuntamente por las asociaciones europea y americana de cataratas, se determinaba un OR de 206,5 (intervalo 50,9-836,5). Pocas veces se han publicado en la literatura biomédica OR de tal magnitud.³

3.4 Fisiopatología

Desde el punto de vista fisiopatológico el síndrome se cree debido a que la inhibición continuada del músculo dilatador de la pupila induce la atrofia del mismo. La consecuencia es una mala o intermedia midriasis inicial, que se pierde en gran medida durante la cirugía. Es muy característica la pérdida de midriasis pupilar tras la hidrodissección. La falta de tono del iris hace que se comporte como la vela de un barco, que se bambolee continuamente y que se prolapse a través de las incisiones. Por todo ello el tiempo quirúrgico se prolonga de forma significativa y aumenta la probabilidad de que se produzcan complicaciones. Como el síndrome no se debe a la falta de elasticidad del esfínter pupilar, las maniobras de estiramiento pupilar (ver

Ilustración 3) y la realización de esfínterotomías, no resultan efectivas, o incluso podrían resultar perjudiciales y por ello en muchos casos el cirujano se ve obligado a recurrir a una serie de medidas mecánicas para mantener la midriasis durante la cirugía, como la implantación de retractores de iris.¹²

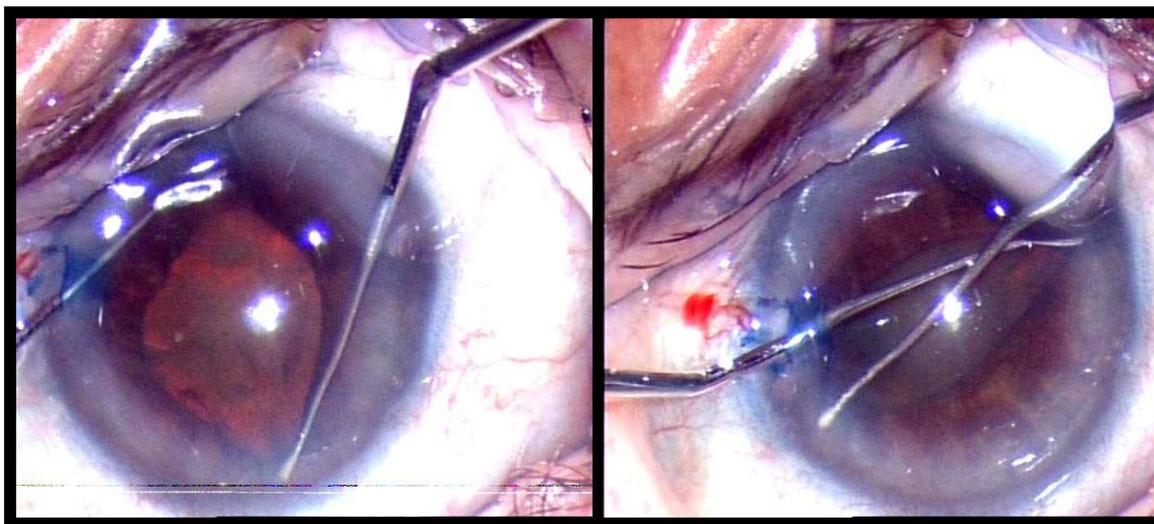


Ilustración 3.- Maniobras de estiramiento pupilar. Estas maniobras resultan eficaces en otros “síndromes de pupila pequeña” pero no en el síndrome de iris flácido.

Sin embargo muchos aspectos del síndrome quedan aún por resolver. Resulta sorprendente que no se produzca hipersensibilidad por denervación o que el síndrome pueda aparecer incluso años después de haber cesado el tratamiento. Por ello algunos

autores proponen mecanismos alternativos que implican el bloqueo de los receptores adrenérgicos de los vasos iridianos.¹⁵

3.4.1 Receptores alfa

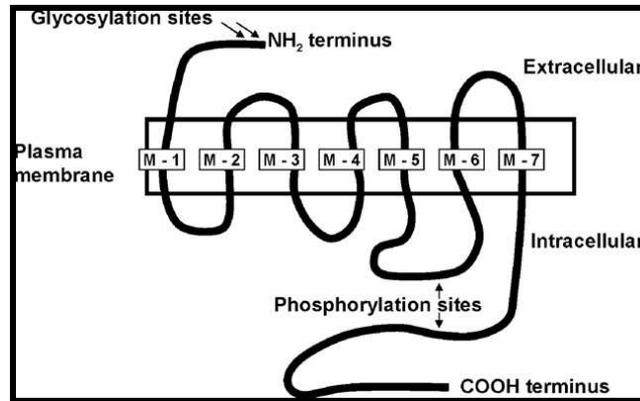


Ilustración 4.- Estructura del receptor adrenérgico alfa-1A. Tomado de Shannon et al.⁴¹

En la Ilustración 4 se representa la estructura del receptor adrenérgico alfa-1A. Se trata de una sólo cadena polipeptídica, que incluye siete dominios transmembrana. Aunque los receptores adrenérgicos se subdividieron en dos grandes grupos en función de sus efectos celulares, lo cierto es que la clasificación actual se basa en su afinidad por determinados ligandos sintéticos. Los receptores adrenérgicos posteriormente han sido divididos en distintas subclases gracias a estudios realizados con receptores tanto endógenos como clonados.^{41, 42}

Los receptores adrenérgicos alfa-1A pueden ser diferenciados farmacológicamente por su alta afinidad por el agonista fenilefrina y el antagonista prazosin. Están extendidos por todo el organismo y alcanzan una importante concentración en el hígado, el corazón, la pared vascular, el intestino y el sistema genitourinario, así como en el sistema nervioso central y periférico.

El RA1A presenta la estructura molecular propia de un receptor de membrana y está acoplado a una proteína G. La estimulación del receptor por la hormona correspondiente, en este caso la adrenalina o noradrenalina, pone en marcha la producción de AMP cíclico y activa una protein-kinasa (ver Ilustración 5).

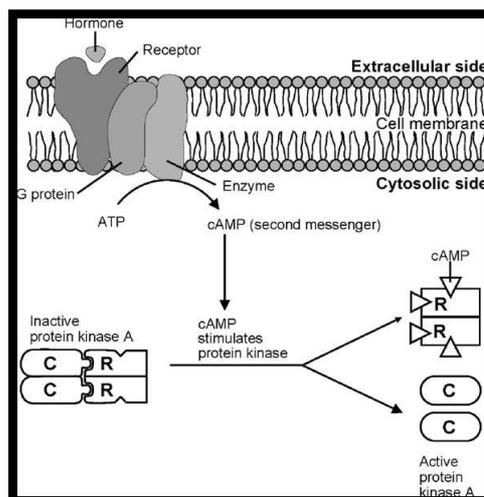


Ilustración 5.- Mecanismo de acción del RA1A. Tomado de Shannon et al. ⁴¹

Hasta el momento se han identificado tres subtipos de receptores alfa-1 (alfa-1A, alfa-1B, alfa-1D). No se incluye el receptor alfa-1C, pues el gen clonado inicialmente y así llamado, se demostró con el tiempo que codificaba para un subtipo de receptor alfa-1A. ⁴². Estos receptores han sido muy investigados como potenciales dianas para el desarrollo de fármacos antihipertensivos. Desde hace dos décadas se sabe que la mayor parte de los tejidos expresa combinaciones de estos receptores ^{6, 7} y que el RA1A predomina en la próstata, y en el músculo dilatador el iris, tanto en los conejos como en los seres humanos. ^{4, 42} En la próstata aproximadamente el 70% de los receptores corresponden al tipo alfa-1A. ³ El receptor alfa-1B tiene una acción vasoconstrictora, y el alfa-1D está presente en el músculo detrusor. La tamsulosina es en este momento el único antagonista selectivo para los receptores alfa-1A comercializado. En estudios *in vitro* y en animales de experimentación, se ha determinado que tiene una afinidad unas 20 veces superior por el receptor alfa-1A que por el receptor alfa-1B. ³ Esta selectividad justifica su mayor seguridad cardiovascular (con la tamsulosina la hipotensión postural es mucho más infrecuente que con otros antagonistas alfa).

El receptor alfa-1A es mayoritario en la próstata y la uretra proximal (Ilustración 6). También es el receptor mayoritario en el músculo dilatador de la pupila. La especificidad de la tamsulosina por este receptor explica la relación tan específica que presenta el síndrome no con un grupo farmacológico, sino con un fármaco concreto. ⁴³

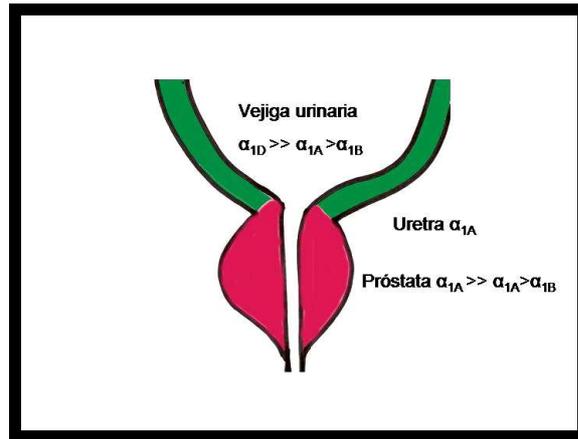


Ilustración 6.- Distribución de los distintos receptores adrenérgicos en el aparato urinario.

3.4.2 Atrofia iridiana

Desde el principio llamó mucho la atención el comportamiento cronológico del síndrome, que está descrito desde tres días después de iniciar el consumo de tamsulosina hasta varios años después de haberlo cesado.^{19, 44} Esta persistencia del efecto se cree debida a que el bloqueo continuado del receptor alfa atrofia el músculo dilatador de la pupila. Estos cambios morfológicos han sido confirmados por dos recientes trabajos. El primero de ellos demostraba *in vivo*, utilizando tomografía de coherencia óptica (OCT) una reducción importante de espesor iridiano total en el grupo de pacientes consumidores.⁸

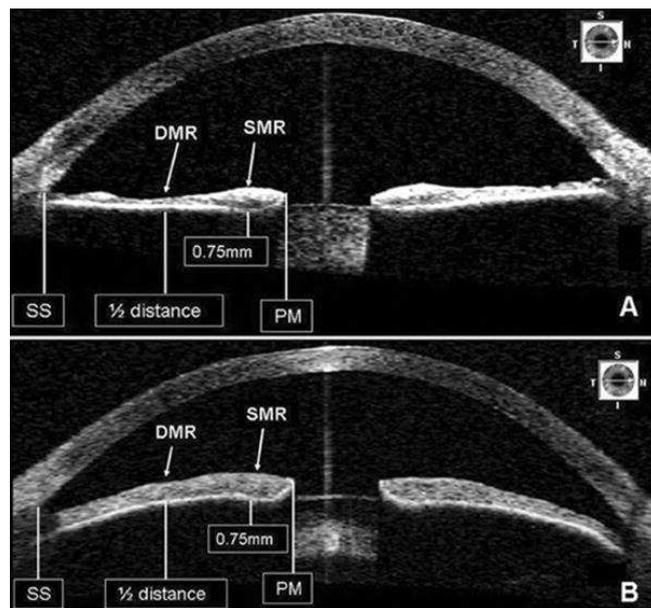
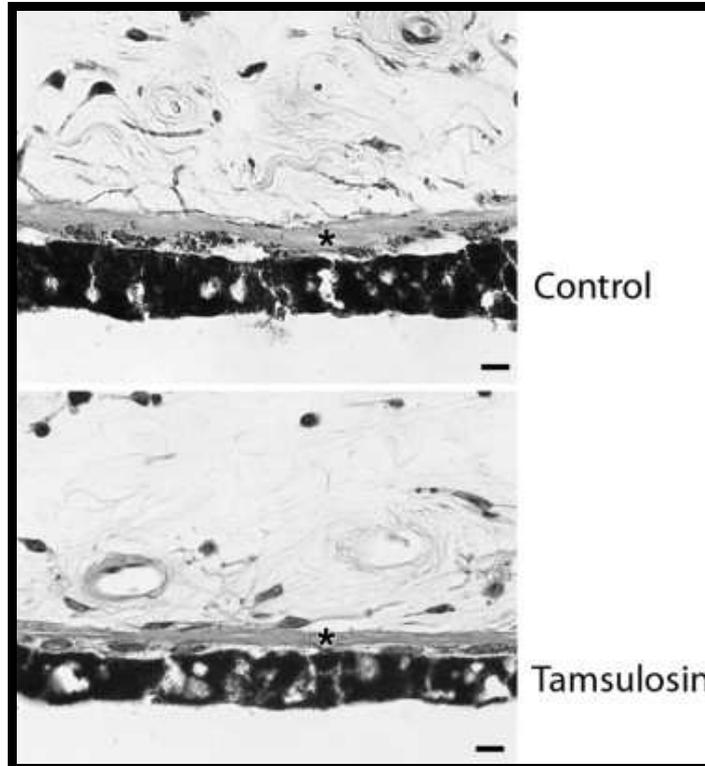


Ilustración 7.- Reducción de espesor iridiano en pacientes consumidores de tamsulosina (tomado de Prata et al).⁸

El segundo de ellos, llevaba a cabo un análisis histológico en 51 ojos de cadáver y no era capaz de demostrar un adelgazamiento global del iris, pero sí una pérdida importante de espesor del músculo dilatador de la pupila.⁹



*Ilustración 8.- Reducción del espesor del músculo dilatador de la pupila (señalado con *) (tomado de Santaella et al).⁹*

3.5 Aspectos clínicos

3.5.1 Clínica habitual

En su artículo inicial Chang y Campbell¹ definieron el síndrome como una triada (pérdida de la midriasis inicial a lo largo de la cirugía, tendencia al prolapso del iris a través de las incisiones iridianas y flacidez iridiana). Esta definición no ha cambiado en los últimos años y aunque existen diversas clasificaciones para valorar la severidad del síndrome, muchos trabajos valoran simplemente la presencia de uno, dos o tres de estos elementos para graduarlo⁴³ (Tabla 2).

Grado 0	Bien dilatada, se mantiene midriasis
Grado 1	Bien dilatada inicialmente, constricción posterior
Grado 2	Midriasis intermedia inicial, constricción posterior
Grado 3	Mala dilatación desde el principio

Tabla 2.- Clasificación de la gravedad del síndrome (modificado de Manvikar)⁴³

3.5.2 Otras posibles manifestaciones del síndrome

La tamsulosina se ha relacionado con el prolapso del iris durante la trabeculectomía, lo cual resulta fácil de entender.⁴⁵ Por ello, algunos autores consideran que las técnicas no perforantes estarían indicadas en estos casos. En caso de practicarse una técnica perforante, la colocación de dos ganchos de iris a las III y las VI horas tensaría el iris y prevendría el prolapso durante la trabeculectomía.^{45, 46} Si bien resulta muy opinable que esta tendencia del iris a herniarse pueda interpretarse como una complicación, pues en cierto modo facilita la realización de la iridectomía.

También se han comunicado otras asociaciones más difíciles de justificar con desprendimientos coroideos. Existen dos trabajos publicados a este respecto.^{47, 48} Ambas publicaciones comunican tan sólo casos individuales, pero en ambas el desprendimiento desapareció al cesar el fármaco. Una de ellas comunica tres episodios de desprendimiento coroideo en un mismo paciente, en relación con el consumo de terazosina, tamsulosina y extracto de *saw palmetto*. Podría pensarse que la asociación es casual, si no fuera porque la retirada de los antagonistas hizo desaparecer el desprendimiento coroideo y su reintroducción lo hizo aparecer en otras dos ocasiones. Es probable que los receptores alfa además de en la úvea anterior, también pudieran estar presentes en la úvea posterior. De hecho se ha demostrado que el RA1A es el mayoritario en la coroides del conejo.^{6, 48} Sin embargo el hecho de que éstos sean los únicos casos publicados siendo el consumo de tamsulosina tan frecuente hace dudar de esta asociación.

Existe además una publicación que señala la posible interferencia de estos fármacos con algunos tests diagnósticos como el test de la apraclonidina utilizado en la confirmación farmacológica del síndrome de Horner.⁴⁹

Recientemente se ha publicado la posible relación etiológica con el entropion. Otra vez la evidencia científica es baja, pues esta publicación comunica un caso aislado de un paciente que comenzó a sufrir entropión del párpado inferior de su ojo derecho tres días después de haber iniciado tratamiento con tamsulosina. Los autores afirman que aunque los receptores expresados en el músculo de Müller son fundamentalmente alfa-2, es posible que también se expresen receptores alfa-1. De tal modo que el bloqueo de estos receptores por la tamsulosina pudo reducir el tono de los retractores y desencadenar el entropión.⁵⁰ La Tabla 3 resume las posibles manifestaciones alternativas descritas en la literatura.

Manifestaciones	Autor (año)
Desprendimientos coroideos	<i>Shapiro (2007)</i> ⁴⁷
	<i>Kerimoglu</i> ⁴⁸
IFIS durante trabeculectomía	<i>Au (2007)</i> ⁴⁶
	<i>Norris (2008)</i> ⁴⁵
Entropion	<i>Waqar</i> ⁵⁰
Interferencia con tests diagnósticos (test de apraclonidina en síndrome de Horner)	<i>González Martín-Moro (2009)</i> ⁴⁹

Tabla 3.- Otras posibles manifestaciones oftalmológicas relacionadas con el consumo de tamsulosina.

3.6 Implicaciones pronósticas

3.6.1 Complicaciones intraoperatorias relacionadas con el consumo de tamsulosina

Aunque el consumo de tamsulosina dependerá de la prevalencia de la hipertrofia benigna de próstata y de los hábitos de prescripción de los urólogos, se estima que entre un 5 y un 10% de los pacientes varones que se operan de catarata han recibido o reciben este tratamiento. Considerando que en un hospital de mediano volumen se operan unas 2.000 cataratas anuales, que un 50% de los pacientes que se operan son varones, y que este síndrome aparece entre un 60 y 70% de los pacientes que han consumido tamsulosina, podemos determinar que en un Servicio de Oftalmología medio, se presentan entre 30 y 60 casos de IFIS atribuibles a tamsulosina cada año.

Complicaciones relacionadas
Atrofia iridiana
Rotura de cápsula posterior
Desinserción zonular
Vitreorragia
Iridodiálisis
Pico hipertensivo postquirúrgico
Hifema
Diplopia y fotofobia por lesión iridiana

Tabla 4.- Complicaciones durante la cirugía de catarata que se han relacionado con el síndrome. ^{1, 4, 51-53}

Se ha descrito un incremento de casi todas las posibles complicaciones quirúrgicas en los pacientes que presentan este síndrome (Tabla 4). Probablemente la más frecuente sea la atrofia del iris subincisional (Ilustración 9), considerada por algunos autores como patognomónica de que durante la cirugía de catarata se produjo IFIS.¹⁷ Teniendo en cuenta que algunos estudios encuentran una incidencia de complicaciones un 40% superior en los pacientes que presentan este síndrome, podemos hacernos una idea de la trascendencia real del síndrome. ^{1, 4, 51-53}

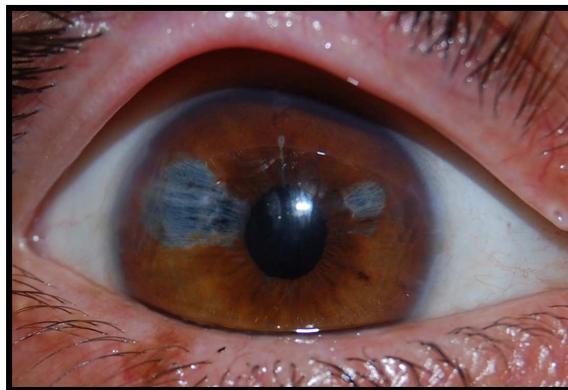


Ilustración 9.- Atrofia del iris subincisional en un paciente que sufrió una forma severa de IFIS.

Un trabajo recientemente publicado en la revista JAMA no deja lugar a dudas de ningún tipo. Se analizaron un total de 96.128 procedimientos quirúrgicos llevados a cabo en varones mayores de 66 años, entre los años 2002 y 2007 en la provincia canadiense de Ontario. Hasta ese momento, en la mayor parte de los trabajos el parámetro utilizado era la valoración de la cirugía por parte del cirujano. En este trabajo retrospectivo, pero libre por completo del sesgo que introduce la interpretación de la cirugía de forma no ciega por el cirujano, la probabilidad de que el paciente precisara ser sometido a un segundo procedimiento en las dos semanas que siguieron a la cirugía de catarata fue 2,33 veces superior en el grupo que había recibido tamsulosina. Teniendo en cuenta que la mayor parte de las complicaciones se resuelven en la propia cirugía, que sólo un pequeño porcentaje de los pacientes complicados requieren ser sometidos a una segunda cirugía, y que sólo se incluyeron cuatro procedimientos (vitrectomía, aspiración o inyección vítrea, extracción de un fragmento luxado de cristalino o intercambio aire-líquido), y durante un período limitado de dos semanas, podemos hacernos una idea de la verdadera dimensión de este síndrome. Aunque el trabajo mencionado no analiza costes, también podemos imaginar el coste añadido que las complicaciones derivadas del consumo de tamsulosina suponen para cualquier sistema de salud.^{11, 54, 55}

3.6.2 Predicción del síndrome y de su severidad

Hasta ahora se sabe que el síndrome aparece en muchos, pero no en todos los pacientes que consumen tamsulosina y se operan de cataratas. Sin embargo de momento no se dispone de ningún test que permita predecir la aparición del síndrome ni su severidad. Disponer de un test farmacológico que hiciera posible predecir la probabilidad de que aparezca el síndrome, resultaría de gran utilidad, pues permitiría al cirujano planificar la cirugía y prepararse para la posible aparición del IFIS, eliminando el componente sorpresa.

3.7 Tratamiento

Sin duda la mejor estrategia para tratar el síndrome sería evitarlo. Quizá el estado fáquico del sujeto deba considerarse una contraindicación relativa para iniciar el tratamiento con tamsulosina. Existe cada vez más consenso sobre que este subgrupo de

pacientes debe recibir una valoración oftalmológica previa al inicio del tratamiento con fármacos antagonistas de los receptores alfa, para en caso de presentar catarata, proceder a una cirugía previa al inicio del tratamiento. Nuestro grupo de trabajo, propone que todo paciente varón fáquico debe ser sometido a una valoración oftalmológica previa antes del inicio del tratamiento con fármacos antagonistas de los RA1. Si el paciente presenta síntomas urinarios muy severos, y no es posible esperar a esta consulta, podría comenzarse con alguno de los antagonistas de los receptores alfa que no bloquean de forma específica el RA1A (alfuzosina, terazosina o doxazosina). Es cierto que la terazosina y la doxazosina pueden producir hipotensión ortostática, pero con la alfuzosina la hipotensión ortostática es también infrecuente, y la incidencia del síndrome con alfuzosina es unas treinta veces menor que con la tamsulosina. Este planteamiento aparentemente sencillo, no es hoy en día posible, porque a pesar de que uno de los principales laboratorios que comercializan el fármaco en España (Astellas) envió en 2006 una carta informativa a todos los especialistas de urología (ver Comunicación de Astellas a los especialistas de urología y oftalmología, pag 155), lo cierto es que la mayor parte de los urólogos no son conscientes de la trascendencia oftalmológica que el inicio de este tipo de tratamiento tiene.

El mejor tratamiento comienza en la consulta con una buena historia clínica en la que de forma sistemática, se pregunte por el consumo presente o pasado de alguno de estos fármacos. Disponer de esta información ayuda a preparar la cirugía y evitar sorpresas posteriores.

Desde el punto de vista quirúrgico se han propuesto múltiples estrategias para manejar este síndrome: suspender la tamsulosina, premedicar con atropina, inyectar fenilefrina o adrenalina intracamerular, uso de viscoelásticos de alta densidad... (ver Tabla 5). Aunque la inyección de agonistas alfa parece ser la medida más eficaz, no existe consenso absoluto^{14, 43, 56-60} y en muchos de los casos el cirujano se ve obligado a utilizar dispositivos mecánicos (como los ganchos de iris o el anillo de Malyugin), para mantener una adecuada midriasis (ver Tabla 7).^{2, 3, 61}

3.7.1 Suspensión del fármaco

En principio, puesto que la inhibición es reversible, suspender el fármaco debería resultar eficaz. Incluso, como consecuencia de la hipersensibilidad por denervación cabría esperar un incremento de la respuesta a los colirios adrenérgicos. Sin embargo los cambios inducidos por la tamsulosina, no son únicamente farmacológicos. El hecho de que el síndrome hubiera sido descrito incluso 3 años después de interrumpir el consumo de tamsulosina hacía sospechar que el fármaco inducía la aparición de cambios anatómicos en el músculo dilatador de la pupila. Esta atrofia del iris y del músculo dilatador de la pupila ha quedado recientemente demostrada *in vivo* mediante OCT de segmento anterior y también *in vitro* en ojo de cadáver.^{8,9}

En el primer trabajo, publicado en mayo de 2009 por Prata et al., se compararon 29 pacientes que recibían o habían recibido tratamiento con fármacos bloqueantes de los receptores alfa, con 22 pacientes control. El grupo control presentó un espesor medio del iris en la región del músculo dilatador de la pupila de 447 micras, frente a 355 micras en el grupo que había recibido tratamiento con fármacos antagonistas de los receptores alfa.⁸ Esta reducción de casi 100 micras justifica el carácter al menos en parte irreversible del síndrome.

El segundo trabajo estudió histológicamente un total de 51 ojos de cadáver procedentes de 27 pacientes (14 de los pacientes habían estado expuestos al fármaco, y 13 controles). Se objetivó una reducción estadísticamente significativa del espesor del músculo dilatador de la pupila (8,50 micras en el grupo control, frente a 6,53 micras en el grupo expuesto a tamsulosina).⁹ Por todo ello es dudoso que retirar el fármaco resulte útil, y en todo caso no debemos olvidar que suspenderlo expone al paciente a sufrir una retención urinaria.

3.7.2 Atropina prequirúrgica

El uso de atropina los días previos a la cirugía fue una de las primeras estrategias que se propusieron.⁶² Según sus partidarios es tan efectiva como la fenilefrina intracamerular, sin el riesgo de síndrome tóxico del segmento anterior. Sin embargo, no existe evidencia científica que avale su posible utilidad y teniendo en cuenta que el

síndrome se debe al bloqueo de receptores adrenérgicos, y que no existe implicación de los receptores colinérgicos, su uso no parece muy justificado.

Algunos autores creen que con el uso de atropina se consigue una mejor midriasis inicial, pero no reducir la intensidad del síndrome.⁶³ No debemos olvidar que el uso de atropina, sobre todo combinada con la suspensión del fármaco expone al paciente a un riesgo de retención urinaria. Un artículo publicado recientemente comparaba dos estrategias farmacológicas para la prevención del síndrome. La primera incluía suspensión del fármaco bloqueante alfa al menos 7 días antes, atropina 1% durante los 3 días previos a la cirugía, adrenalina 1/5.000 intracamerular. La segunda estrategia incluía también la suspensión del fármaco y la utilización de una solución de adrenalina (1/12.000) y lidocaína por vía intracamerular. La segunda estrategia fue superior, por lo que parece que la utilización de atropina no aporta demasiado.¹⁴ Incluso podría especularse que el uso de atropina puede resultar perjudicial, pues al mejorar el diámetro pupilar prequirúrgico, pero no la severidad del síndrome podría inducir en el cirujano una sensación falsa de seguridad.

3.7.3 Uso de agonistas adrenérgicos intraoperatorios

Puesto que la inhibición es teóricamente reversible, la inyección de fenilefrina o adrenalina en alta concentración en la cámara anterior, es capaz de desplazar a la tamsulosina de los receptores alfa. Con esta medida, muchas veces no se consigue un incremento de la dilatación pupilar, pero sí devolver la pupila a su dilatación inicial y sobre todo mejorar la rigidez del iris, y por lo tanto reducir el bamboleo y la tendencia a la herniación. Esta medida probablemente sea la más eficaz después del implante de dispositivos mecánicos.^{14, 43, 56-60} Sin embargo no existe consenso absoluto en la literatura. Un artículo reciente encontraba un mayor grado de IFIS en aquellos que recibieron adrenalina intracamerular. Probablemente esta conclusión sesgada se deba a que se trata de un estudio retrospectivo, y el diámetro pupilar probablemente se comportó como factor de confusión (el cirujano decidió utilizar adrenalina en aquellos pacientes que presentaban un menor diámetro pupilar, que son los que casi seguro desarrollarían una forma de IFIS más severa).⁶⁰

La forma más adecuada de preparar la fenilefrina intracamerular no está protocolizada. En algunos artículos se propone preparar la fenilefrina del siguiente modo: se diluye 0,25 ml de fenilefrina al 2,5% sin conservantes en 2 ml de solución salina equilibrada (BSS); en otros artículos se combinan 0,25 ml con 1 ml de BSS. Aunque en algunos estudios previos no se demostró que soluciones similares produjeran pérdida endotelial, y puesto que el efecto máximo se consigue en unos cuantos segundos, es preferible lavarla al cabo de medio minuto. Sin embargo esta formulación de fenilefrina sin conservantes, no está disponible en el mercado español, por lo que en nuestro país parece más recomendable el uso de adrenalina intracamerular.^{14, 43, 56}

En cuanto a la adrenalina intracamerular se ha propuesto su uso tanto de forma aislada (en un rango de concentraciones que van desde 1/4.000 a 1/10.000, esto es diluyendo entre 4 y 10 veces la solución que viene en la ampolla (Ilustración 10), cuya concentración es 1/1.000), como combinada con otras sustancias formando parte de “*cocktails*”. La utilización de la lidocaína en estas soluciones resulta importante porque relaja el tono del músculo esfínter de la pupila. Una solución muy popular es la llamada epi-Shugarcaine (epi-S) y está preparada a partir de lidocaína 4%, epinefrina 1/1.000 y BSS. La concentración final de la solución es epinefrina 0,025% y lidocaína 0,75%. En un trabajo reciente se demostraba que esta solución es ligeramente superior a la solución de Lundberg (ciclopentolato 0,1%, fenilefrina 1,5% y lidocaína 1%). Los autores midieron la midriasis en cuatro momentos a lo largo de la cirugía (inicio, primer minuto, después de la inyección de viscoelástico y al finalizar), y en las cuatro situaciones la solución de adrenalina resultó superior. Los autores del estudio explicaban que esta ligera mayor eficacia de la solución de adrenalina sobre la que contiene epinefrina se debe a que la fenilefrina es un agonista selectivo de los receptores alfa, en tanto que la adrenalina estimula los receptores alfa y beta y la estimulación de los receptores beta relaja el músculo esfínter de la pupila.⁵⁸

El principal problema de la solución de adrenalina (reconocido por los propios autores) es su limitada estabilidad. Las catecolaminas se oxidan a un ritmo muy superior a la fenilefrina, y por eso la solución preparada tan sólo resulta eficaz durante unas horas.⁵⁸



Ilustración 10.- El vial de adrenalina comercializado en España tiene una concentración de 1/1.000, por lo que es preciso diluir su contenido al menos 4 veces para poder inyectarlo en cámara anterior.

En principio parece que estas soluciones se toleran bien y no producen una pérdida endotelial significativa durante una cirugía de catarata convencional, en la que la mayor parte de la solución es lavada de forma casi inmediata y el tiempo de contacto con el endotelio es pequeño. Sin embargo sí está documentado el efecto tóxico de la adrenalina a una concentración de 1/10.000 en otras cirugías en las que ese lavado inmediato de la solución no se produce, como en el recambio de una lente intraocular (LIO).⁶⁴

	Pauta	Autor (año)	Diseño	Conclusión
Fenilefrina intracamerular	0,25 ml de fenilefrina al 2,5% sin conservantes en 2 ml de BSS.	Manvikar (2006) ⁴³	Prospectivo (no controles, no ciego). 32 casos.	El uso de fenilefrina mejora la rigidez.
Atropina	1 gota de atropina 1% cada 12 horas durante los 10 días previos a la cirugía.	Bendel (2006) ⁶²	Primer ojo sin atropina, segundo ojo con atropina. No se proporcionan detalles sobre material y métodos. 14 casos.	Efectiva, sin los riesgos de toxicidad de la fenilefrina. Midriasis se mantiene en 4 mm, frente a los 2 mm del ojo que ojo que no fue tratado con atropina. Reducción tiempo quirúrgico 50%. No necesidad de retractores.
Fenilefrina intracamerular	0,25 ml de fenilefrina al 2,5% sin conservantes en 1 ml de BSS.	Gurbaxani (2007) ⁵⁶	Prospectivo (no controles, no ciego). 7 casos.	Mejoría de la flacidez. No necesidad de retractores.
Combinación de atropina tópica y epinefrina intracamerular	Atropina 1% cada 8 horas, los dos días previos y epinefrina intracamerular (1/2.500).	Masket (2007) ⁶³	20 casos, no controles.	Mejoría de la flacidez. Sólo un caso precisó el uso de retractores.

Tabla 5.- Estrategias farmacológicas en el manejo del síndrome de iris flácido.

Algunos autores proponen la combinación de las dos estrategias farmacológicas (atropina tópica preoperatoria y fenilefrina intracamerular) con un éxito casi total (19 de los 20 pacientes estudiados no presentaron ninguna manifestación de IFIS). Este éxito casi total resulta sorprendente, sobre todo si tenemos en consideración que hoy se cree que el síndrome se debe al menos en cierta medida a los cambios morfológicos inducidos en el iris. Resulta además sospechoso que siendo tan eficaz este régimen su uso no se haya generalizado.⁶³ La tabla 5 resume las principales estrategias farmacológicas empleadas en el manejo del síndrome.⁶⁵

3.7.4 Dispositivos mecánicos

Conseguir una buena superficie pupilar es uno de los factores más importantes para que la cirugía de la catarata pueda llevarse a cabo de forma segura. Puesto que el área pupilar aumenta con el cuadrado del radio pupilar, es fácil entender que un pequeño cambio en de diámetro se traduce en un cambio importante de la superficie pupilar. Por ejemplo aumentar el diámetro pupilar de 5 mm a 7 mm, duplica el área pupilar (ver Tabla 6).

Diámetro pupilar	Superficie pupilar
3 mm	7,1 mm ²
5 mm	19,6 mm ²
7 mm	38,5 mm ²
9 mm	63,6 mm ²

Tabla 6.- Relación entre diámetro y superficie pupilar.

Por ello desde hace años existen un gran número de dispositivos mecánicos (algunos de ellos muy imaginativos) diseñados para incrementar la superficie pupilar en aquellos pacientes en los que los métodos farmacológicos resultan insuficientes. Los dispositivos mecánicos más extendidos son los retractores de iris. Otros dispositivos comercializados, pero de uso menos extendido son los anillos de metacrilato (*S Pupil Ring*, *Perfect Pupil*), los anillos de silicona (*Graether silicone Pupil expansion ring*)^{66, 67, 67-69} y recientemente se ha comercializado el anillo de Malyugin (Ilustración 11) fabricado en polipropileno, plegable, y conocido como “la solución rusa para la mala midriasis”.^{2, 52, 61} Permite conseguir una midriasis de 6 mm. Según Chang es más fácil y

rápido de implantar que los tradicionales ganchos de iris.² Puesto que en muchas ocasiones la pérdida de midriasis se produce justo después de la hidrodisección, si hay dudas razonables es recomendable el uso de estos dispositivos desde el principio. En algún artículo reciente se sugiere la posibilidad de anclar el anillo con una sutura de vicryl para prevenir su posible luxación a cavidad vítrea en caso de rotura de cápsula posterior.⁶¹

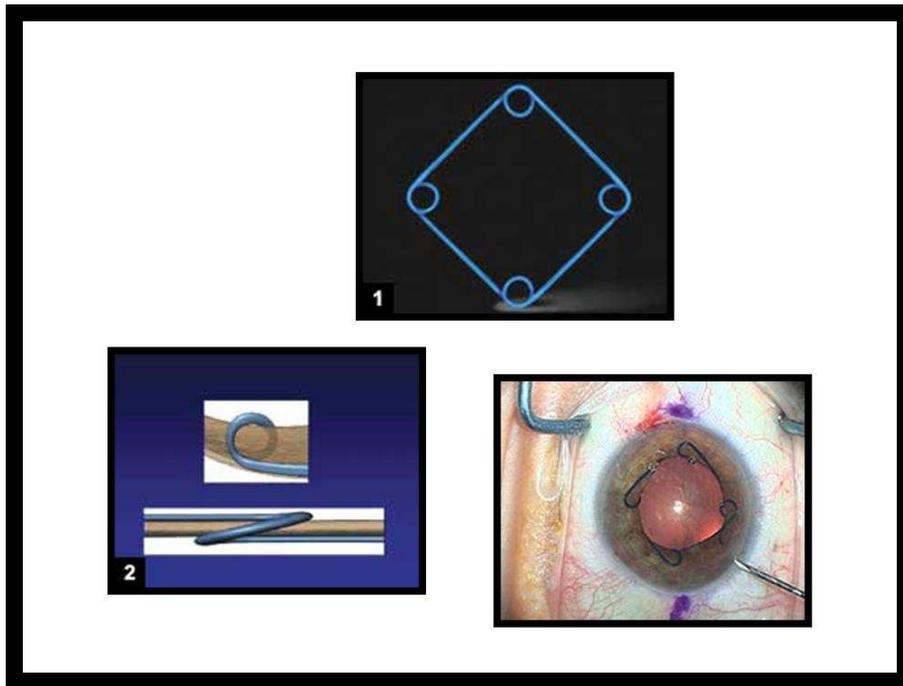


Ilustración 11.- Anillo de Malyugin

Incluso el manejo de los ganchos de iris resulta algo diferente en este síndrome que en las restantes situaciones. Nos enfrentamos a un doble problema (una pupila estrecha y un estroma iridiano flácido). La colocación de los ganchos de iris en el esquema convencional, “en cuadrado”, favorece al herniación del iris al tensarlo sobre la zona de la incisión principal. Por ello, resulta superior la configuración “en diamante”. Esta disposición alternativa tiene tres ventajas, en primer lugar se reduce la tendencia a la herniación, pues el iris queda retraído por detrás de la incisión principal, en segundo lugar se evita el choque de la punta de facó con el iris tenso, y en tercer lugar se dispone de un mayor espacio para la realización de las maniobras quirúrgicas, pues se trabaja en la diagonal del cuadrado formado por los ganchos (ver Ilustración 12).^{70, 71} Los autores de este mismo artículo sugieren que en caso de presentarse hernia

de iris en una pupila de tamaño aceptable puede ser una buena solución la colocación de un solo gancho de iris subincisional.

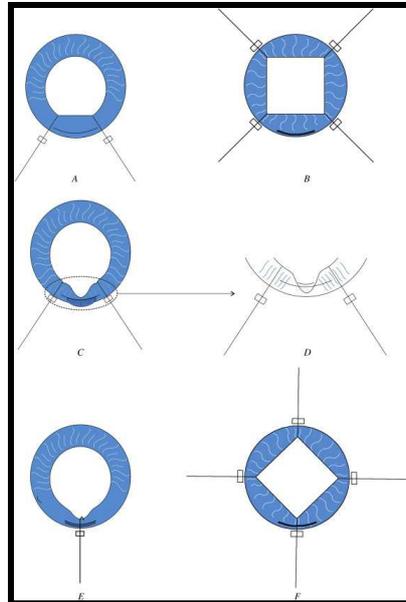
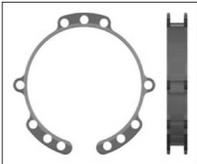
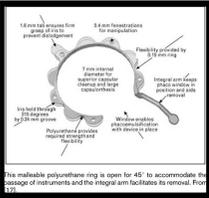


Ilustración 12.- Colocación de los ganchos de iris siguiendo la configuración tradicional (A), colocación de un solo gancho para prevenir el prolapso del iris (E), y colocación “en diamante (F).⁷⁰

3.7.5 Parámetros más apropiados durante la facoemulsificación

Probablemente desde el punto de vista técnico lo más importante es la realización de una buena incisión, siempre en córnea clara, valvulada y alejada en lo posible de la raíz del iris. Aunque en la literatura no queda bien definida cual es la técnica de facoemulsificación más apropiada, en general se aconseja el uso de fluídica suave (ej: <25 cc/minuto; 200-250 mmHg) para reducir el bamboleo iridiano, y aumentar el tiempo de permanencia del viscoelástico de alta densidad. Algunos autores afirman que las técnicas bimanuales pueden ser superiores a las coaxiales. Separar irrigación y aspiración estabiliza el diafragma iridiano y permite dirigir el flujo de irrigación “contra” el iris y de este modo reducir su tendencia a herniarse.⁷² Es recomendable utilizar terminales de aspiración siempre dotados de una “manga de silicona” para conseguir un mejor ajuste.⁷³ Se recomienda asimismo tener mucho cuidado durante la fase de inyección de la LIO, pues ésta podría engancharse de forma accidental con el iris herniado e inducir una diálisis del mismo.⁷³

También resulta de utilidad para la estabilización del iris la utilización de viscoelásticos de alta densidad como el hialuronidato al 2,3% (*Healon 5, Abbott Medical Optics*).⁶⁵ Probablemente en este sentido, el uso de dispositivos torsionales resulte también beneficioso. Es asimismo muy aconsejable el uso de tinciones capsulares, pues en caso de precisarse el uso de retractores en una fase posterior su implantación será más sencilla si el borde de la capsulorexis está teñido.⁶⁵ Sin embargo todas estas afirmaciones son puramente especulativas. Se trata simplemente de opiniones basadas en comunicaciones individuales, pues ningún estudio ha enfrentado entre sí distintas técnicas de facoemulsificación, y llevarlo a cabo sería verdaderamente difícil y dudosamente ético. Cada cirujano practica habitualmente una sola técnica (la técnica que mejor llega a dominar), y enfrentar distintas técnicas practicadas por distintos cirujano incluiría un importantísimo factor de confusión, el derivado de la experiencia y habilidad del propio cirujano.

Dispositivo	Material Descripción	Diámetro pupilar	Ventajas	Inconvenientes
Retradores de iris <i>Grieshaber (Kennesaw, GA, USA)</i> <i>Howard Instruments (Tuscaloosa, AL, USA)</i> <i>Katena Products (Denville, NJ, USA)</i>	Nylon "manga de silastic." 	Cuadrado que tiene por diámetro máximo el diámetro corneal.	Fácil disponibilidad. Coste no elevado.	Manipulación minuciosa, tiempo requerido. Midriasis irregular. Aumento de la tensión iridiana que puede dificultar el acceso (evitable con gancho subiniccional). Posible lesión del esfínter iridiano.
Anillo de Morcher <i>(Morcher, Stuttgart, Germany)</i>	PMMA. 	5.9 mm.		Rígido, difícil de insertar, no dispone de un brazo que facilite su manipulación. Precisa inyector. Coste.
Perfect pupil <i>(Milvella (Sydney, Australia)</i>	Poliuretano. 	7,8 mm.	Incluye un brazo que facilita su manipulación. No precisa inyector.	Coste.
Graether <i>(Eagle Vision, Memphis, TN, USA)</i>	Silicona. 	7 mm.		Elástico, más difícil de manipular. Precisa inyector. Riesgo de bloqueo pupilar tras hidrodissección. Coste.

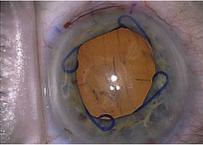
<p>Malyugin (MST, Microsurgical Technology)</p>	<p>Polipropileno 5-0.</p> 	<p>6 mm.</p>	<p>Fácil y rápida implantación y extracción.</p>	<p>Coste. Precisa inyector. Midriasis limitada a 6 mm.</p>
<p>Healon 5 (Abbott Medical Optics)</p>	<p>Hialuronidato al 2,3%.</p> 	<p>Variable.</p>	<p>Bajo coste y fácil disponibilidad. No precisa inyector.</p>	<p>Midriasis no estable. No válido para pupilas muy pequeñas.</p>

Tabla 7.- Tabla que resume los dispositivos de dilatación mecánica disponibles en el mercado.^{2,66,67,69}

4 Hipótesis

La tamsulosina determina alteraciones irreversibles sobre la musculatura iridiana (síndrome de iris flácido intraoperatorio), con el consiguiente aumento de complicaciones intraoperatorias durante la facoemulsificación y alteración en la interpretación del reflejo fotomotor. Los urólogos, que son los que prescriben este fármaco, son poco conscientes de la existencia y consecuencias de este síndrome. El colirio de fenilefrina puede ser útil en la detección del síndrome de iris flácido.

5 Objetivos

Principales:

1. Dimensionar el problema del síndrome de iris flácido en el área de salud del Hospital del Henares.

Secundarios:

1. Establecer el grado de conocimiento que los urólogos tienen de este problema.

2. Establecer que colirio tiene mayor sensibilidad y especificidad para detectar el consumo de tamsulosina y predecir el síndrome.

3. Evaluar la posible implicación de otros factores locales o sistémicos.

4. Evaluar la posible afectación de otras estructuras oculares simpáticas.

5. Determinar la posible existencia de un período ventana.

6. Determinar la posible reversibilidad del síndrome.

7. Estudiar el posible efecto del consumo de tamsulosina sobre el defecto pupilar aferente relativo.

6 Metodología

6.1 Diseño general

Esta tesis está compuesta de cinco trabajos diferentes, que estudian aspectos diferentes del problema e integrados, pretenden ofrecer una idea global de la dimensión del mismo en nuestro medio, así como de los cambios oculares inducidos por el consumo de tamsulosina:

Primer estudio: **análisis retrospectivo de la totalidad de cirugías de catarata** llevadas a cabo en el Hospital del Henares entre el 1 de marzo de 2009 y el 28 de febrero de 2010; estudio de variables demográficas, oftalmológicas, de consumo de alfa-bloqueantes, de grado de IFIS y de complicaciones entre los subgrupos de consumidores y no consumidores de tamsulosina; análisis de la utilidad de la interrupción/sustitución de la tamsulosina en aquellos pacientes que iban a ser intervenidos del segundo ojo y ya habían presentado un IFIS en el primero.

Segundo estudio: **encuesta a los urólogos españoles** para determinar el grado de conocimiento que tienen del problema.

Tercer estudio: **estudio transversal de cambios inducidos en otras estructuras oculares y determinación del colirio con mayor sensibilidad y especificidad para la detección del síndrome**, comparando dos grupos de pacientes (consumidores de tamsulosina y un grupo control aleatorizado de pacientes no consumidores del fármaco) valorados en la consulta de oftalmología durante el período de tiempo comprendido entre noviembre de 2008 y mayo de 2009.

Cuarto estudio: **estudio prospectivo de los cambios inducidos por el inicio y cese del consumo de tamsulosina en dos cohortes** (cohorte 1: remitidos desde la consulta de urología por haber sido indicado el inicio del consumo de tamsulosina entre

los meses de noviembre de 2008 y abril de 2009; cohorte 2: aquellos que cesaron su consumo por haber sido sometidos a resección transuretral de la próstata (RTU), durante el mismo período de tiempo. Se investigó sobre la existencia de un posible período ventana, la reversibilidad del síndrome y los cambios en la PIO.

Quinto estudio: **estudio prospectivo del posible efecto que el consumo de tamsulosina tiene sobre el DPAR.** Se revisaron todos los pacientes con patología asimétrica de la vía visual anterior que acudieron a la consulta de oftalmología entre los meses de noviembre 2009 y noviembre 2010. Se compararon los pacientes consumidores y los no consumidores de tamsulosina. La diferencia de desviación media entre el CV de ambos ojos se utilizó para ajustar el DPAR por el grado de pérdida visual.

Todos los pacientes estudiados pertenecen al área 2 del Servicio Madrileño de Salud y fueron explorados y/o operados en el Hospital del Henares. Todos los participantes de este estudio fueron informados de ello y expresaron su conformidad a formar parte del mismo. Los diferentes estudios de esta Tesis Doctoral se han realizado de acuerdo a los principios de la Declaración de Helsinki,^{74, 75} y **han contado con la aprobación del Comité de Bioética del Hospital Universitario de la Princesa.** El documento de aprobación del estudio por parte del citado comité y la hoja de información al paciente pueden consultarse en los Apéndices 11.1 y 11.2.

Para evitar confusiones entre los estudios tercero y cuarto, que comparten algunas variables, se ha decidido reservar el término cohorte para los pacientes del cuarto estudio, cuyo diseño es prospectivo. En el resto de los casos se utiliza el término grupo para referirnos al conjunto de pacientes que consumen o no consumen tamsulosina.

6.2 Análisis retrospectivo de las cirugías de catarata

6.2.1 Codificación de las variables

Para determinar la magnitud de este problema se ha llevado a cabo una revisión sistemática de las historias clínicas y los partes quirúrgicos de todos aquellos pacientes operados de catarata por el Servicio de Oftalmología del Hospital del Henares durante el período de tiempo comprendido entre el 1 de marzo de 2009 y el 28 de febrero de 2010. Una vez revisadas todas las historias clínicas y según los antecedentes, se establecieron 2 subgrupos: los consumidores y los no consumidores de tamsulosina.

También se ha llevado a cabo un análisis de las complicaciones quirúrgicas sufridas por estos pacientes, y un registro de aquellos pacientes que precisaron ser sometidos a un segundo procedimiento quirúrgico en el curso de los noventa días posteriores al día de la cirugía.

Este centro es un hospital público que atiende la patología de aproximadamente la mitad de la población del Área de Salud número 2 de la Comunidad de Madrid. Esta población está constituida por aproximadamente 190.000 habitantes. El Servicio de Oftalmología del Hospital del Henares está constituido por nueve oftalmólogos y dos optometristas. Atiende unas 11.000 primeras consultas anuales y lleva a cabo aproximadamente 1.500 procedimientos quirúrgicos anuales, de los cuales más de la mitad son cirugías de catarata. Los nueve oftalmólogos que lo constituyen llevan a cabo esta cirugía.

Las variables estudiadas han sido:

VARIABLES DEMOGRÁFICAS

- Edad
- Sexo
- Fecha de cirugía

VARIABLES SISTÉMICAS:

- Presencia/ausencia de diabetes mellitus (DM)

- Presencia/ausencia de hipertensión arterial (HTA)

VARIABLES OFTALMOLÓGICAS:

- Agudeza visual (AV) prequirúrgica
- AV postquirúrgica (al cabo de 1 mes de la cirugía)
- Color del iris (codificado como variable binaria: claro u oscuro)
- Presencia o ausencia de retinopatía diabética
- Edema macular diabético (no edema, lesiones predisponentes al edema macular, edema macular clínicamente significativo o edema macular tratado con láser)
- Ojo (derecho/izquierdo)
- Grado de catarata nuclear (ver Clasificación LOCS IIIapéndice 11.6). Se ha seleccionado de forma intencionada el componente nuclear, por ser el que se correlaciona de una forma más clara con la dureza de la catarata y por lo tanto con el tiempo de ultrasonidos y con la probabilidad de que se produzcan complicaciones.⁷⁶
- Presencia o ausencia de glaucoma o hipertensión ocular (HTO)
- Presencia o ausencia de degeneración macular asociada a la edad (DMAE)
- Estudio de discoria
- Estudio de PIO en el 1º día postquirúrgico

VARIABLES EN RELACIÓN CON EL CONSUMO DE ALFA-BLOQUEANTES:

- Alfa-bloqueante consumido (tamsulosina, alfuzosina, terazosina, o doxazosina) en el momento de la cirugía o en el pasado.
- Fecha de inicio del consumo del fármaco y fecha de cese del consumo de fármaco, con el objetivo de determinar el tiempo de consumo del fármaco.

VARIABLES EN RELACIÓN CON EL GRADO DE IFIS:

- Grado de IFIS (0, 1, 2, 3) (ver Tabla 2)

- Diámetro pupilar inicial (mm)
- Diámetro pupilar final (mm)
- Utilización de ganchos de iris u otros dispositivos mecánicos de dilatación pupilar
- Utilización de sutura para cerrar la incisión principal
- Uso de adrenalina intracamerular

COMPLICACIONES:

Intraoperatorias:

- Rotura cápsula posterior (RCP)
- Rotura cápsula anterior (RCA)
- Desinserción zonular (DZ)
- Luxación cristalínica (LC)
- Trauma iridiano severo (TIS)
- Luxación de LIO (LLio)
- Resto cortical retrolental (RCR)
- Traumatismo endotelial (TE)
- Hifema (HI)

Postoperatorias:

- Luxación de LIO (LLpo)
- Hernia de iris postquirúrgica (HIP)
- Pico hipertensivo postquirúrgico (PH)
- Edema corneal severo (ECS)
- Edema macular (EM)
- Membrana ciclítica (MC)
- Uveítis de rebote (UR)
- Segunda cirugía

6.2.2 Aclaraciones sobre la codificación de las variables

Edad: recogida de la historia clínica en forma de años cumplidos (variable truncada), por ello al final se ha procedido a sumar medio año a los valores obtenidos.

AV: es tomada por la enfermería, siguiendo la escala de Snellen. Si la AV era inferior a 0,1 se ha codificado del siguiente modo:

Cuenta dedos= 0,05

Movimiento de manos= 0,0250

Percepción luminosa=0,0125

Amaurosis=0

Grado de catarata nuclear (clasificación LOCS III): se ha seleccionado de forma intencionada el componente nuclear, por ser el que se correlaciona de una forma más clara con la dureza de la catarata (medida experimentalmente con una guillotina acoplada a un dinamómetro)⁷⁶ y por lo tanto con el tiempo de ultrasonidos y la probabilidad de que se produzcan complicaciones. Los autores de este imaginativo trabajo llegaron a la conclusión de que edad y grado de catarata nuclear eran los dos parámetros que mejor se correlacionaban con la dureza. Ambos parámetros conjuntamente explicaban el 56 % de la variabilidad, y curiosamente lo hacían de forma independiente.⁷⁶

Técnica quirúrgica (extracción extracapsular de la catarata, fakoemulsificación coaxial convencional o fakoemulsificación coaxial a través de 1,8 mm): puesto que solamente dos pacientes fueron sometidos a extracción extracapsular durante el mencionado período, estas dos cirugías han sido excluidas del estudio. Tampoco se han incluido los procedimientos combinados que suponen un aumento considerable del tiempo quirúrgico y de la probabilidad de que aparezcan complicaciones (facovitrectomía y facotrabeculectomía). Sin embargo no han sido excluidos aquellos pacientes que fueron sometidos a cirugía de catarata combinada con inyección de fármacos anti-VEGF (fármacos antagonistas del factor de crecimiento vascular endotelial), extirpación de pterigion o incisiones limbares relajantes.

Segunda cirugía: definida como la necesidad de someter al paciente a un segundo procedimiento quirúrgico en los noventa días posteriores a la cirugía como consecuencia de una complicación intraoperatoria o postoperatoria. El artículo de referencia publicado por Bell et al.¹¹ estudiaba un período ventana de dos semanas. Sin

embargo estudiando un período tan limitado de tiempo, no quedarían registrados aquellos pacientes que desarrollaron edema macular postquirúrgico y precisaron ser sometidos a una inyección de fármaco antagonista del factor de crecimiento endotelial (fármaco anti-VEGF). Por ello decidimos ampliar el período ventana.

Trauma iridiano severo (TIS): puesto que casi la totalidad de los pacientes que toman tamsulosina sufren cierto grado de atrofia subincisional, sólo se han contabilizado aquellos que sufren daño iridiano extenso que afecta a más de dos horas o bien a la integridad del esfínter iridano.

Uso de adrenalina intracamerular: en las últimas semanas de la realización del estudio apareció en la literatura la hipótesis de que la adrenalina intracamerular inyectada a alta concentración en cámara anterior (1/5.000) podría mejorar el comportamiento de la pupila. Por ello el uso de este fármaco también ha sido registrado.

Pico hipertensivo postquirúrgico: se definió pico hipertensivo como una PIO superior a 25 mmHg en el primer día postquirúrgico (tomada utilizando pneumotonómetro (Kowa KT-800)).

Edema corneal severo: se consideró que el paciente sufrió edema corneal severo si aparecía reflejado en la exploración del primer día o bien el cirujano consideró oportuno añadir al protocolo habitual pomada o colirio antiedema.

Edema macular: se definió como aquella situación en la que tras presentar el paciente una recuperación visual menor de la esperada, se documenta por OCT un espesor macular superior a 300 micras.

6.2.3 Determinación de otros posibles factores asociados

Para intentar cuantificar la relación existente con otros fármacos que de forma puntual se han relacionado con el síndrome, se estudiaron los casos de IFIS inexplicable diagnosticados en el Servicio de Oftalmología del Hospital del Henares durante el periodo comprendido entre el 2 de marzo de 2009 y el 28 de febrero 2010. La severidad del síndrome se evaluó según la clasificación que aparece reflejada en la Tabla 2.-

Clasificación de la gravedad del síndrome (modificado de Manvikar). Se excluyeron los casos en los cuales el paciente refería estar consumiendo o haber consumido previamente fármacos antagonistas de los receptores alfa, así como aquellos pacientes con mala midriasis pupilar secundaria a un proceso identificado previamente (sinequias iridocorneales, pseudoexfoliación). Puesto que los pacientes presentan con frecuencia dificultades para recordar el nombre de los fármacos que han consumido en el pasado, se solicitó al paciente que trajera todos los informes médicos previos y se revisó de forma cuidadosa la historia clínica previa en el Hospital de la Princesa y en el Centro de Salud Jaime Vera.

6.2.4 Utilidad de la interrupción de tamsulosina o su sustitución por alfuzosina

Se ha observado que cuando se realiza una interconsulta al servicio de urología, porque un paciente ha presentado un síndrome de iris flácido severo en uno de sus ojos, y precisa ser operado del segundo ojo, los urólogos suelen optar por suspender el fármaco o bien por sustituirlo por otro antagonista del mismo grupo. Aunque no está demostrado que ni el cambio ni la sustitución mejoren el pronóstico de la cirugía, se estudió en una pequeña cohorte de pacientes si alguna de las estrategias reducía la severidad del síndrome (se procedió a sustituir la tamsulosina por alfuzosina antes de la segunda cirugía en algunos casos y en otros de suspendió).

Para valorar la severidad del síndrome se ha clasificado el síndrome en tres grados (ver Tabla 2) y también se han registrado los diámetros pupilares inicial y final. En caso de precisarse el uso de ganchos de iris, se consideró directamente que se trataba de un IFIS grado III, y puesto que la dilatación mecánica de la pupila produce muchas veces microdesgarros en el músculo esfínter de la pupila que condicionan un mayor diámetro pupilar posterior, estos casos fueron excluidos de este análisis.

6.3 Encuesta a los urólogos

Se redactó una encuesta (ver Apéndice 9.4) para intentar determinar el grado de conocimiento que los urólogos tienen sobre el IFIS. Se contactó con la Sociedad Española de Urología para intentar hacer llegar dicha encuesta al máximo número

posible de especialistas, sin éxito. Por ello se optó por encuestar de forma estratificada a todos los especialistas en urología de determinados hospitales (Tabla 8). Se contactó con un miembro del Servicio de Urología de los Hospitales de la Princesa, Doce de Octubre, Ramón y Cajal, Hospital del Henares, Hospital de Getafe, Hospital del Sureste y Empresa Pública Hospital de Poniente de Almería. Tras solicitar permiso, se participó en la sesión clínica semanal de dichos servicios encuestando posteriormente a todos los especialistas asistentes (tanto adjuntos como residentes). El objetivo fue encuestar a todo el servicio para de este modo evitar el sesgo que introduciría la mejor colaboración de aquellos que tienen un mayor conocimiento del síndrome.

La encuesta constaba de un total de doce ítems distribuidos en dos páginas, y las entrevistas se llevaron a cabo entre los meses de noviembre de 2009 y enero de 2010.

Hospitales universitarios	Hospitales no universitarios
Hospital Universitario de la Princesa (Madrid)	Hospital del Henares (Madrid)
Hospital Doce de Octubre (Madrid)	Hospital del Sureste (Madrid)
Hospital Ramón y Cajal (Madrid)	Hospital del Poniente (Almería)
Hospital de Getafe (Madrid)	

Tabla 8.- Lista de hospitales que participaron en la encuesta.

La encuesta constaba de dos partes. En la primera de ellas se recogían una serie de datos epidemiológicos (a través de un total de siete ítems), y en la segunda cuatro preguntas tipo test, con cuatro posibles respuestas cada una de ellas. La primera de ellas acerca del fármaco preferido para tratar la hiperplasia benigna de próstata. Las tres siguientes trataban sobre aspectos etiológicos y fisiopatológicos del síndrome (ver apéndice 11.5. Encuesta especialistas de urología, pag 156).

Los datos fueron transferidos a una hoja de cálculo (Excel) y posteriormente procesados con SPSS 15.0 para Windows (SPSS Inc., Chicago, IL). Se utilizó el coeficiente de correlación ordinal de Spearman para explorar la posible relación entre los datos demográficos y el grado de acierto de las tres preguntas planteadas.

6.4 Estudio de cambios inducidos en otras estructuras oculares y determinación del mejor colirio para la detección del IFIS

Se ha comparado un grupo de pacientes en tratamiento con tamsulosina con otro grupo de pacientes control que negaban tomar o haber tomado el mencionado fármaco, con la intención de determinar la posible afectación de otras estructuras oculares en el síndrome.

Grupo 1: pacientes en tratamiento con tamsulosina

En noviembre de 2008 se desarrolló un protocolo conjunto entre los Servicios de Urología y Oftalmología. Siguiendo dicho protocolo, aquellos pacientes que habían iniciado o iban a iniciar un tratamiento con tamsulosina eran informados de los efectos secundarios de este fármaco y enviados a la consulta de oftalmología, para en caso de presentar cataratas ser sometidos a una cirugía más precoz y segura. Se incluyeron entre los meses de enero 2009 y mayo de 2009 todos los pacientes varones mayores de 60 años, en tratamiento con tamsulosina de dos fuentes principales. La mayor parte de los pacientes incluidos, habían acudido a la consulta de oftalmología por problemas oftalmológicos diversos. Una minoría de ellos por el contrario, habían sido referidos desde la consulta de urología. Para ser incluidos en este estudio, los pacientes debían tener al menos un ojo fáquico.

Grupo 2: pacientes que niegan consumir o haber consumido tamsulosina

Se incluyeron pacientes control, varones de una edad superior a 60 años, que acudieron a la consulta de oftalmología por diversos problemas oftalmológicos entre los meses de enero de 2009 a mayo de 2009 y que negaban consumir o haber consumido tamsulosina o cualquiera de los restantes fármacos bloqueantes de los receptores alfa (terazosina, doxazosina o alfuzosina). Para evitar sesgos se incluyeron tan sólo pacientes remitidos como “primera consulta” procedentes del ambulatorio y no pacientes procedentes de las consultas monográficas. El consumo de preparados de herbolario para tratar los síntomas urinarios también se consideró criterio de exclusión. Al igual que en el caso del grupo 1, para ser incluidos los pacientes debían tener al menos un ojo fáquico.

Las variables estudiadas en estos dos grupos fueron edad, diabetes mellitus, HTA, color de iris (clasificado como claro u oscuro), AV, grado de catarata nuclear y tiempo de consumo de tamsulosina.

Con la intención de determinar qué colirio tiene un mayor valor predictivo positivo (VPP) en la detección del consumo de tamsulosina, se procedió a la realización de las curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic Curves*) para cada uno de los colirios midriáticos estudiados, utilizando la variable categórica “consumo de tamsulosina”.

Una vez identificado que el colirio comercial que presentaba una mejor capacidad discriminatoria era la fenilefrina 10%, quedó claro que a pesar de ser los valores de sensibilidad y especificidad aceptablemente altos, el valor predictivo positivo no lo era. Por ello se procedió a testar otra concentración más baja de fenilefrina (2,5%). Por no estar comercializada la fenilefrina a esta concentración en España, en este caso el nuevo colirio se obtuvo diluyendo el colirio comercial de fenilefrina 4 veces, utilizando como disolvente suero salino.

Parte del grupo de pacientes en tratamiento con tamsulosina presentaba una catarata significativa y ha sido sometido a cirugía de catarata a lo largo de este año. En estos pacientes se determinó el grado de IFIS, así como el tamaño de las pupilas inicial y final.

6.4.1 Criterios de inclusión y exclusión

Para ser incluido el paciente debía tener al menos un ojo fáquico y ser mayor de 60 años. Puesto que el consumo de tamsulosina es en este momento marginal en las mujeres, el sexo femenino se ha considerado criterio de exclusión. También se ha considerado criterio de exclusión la existencia de patología neuro-oftalmológica que pudiera afectar la hendidura palpebral (ectropion, entropion, oftalmopatía distiroidea...), de patología que pudiera modificar el aspecto del iris (traumatismo ocular, lesión iridiana previa, cirugía del segmento anterior del ojo, síndrome irido-corneo-endotelial, y en general cualquier condición que pudiera alterar la morfología o fisiología iridiana), así como la historia previa de cirugía palpebral, de trauma ocular, de enfermedad ocular congénita, inflamación o infección. La existencia de glaucoma o hipertensión ocular no ha sido considerada criterio de exclusión, a no ser que se documentara la presencia de pseudoexfoliación.

6.4.2 Parámetros estudiados

Los parámetros estudiados han sido: edad, diabetes mellitus (DM), hipertensión arterial (HTA), duración del tratamiento con tamsulosina, agudeza visual, grado de catarata nuclear (utilizando la Clasificación LOCS III, 11.6) color de iris (oscuro o claro), diámetros pupilares en cuatro situaciones diferentes (en reposo y en respuesta a tropicamida, fenilefrina y la combinación de ambas).

6.4.3 Método de cuantificación del diámetro pupilar y de la hendidura palpebral

Se utilizó un pupilómetro de papel, y se tomaron fotografías de la pupila tanto en situación de reposo como en situación de midriasis máxima. Este método ha sido validado por algunos estudios previos.⁷⁷⁻⁷⁹ Existen otros métodos más precisos como el Orbscan, la fotografía infrarroja,^{77, 79-83} pero implican la utilización de complejos y caros aparatos, no disponibles en nuestro centro.

Algunos estudios han demostrado que pueden existir pequeñas diferencias en lo que a la precisión de estos métodos se refiere, que aunque estadísticamente significativas, no son probablemente relevantes desde el punto de vista clínico. Se ha preferido utilizar esta técnica por varias razones. En primer lugar porque hace posible el análisis posterior de la imagen por un explorador “ciego” que desconozca si el paciente consume o no tamsulosina. Al permitir que el paciente mire al infinito se evita la reducción del diámetro pupilar desencadenada por la convergencia que acompaña a otras técnicas. Además la técnica es rápida y barata y fácilmente accesible a la mayor parte de los oftalmólogos, y por ello los resultados del estudio serán fácilmente trasladables a la práctica clínica.

Para poder llevar a cabo una valoración más objetiva del diámetro pupilar, se tomaron fotografías de la mitad superior de la cara, colocando el pupilómetro junto al canto externo del ojo y en el plano pupilar para evitar errores de paralaje.

Todas las fotografías fueron tomadas en la misma consulta. Esta consulta no tiene ventanas, y por ello la iluminación es artificial y se mantiene muy constante a lo

largo del día. Para realizar una estimación aproximada de la cantidad de luz que incide en el ojo del paciente en esta situación, se cuantificó la luz en diez puntos diferentes de la habitación (media 1058 lux, utilizando *Iso-tech digital light meter 1337*). Se trata por lo tanto de mediciones realizadas en condiciones fotópicas.⁸⁴⁻⁸⁶

Tras ser informado de los objetivos del estudio, y firmar la hoja de consentimiento (ver apéndices 11.1, pag 149 y apéndice 11.2, pag 153), se procedió a tomar las fotografías de la parte superior de la cara, incluyendo ambos ojos, utilizando una cámara *Nikon D40X* con objetivo *AF Nikkor 18-55 mm lens*, en posición 55 mm. Éstas se tomaron a una distancia de unos 33 cm del plano facial. Se pidió al paciente que mirara a un optotipo, situado a 6 metros para evitar posibles cambios en el diámetro pupilar inducidos por la acomodación. El pupilómetro se situó en el plano de la pupila para evitar errores de paralaje. El tamaño de la imagen fue 1936x1296 pixels. El formato empleado fue *JPG (Joint Photographic Experts Group)* con compresión intermedia. Se realizaron 5 fotografías a cada paciente.

1. Evaluación de la hendidura palpebral: estas fotografías se tomaron utilizando la luz ambiente, con una **sensibilidad 3200 ISO**, 1/30, f: 5.6, para evitar el uso del flash que desencadena el reflejo de parpadeo. Se colocó una regla milimetrada junto al ojo con la finalidad de poder llevar a cabo una medición más exacta de la hendidura palpebral.

2. Evaluación del tamaño pupilar: estas fotografías se realizaron utilizando **flash** para conseguir un mayor contraste que haga posible diferenciar la pupila del iris. Se utilizó como velocidad de obturación 1/60 y diafragma f:9. Se colocó un pupilómetro de papel junto al ojo para permitir una determinación más exacta del diámetro pupilar (ver Ilustración 13)

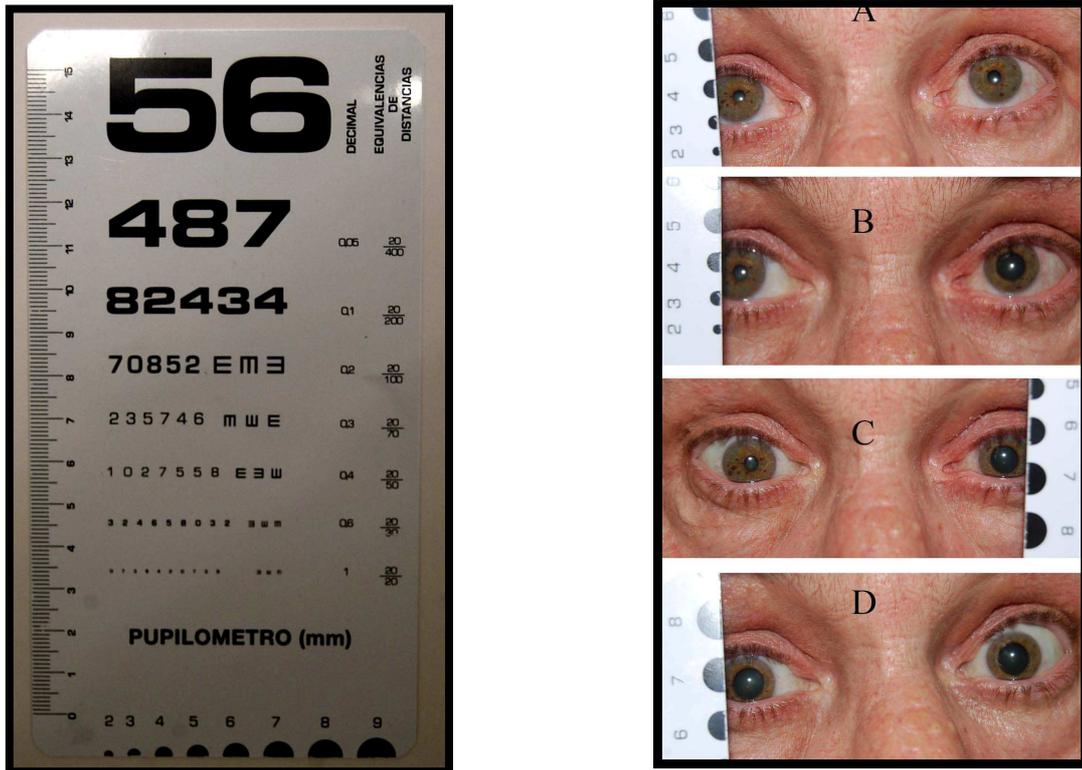


Ilustración 13.- En el lado izquierdo, pupilómetro, en su zona inferior presenta una serie de semicírculos de diversos diámetros con los que se compara el tamaño de la pupila. En el lado derecho, protocolo diseñado para conseguir registrar en una sólo consulta el tamaño de la pupila en reposo (A), y la respuesta a fenilefrina(B), tropicamida(C) y a ambos colirios(D).

En los pacientes en los que los dos ojos eran fáquicos, se tomó una fotografía de la hendidura palpebral del OD (3200 ISO, sin flash), y otra de la pupila en reposo (100 ISO, con flash). Después se instiló una gota de fenilefrina (Colircusi Fenilefrina®, Alcon Cusi Labs, Barcelona, Spain) en el OD y otra de tropicamida (Colircusi Tropicamida®, Alcon Cusi Labs, Barcelona, Spain) en el OI. Tras 20 minutos, se fotografiaron las dos pupilas, y se administraron de nuevo las mismas gotas, pero a la inversa (fenilefrina en el OI y tropicamida en el OD). El pico de acción de la tropicamida se produce al cabo de 20-30 minutos, mientras que en el caso de la fenilefrina existe una mayor variabilidad inter-individuo, pero se estima que su efecto máximo se produce al cabo de entre 15 y 60 minutos.^{87, 88} Se ha elegido un tiempo de 20 minutos porque el objetivo es diseñar una herramienta diagnóstica práctica, aplicable en el día a día, y tiempos más largos son difícilmente tolerables para el paciente. Se aplicó una sola gota de cada colirio porque está demostrado que con una sola gota se alcanza el 90% de la dilatación pupilar máxima.⁸⁷ Transcurridos otros 20 minutos se repitieron las mediciones del diámetro pupilar máximo (está demostrado que la aplicación de una gota

de tropicamida y otra de fenilefrina no resulta inferior a la aplicación de tres gotas de cada uno de estos colirios).⁸⁷ De este modo en una sola sesión fue posible registrar los cinco parámetros: hendidura palpebral (OD), y diámetros pupilares en reposo (OD), en respuesta a fenilefrina (OD) y a tropicamida (OI), y diámetro pupilar máximo (OD) (combinando ambos fármacos). Todos los parámetros se estudiaron en el OD, excepto la respuesta a tropicamida que se estudió en el OI (ver Tabla 9 e Ilustración 14).

En los pacientes que tan sólo presentaban un ojo fáquico, fueron necesarias dos sesiones. El primer día se registró la hendidura palpebral, y los diámetros pupilares en reposo, en respuesta a fenilefrina y a la combinación de fenilefrina y tropicamida, y en una segunda sesión se registró la respuesta a tropicamida. Todos los parámetros se estudiaron en el ojo fáquico.

	Variable	Ojo	Tiempo (min)	Técnica fotográfica
Foto 1	Hendidura palpebral	OD	Tiempo 0	3200 ISO, f 5,6, 1/30
Foto 2	Diámetro pupilar reposo	OD	Tiempo 0	ISO 100, f 9, 1/125
Foto 3	Diámetro pupilar fenilefrina	OD	20 minutos	ISO 100, f 9, 1/125
Foto 4	Diámetro pupilar tropicamida	OI	20 minutos	ISO 100, f 9, 1/125
Foto 5	Diámetro pupilar fenilefrina + tropicamida	OD	40 minutos	ISO 100, f 9, 1/125

Tabla 9.- Parámetros estudiados.

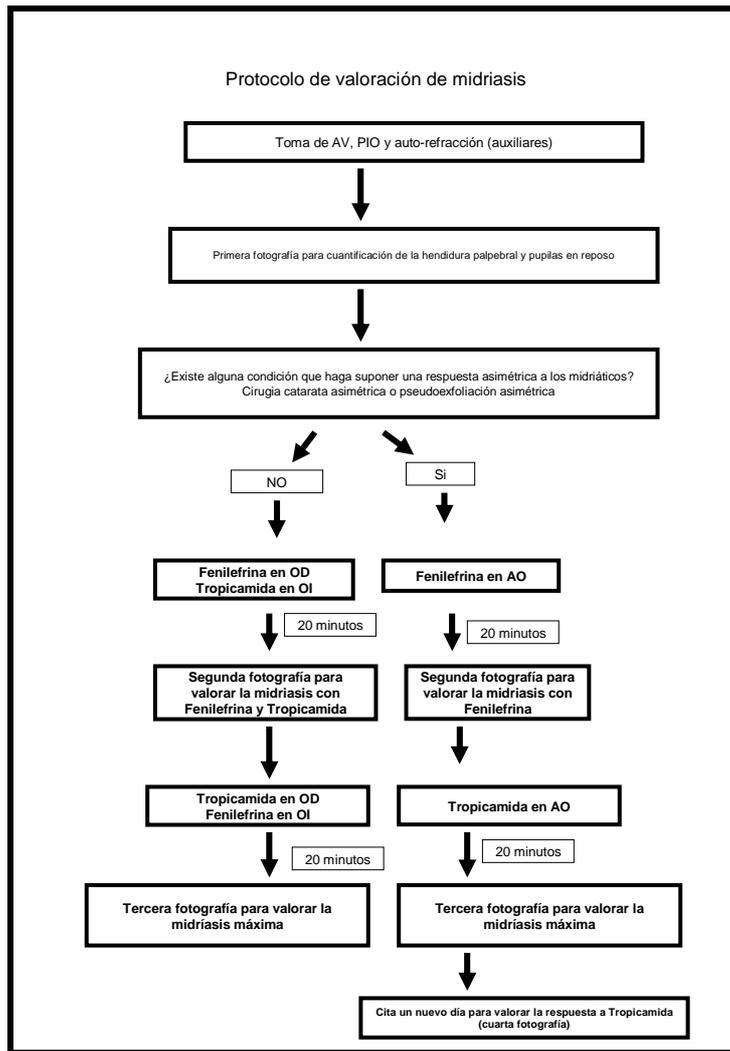


Ilustración 14.- Procolo seguido para la valoración de la respuesta a los distintos midriáticos.

Todas las imágenes fueron presentadas a un evaluador independiente, que desconocía el estatus del paciente (consumo o no consumo de tamsulosina). A esta persona se le solicitó que midiera la distancia entre ambos párpados en la zona central de la hendidura palpebral y que determinara el tamaño de la pupila, comparándola con los semicírculos del pupilómetro. Las medidas se realizaron magnificando la imagen original 5 veces para conseguir una mayor resolución, utilizando la herramienta regla del programa Photoshop versión 8.0. Este método ha sido validado por algunos trabajos previos.^{77, 83} Si la pupila tenía una forma redondeada, se cuantificó el diámetro vertical. En caso de tener una forma ovalada, se cuantificaron ambos diámetros y se calculó la media aritmética de los mismos. Las medidas de la hendidura palpebral se redondearon a 1 mm y las de la pupila se redondearon a 0,5 mm.

La información se almacenó en una base de datos utilizando el programa Excel, y finalmente se transfirió a SPSS 15.0 para Windows (SPSS Inc., Chicago, IL) para su análisis estadístico.

6.5 Estudio prospectivo de los cambios inducidos por el inicio y cese del consumo de tamsulosina

6.5.1 Características de las cohortes

En este estudio se han seguido dos cohortes de pacientes (aquellos que iniciaron el tratamiento con tamsulosina y aquellos que lo abandonaron), con la intención de determinar cuál es la cronología de estos cambios. En estas dos cohortes también se siguió la evolución de la PIO.

Cohorte 1: pacientes que iniciaron el consumo de tamsulosina

Se incluyeron todos los varones que iniciaron un tratamiento con tamsulosina en el Hospital del Henares durante los meses de febrero y marzo de 2009. Estos pacientes fueron referidos por el Servicio de Urología a la consulta de oftalmología antes del inicio del tratamiento, siguiendo el Protocolo consensuado previamente.

En la consulta de oftalmología fueron sometidos a una exploración oftalmológica general. En caso de presentar una catarata significativa fueron operados antes de iniciar el tratamiento, para evitar la aparición de IFIS. En caso de no presentar catarata, se explicó al paciente el objetivo del estudio y se le entregó la hoja de información (ver apéndice 11.1) y se realizaron revisiones al cabo de uno, tres y seis meses (ver Ilustración 15). En cada una de estas tres revisiones se llevó a cabo una exploración oftalmológica rutinaria y se documentó el cambio en la respuesta a los midriáticos a lo largo del tiempo. De esta manera se intentó determinar la existencia de un posible periodo ventana.

Cohorte 2: pacientes sometidos a RTU que dejaron de consumir el fármaco

Retirar arbitrariamente este fármaco no sería ético pues se expondría al paciente a un riesgo incuestionable de retención urinaria. Sin embargo existe un subgrupo de pacientes que dejan de consumirlo: los pacientes sometidos a una resección transuretral

de próstata (RTU). Puesto que se trata de pacientes con formas severas de obstrucción es esperable que la mayor parte de ellos lleven un largo tiempo consumiendo dosis altas del fármaco, y por ello constituyen un buen modelo para estudiar la reversibilidad del síndrome.

Se incluyeron los pacientes referidos desde la consulta de urología entre los meses de febrero y marzo de 2009. Antes de ser sometidos a la mencionada cirugía, fueron informados de los objetivos del estudio y se les entregó la hoja de información al paciente. Fueron valorados antes de ser sometidos al procedimiento (RTU) y al cabo de uno, tres meses y seis meses. En cada una de estas tres revisiones se llevó a cabo una exploración oftalmológica rutinaria y se documentó el cambio en la respuesta a los midriáticos a lo largo del tiempo (Ver Ilustración 15). De esta manera se intentó estudiar la reversibilidad/no reversibilidad del síndrome.

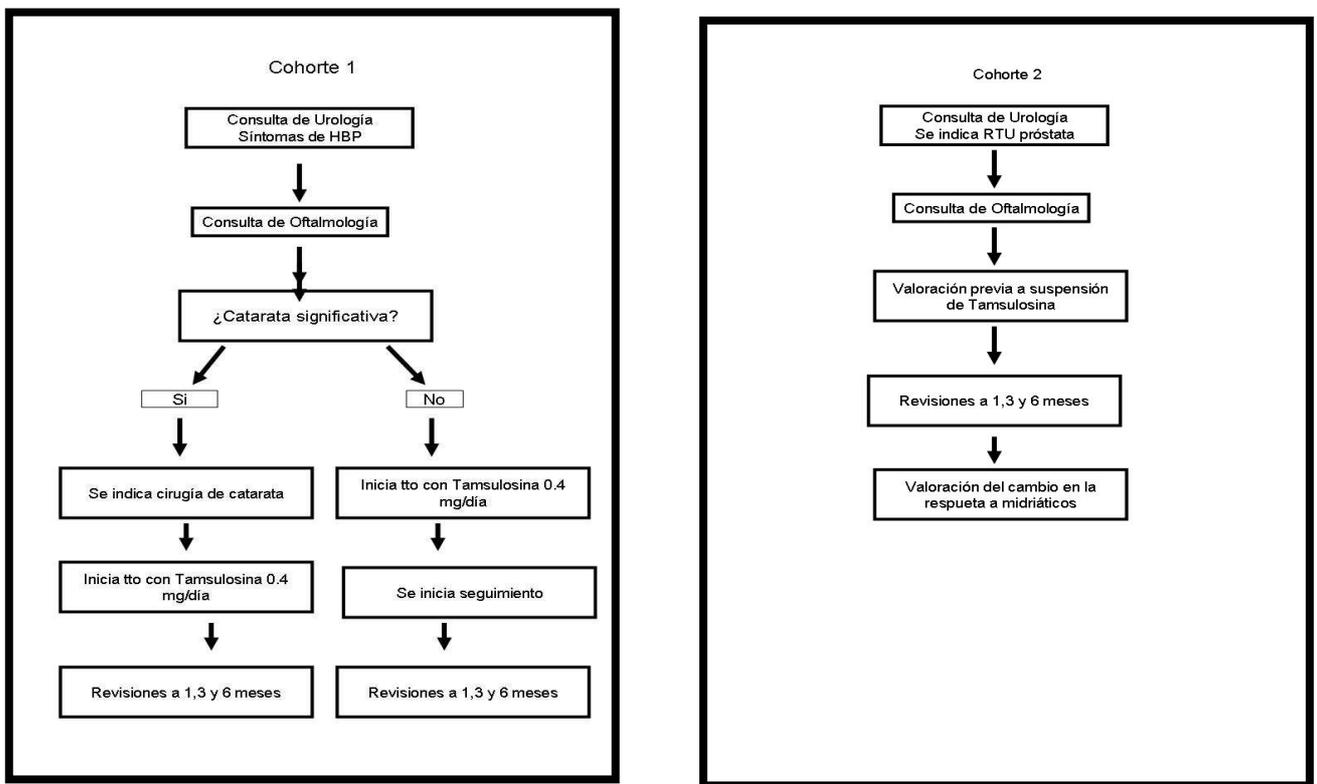


Ilustración 15.- Diagramas de flujo que resume el seguimiento de aquellos pacientes que iniciaron (cohorte 1) o cesaron (cohorte 2) el tratamiento con tamsulosina.

6.5.2 Criterios de inclusión y exclusión

Los mismos que en el estudio previo, y por lo tanto aparecen descritos en el apartado 6.4.1, pag 57.

6.5.3 Parámetros estudiados

Los mismos que en el estudio previo, y por lo tanto aparecen descritos en el apartado 6.4.2, pag 58. Además en este estudio se ha registrado la posible influencia del inicio o cese del consumo de tamsulosina sobre la PIO.

En la cohorte 1 se ha registrado la PIO antes de iniciar el consumo de tamsulosina y tras 6 meses de consumo de la misma. En la cohorte 2 se ha registrado la PIO antes de que el paciente fuera sometido a RTU y tras un período de lavado de 6 meses. Las mediciones de PIO se han llevado a cabo utilizando un pneumotonómetro (Kowa KT-800). Se ha elegido un período de tiempo relativamente largo, pues la biodisponibilidad de este fármaco y sus metabolitos no se conocen bien, pero se cree que el epitelio pigmentario de la retina y del iris podría actuar como reservorio.¹⁵ A través de estas mediciones se ha pretendido estudiar si la tamsulosina produce cambios en la PIO o no.

6.5.4 Método de cuantificación del diámetro pupilar y de la hendidura palpebral

Los mismos que en el estudio previo, y por lo tanto aparecen descritos en el apartado 6.4.3, pag 58.

6.6 Determinación del efecto del consumo de tamsulosina sobre la medición del DPAR

Para determinar el posible efecto que la exposición a la tamsulosina pudiera tener sobre el defecto pupilar aferente relativo (DPAR) se seleccionó a aquellos pacientes que durante el período de tiempo comprendido entre el 1 enero de 2009 y el 31 de agosto de 2010 se presentaron en la Sección de Neurooftalmología del Servicio

de Oftalmología con pérdida visual asimétrica, causada por patología del nervio óptico o de la retina. Dichos pacientes fueron sometidos a:

1. La realización de un campo visual (CV) 24-2. Se determinó la diferencia de desviación media de ambos ojos (cuantificada en dB).
2. Cuantificación subjetiva del DPAR, por dos exploradores independientes que desconocían si el paciente consumía o no tamsulosina. El DPAR fue clasificado en una escala ordinal compuesta por cuatro grados, en la que 0 representa la ausencia de DPAR y 4 la presencia de un DPAR total. Posteriormente se calculó la media del resultado obtenido por ambos sujetos.
3. Cuantificación objetiva del DPAR utilizando filtros de densidad neutra por el autor del presente trabajo.

Para ajustar el DPAR por el grado de pérdida de función visual, se procedió a dividir el resultado obtenido de la cuantificación objetiva y subjetiva del DPAR por el valor absoluto de la diferencia de desviación media (DM) entre el CV del OD y el CV del OI.

$$DPAR_{\text{subjetivo}}_{\text{ajustado}} = \frac{DPAR_{\text{subjetivo}}}{Abs[DM_{OD} - DM_{OI}]}$$

$$DPAR_{\text{objetivo}}_{\text{ajustado}} = \frac{DPAR_{\text{objetivo}}}{Abs[DM_{OD} - DM_{OI}]}$$

6.7 Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se han estudiado utilizando la t de Student. El análisis se realizó habitualmente utilizando pruebas de significación bilateral.

Las variables categóricas (DM, HTA, color iridiano) fueron analizadas utilizando el test de chi-cuadrado o el test exacto de Fisher.

Asimismo se ha utilizado regresión logística en el estudio de algunas variables categóricas (color del iris, grado de IFIS). La determinación de la mejor ecuación para

predecir el color del iris y el grado de IFIS se ha llevado a cabo utilizando el *script Allsetsreg*. Este programa desarrollado por Doménech et al. complementa los procedimientos de regresión logística por pasos que ofrece SPSS, pues ofrece los diez mejores modelos obtenidos a partir de las variables cuya influencia se quiere estudiar, respetando el principio jerárquico (si una ecuación incluye la interacción entre dos variables, también deberá incluir las variables que forman parte de la interacción).

Asimismo se ha utilizado la regresión logística en aquellas situaciones en las que era preciso calcular el OR (en el estudio del riesgo de las complicaciones y también en el estudio de la probabilidad de ser necesaria la utilización de retractores de iris). La ventaja de utilizar la regresión logística, respecto al cálculo “directo” a partir de la tabla de contingencia, es que de este modo se obtiene de forma inmediata el intervalo del OR.

Las curvas ROC se han utilizado para valorar la utilidad de los diferentes midriáticos en la detección del consumo de tamsulosina, y también para valorar la capacidad de las ecuaciones de regresión logística para realizar predicciones. En este último caso se enfrenta el valor predicho por la ecuación de regresión logística para cada sujeto con el valor real de ese parámetro en ese sujeto. En definitiva se valora la capacidad de la ecuación para clasificar de forma adecuada a los sujetos, abordándola como si de una prueba diagnóstica se tratara.

6.8 Aspectos éticos

6.8.1 Hoja de información al paciente y formulario de consentimiento informado

Se adjunta la hoja de información al paciente (ver apéndice 11.1, pag 149), En ella se explica de forma sencilla el efecto que el consumo de estos fármacos puede tener durante la cirugía de catarata y la intención del estudio, así como el carácter observacional del mismo y la posibilidad de retirarse en el momento en el que lo considere oportuno sin que ello suponga para él perjuicio de ningún tipo, ni tampoco un cambio en la relación médico-paciente.

También se adjunta la hoja de consentimiento informado que han firmado los pacientes (ver apéndice 11.2, pag 153) así como el documento de aprobación del estudio

por parte del Comité de Bioética del Hospital Universitario de la Princesa (ver apéndice 11.3, pag 154).

6.8.2 Confidencialidad de los datos

Los datos se manejaron de forma confidencial. Para asegurar la confidencialidad se utilizó el número de historia clínica, en lugar del nombre del paciente.

7 Resultados

7.1 Análisis retrospectivo de las cirugías de catarata

7.1.1 Análisis demográfico de la muestra

Durante el período de tiempo comprendido entre el 2 de marzo de 2009 y el 31 de febrero de 2010 han sido sometidos a cirugía de catarata en nuestro servicio un total de 831 ojos, procedentes de 676 pacientes. De estos 831 ojos, el 52% procedían de pacientes de sexo femenino y el 48% de pacientes varones. La edad media de los pacientes operados fue 73 años (DE 9,2 años; rango 28-95 años).^{*} De los pacientes operados 29 presentaban retinopatía diabética, 69 (8,3%) glaucoma y 62 DMAE (7,5%). La media del grado de catarata nuclear de la población en su conjunto fue 2,8. La AV, valorada utilizando optotipos de Snellen fue de 0,4 antes y 0,69 después del procedimiento quirúrgico (ver Tabla 10).

Número de pacientes	676
Número de ojos	831
Edad	73 años (DE 9,2 años)
Distribución de los pacientes por sexos (n=676)	
Varones	332 (49,1%)
Mujeres	344 (50,9%)
Distribución de los ojos por sexos (n=831)	
Varones	399 (48 %)
Mujeres	432 (52 %)
Retinopatía diabética	29 (3,4%)
DMAE	62 (7,5%)
Glaucoma	69 (8,3%)
Grado de catarata nuclear (LOCS III)	2,8 (DE 1,1)
AV prequirúrgica	0,40 (DE 0,2)
AV postquirúrgica	0,69 (DE 0,3)

Tabla 10.- Análisis demográfico de la muestra estudiada.

^{*} Puesto que la edad se recogió en tiempos truncados, se ha procedido a corregirla, sumando medio año a la media obtenida

7.1.2 Análisis comparativo de los consumidores y no consumidores de tamsulosina

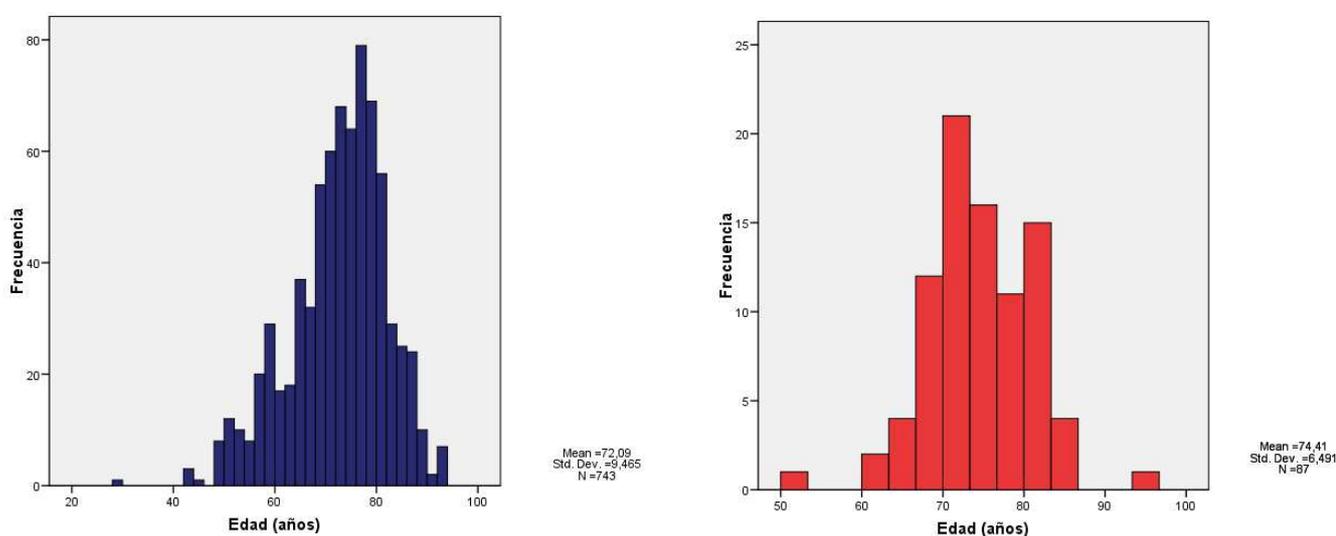
De las 831 cirugías de catarata llevadas a cabo en el Servicio de Oftalmología del Hospital del Henares entre el 1 de marzo de 2009 y el 28 de febrero de 2010. Dos pacientes fueron excluidos del análisis porque fueron sometidos a extracción extracapsular de la catarata. Los restantes 829 fueron sometidos a facoemulsificación. De estos en 87 casos el paciente consumía tamsulosina en el momento de llevarse a cabo la cirugía o había consumido tamsulosina, mientras que en los 742 casos restantes el paciente negaba consumir o haber consumido el citado fármaco.

En la mayor parte de los parámetros estudiados (DM, retinopatía diabética, glaucoma, DMAE), ambas subpoblaciones fueron similares (ver Tabla 11). Durante el tiempo de realización de este estudio se han llevado a cabo la transición desde la facoemulsificación convencional a través de 3,2 mm a la microincisión a través de 1,8 mm. Sin embargo no se han identificado diferencias significativas en el número de pacientes que consumían tamsulosina ni en el número de complicaciones.

	No consumidores	Consumidores	p
N (ojos)	742	87	
Edad media	72,5 años (DE 9,5 años)	74,9 años (DE 6,5 años)	0,003
Distribución por sexos (porcentaje de mujeres)	58%	0%	0,000
Lado (porcentaje de ojos derechos)	46%	45%	0,888
Grado de catarata nuclear (LOCS III)	3	2,7	0,076
HTA	44%	42%	0,817
Diabetes mellitus	33%	29%	0,908
Retinopatía diabética	3,4%	3,5%	0,967
Microincisión/faco convencional	0,32	0,36	0,497
Glaucoma o HTO	8,5%	6,9%	0,606
DMAE	8,2%	4,6%	0,256
Grado de IFIS	0,24	1,64	0,000

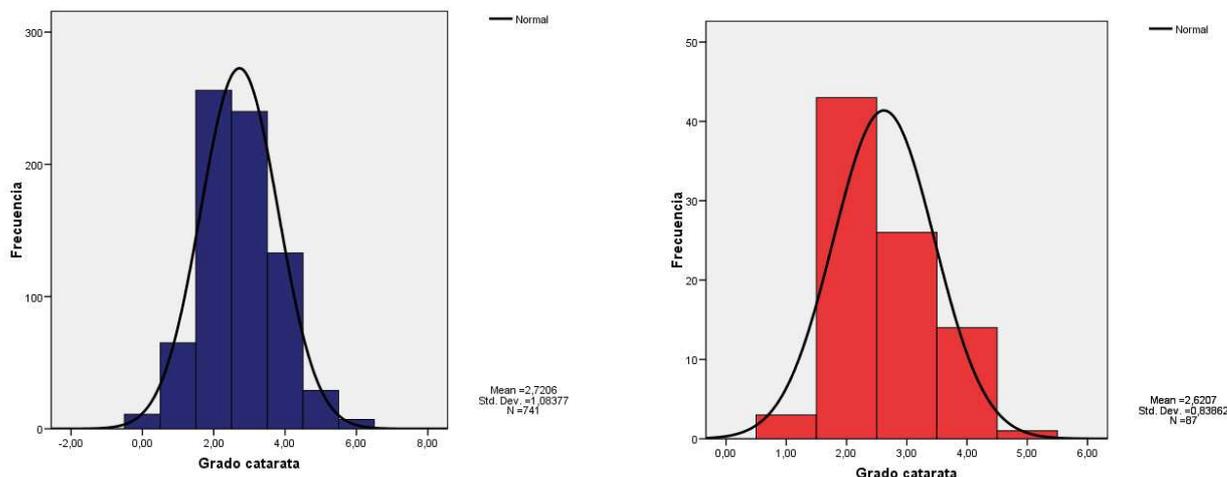
Tabla 11.- Comparación de los pacientes pertenecientes a los dos subgrupos (consumidores y no consumidores de tamsulosina).

La distribución por géneros fue completamente diferente. No se ha identificado a ninguna mujer consumidora de tamsulosina, a pesar de que se está empezando a indicar dicha medicación en el tratamiento de los problemas obstructivos urinarios en mujeres. También la distribución por edades fue diferente. La edad media del grupo consumidor de tamsulosina fue 2,5 años superior, con una dispersión considerablemente menor (DE 3 años inferior en este grupo). En el grupo no consumidor existe una pequeña proporción de pacientes menores de 60 años (94 ojos procedían de pacientes con edad inferior a 60 años, ver Gráfica 1). En el grupo consumidor de tamsulosina tan sólo una cirugía se llevo a cabo sobre un paciente con edad inferior a 60 años (ver Gráfica 1).



Gráfica 1 - Distribución de la edad en los pacientes no consumidores (izquierda) y consumidores de tamsulosina (derecha).

El grado de catarata nuclear fue ligeramente superior en el grupo no tratado (grado 3) que en el tratado con tamsulosina (grado 2,7), sin que se llegara a alcanzar el nivel de significación estadística. La distribución del grado de catarata también fue algo diferente. En el grupo consumidor de tamsulosina existían algunos pacientes que se operaron con un grado de catarata nuclear 0. Se trataba de pacientes que presentaban cataratas subcapsulares y pacientes que se sometieron a cirugía del “segundo ojo” por no tolerar la anisometropía generada por la cirugía del primer ojo que sí presentaba catarata (ver Gráfica 2).



Gráfica 2 - Grado de catarata en los pacientes no consumidores (izquierda) y consumidores de tamsulosina (derecha).

7.1.3 Estudio del color del iris

En los pacientes no consumidores de tamsulosina no se recogió el color del iris. En aproximadamente la mitad de los ojos pertenecientes a pacientes consumidores de tamsulosina (55 de los 87 ojos pertenecientes a pacientes consumidores de tamsulosina) se ha podido determinar el color del iris, pues estos pacientes pertenecían simultáneamente a alguno de los grupos o cohortes estudiados fotográficamente. En 45 de los 55 pacientes además figuraba en la historia clínica el tiempo de consumo del mencionado fármaco.

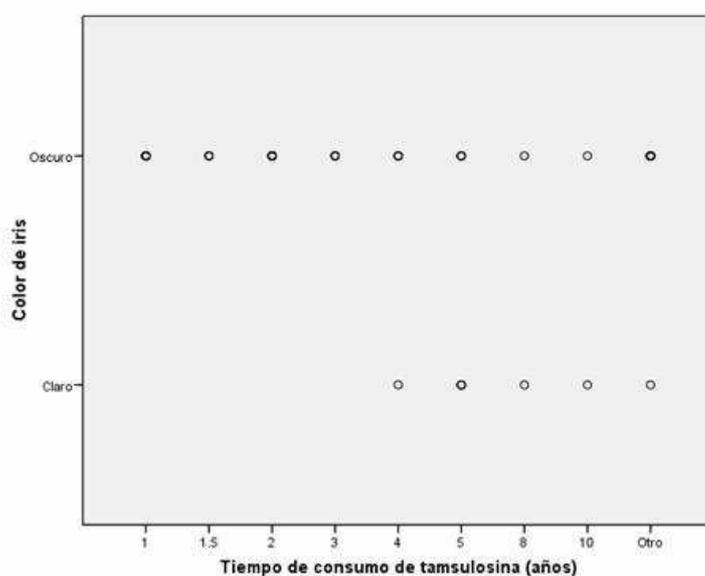
Estas fotografías han servido para determinar el color del iris en estos pacientes. Un explorador ciego al tiempo de consumo de tamsulosina clasificó el iris de estos pacientes en claro y oscuro.

	N	Media	DE	EEM
Claro	7	7 años	3,06	1,15
Oscuro	38	2,69 años	2,59	0,42

Tabla 12.- Comparación del del número de años de consumo de tamsulosina en pacientes con iris claro u oscuro.

Entre los 45 pacientes, se ha encontrado una asociación clara entre ambas variables. En la

Gráfica 3 puede apreciarse cómo los iris claros se asociaron a tiempos de consumo largos, siendo la media de consumo de tamsulosina de 2,7 años entre los que tenían el iris oscuro, frente a 7 años entre los que lo tenían claro. La diferencia del número de años de consumo de tamsulosina entre ambos grupos fue de 4,3 años, con una significación estadística muy alta ($p=0,0003$).



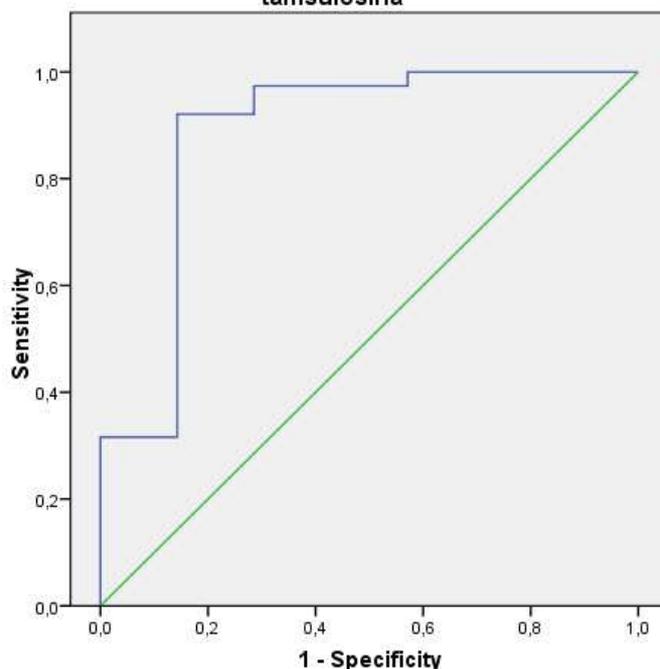
Gráfica 3.- Tiempo de consumo de tamsulosina entre los pacientes con iris oscuro y aquellos con iris claro. Puede apreciarse que entre los iris claros predominan los largos tiempos de consumo. Los puntos en grñita representan un tiempo de consumo comñn a varios pacientes.

Puesto que el tiempo de consumo se asocia a la edad, se planteó que esta variable pudiera estarse comportando como un factor de confusión. Por ello se procedió a llevar a cabo una regresión logística introduciendo las variables edad, color de iris, así como la interacción entre edad y color de iris. La ecuación final obtenida llevando a cabo una regresión logística por el método *backward* fue:

$$Color_iris = \frac{1}{1 + e^{-28.51 - 0,32 \times edad - 0,42 \times tiempoconsumo}}$$

La bondad de ajuste de la distribución obtenida en esta ecuación valorada a través de la prueba de Hosmer y Lemeshow es muy buena ($\chi^2=3,410$, $p=0,845$) y si se representa la capacidad de predicción de la ecuación utilizando una curva ROC se demuestra que esta ecuación tiene un buen valor predictivo, pues se obtiene un área bajo la curva de 0,88.

Curva ROC predicción color iris a partir de edad y tiempo de consumo de tamsulosina

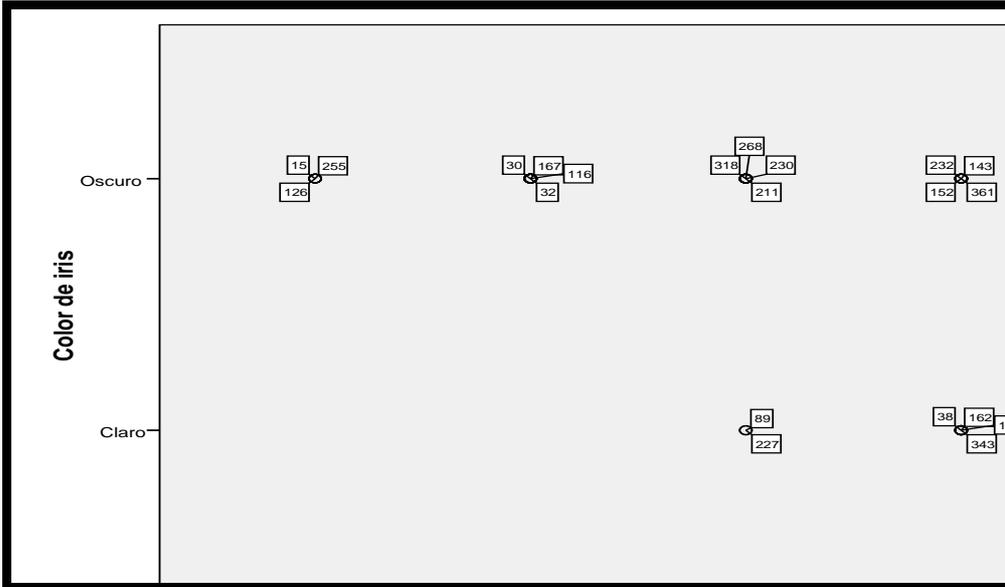


Gráfica 4.- Curva ROC de la ecuación obtenida para predecir el color del iris. Área bajo la curva: 0,883; intervalo 95%: 0,706-1. El mejor punto de corte es probablemente 0,730 ($S=0,921$; $E=0,857$).

En relación con el el grado de IFIS durante la cirugía, se encontró asimismo una correlación clara con la coloración del iris. El síndrome de iris flácido fue casi un grado superior en los pacientes con iris poco pigmentados (ver Tabla 13).

	N	Media	DE	ESM
Claro	8	2,75	0,46	0,16
Oscuro	47	1,49	0,91	0,13

Tabla 13.- Comparación del grado de IFIS en pacientes con iris claro y oscuro.



Gráfica 5.- Correlación entre el grado de IFIS y el grado de pigmentación iridiana.

7.1.4 Estudio de la discoria

Al analizar la respuesta de la pupila a distintos midriáticos, se observó que en algunas ocasiones se producía una dilatación asimétrica de la pupila (discoria) en respuesta a las gotas de fenilefrina (ver Ilustración 16). En los pacientes que posteriormente se operaron de cataratas, se intentó correlacionar el grado de IFIS con la presencia o ausencia de discoria. La severidad del IFIS, comparada utilizando la t de Student, fue muy similar entre los pacientes que habían presentado discoria en respuesta a fenilefrina (1,58) y entre los que no habían presentado discoria (1,45) ($p=0,701$) (ver Tabla 14).



Ilustración 16.- Discoria en el OD en respuesta a fenilefrina.

	N	Media	DE	EEM
No discoria	49	1,45	1,02	0,15
Sí discoria	12	1,58	1,31	0,38

Tabla 14.- Análisis de la relación entre la presencia de discoria y el grado de IFIS.

7.1.5 Estudio de complicaciones

En cuanto a las complicaciones, los pacientes que habían recibido tratamiento con tamsulosina presentaron una tasa de complicaciones muy superior a la de los pacientes que no habían sido tratados con este fármaco (11% vs 25%) (ver Tabla 15).

	No consumidores de tamsulosina	Consumidores de tamsulosina	p
N	742	87	
Complicaciones (globalmente)	11%	25%	
Complicaciones mayores	5%	5,7%	0,758
Endoftalmitis	0%	0%	
Edema macular	0,1%	2,3%	0,001
Rotura de cápsula posterior	3%	4,6%	0,457
Desinserción zonular	1%	1,1%	0,853
Complicaciones menores	7%	23%	0,001
Traumatismo endotelial	1,6%	3,4%	0,367
Traumatismo iridiano	1%	9,2%	0,001
Desgarro de cápsula anterior	1%	1,1%	0,952
Hifema	0,3%	2,3%	0,216
Luxación de LIO	0,8%	1,1%	0,743
Resto cortical	1,1%	4,6%	0,127
Membrana ciclóica	0,1%	0%	0,732
Uveitis de rebote	1,4%	3,4%	0,332
Hernia de iris postquirúrgica	0,1%	0%	0,732
Edema corneal	8 %	19%	0,017

Tabla 15.- Análisis de las complicaciones en relación con el consumo de tamsulosina.

Por presentar muchas de las complicaciones frecuencias bajas, se consideró oportuno agruparlas en dos grupos (complicaciones mayores y menores) en función de su posible repercusión sobre el resultado funcional de la cirugía (ver Tabla 15). Casi todas las complicaciones fueron más frecuentes en el grupo de pacientes que tomaban o habían tomado tamsulosina. Tan sólo dos complicaciones fueron más frecuentes en el

grupo de pacientes no consumidores: membrana ciclítica y hernia de iris en el primer día postquirúrgico. Sin embargo por tratarse de casos individuales, no se ha alcanzado el nivel de significación estadística. Dentro de las complicaciones mayores, la más frecuente fue la rotura de cápsula posterior (3% vs 4,6%). No se presentó ningún caso de endoftalmitis. Las complicaciones menores fueron cuatro veces más frecuentes en el grupo de pacientes consumidores de tamsulosina. Dentro de las complicaciones menores, la más frecuente por mucho fue la atrofia iridiana severa, presente en aproximadamente uno de cada diez pacientes consumidores del fármaco.

También el porcentaje de pacientes que presentaban edema corneal significativo en el primer día postquirúrgico fue muy superior en estos pacientes (8% vs 19%, $p=0,017$) (ver Tabla 15).

El edema macular postquirúrgico también fue más frecuente en el grupo consumidor (2,3% vs 0,1%). La luxación de LIO a CA fue similar en ambos grupos (1,1% vs 0,8%).

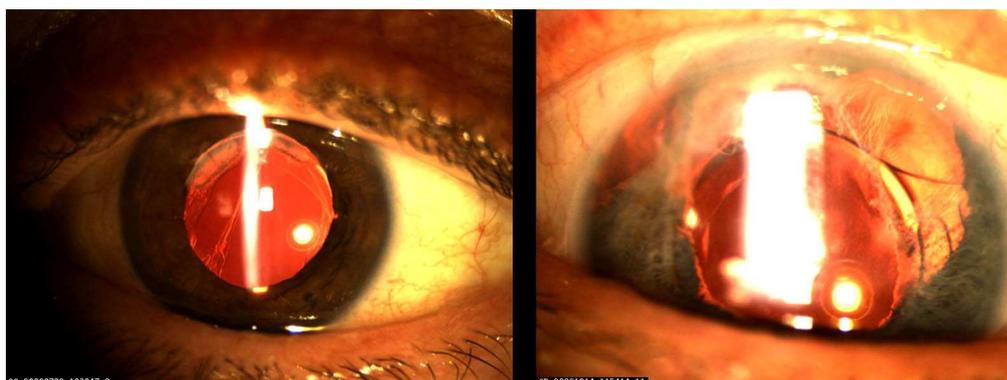


Ilustración 17.- Polo anterior de los dos pacientes que presentaron edema macular tras la cirugía de catarata. Ambos eran diabéticos. En ambos casos la LIO se implantó en saco.

7.1.6 Estudio de la necesidad de utilizar ganchos de iris

		Consumo de tamsulosina		
		No	Sí	Total
Diabetes mellitus	No	3	2	5
	Sí	1	5	6
	Total	4	7	11

Tabla 16.- Descripción de los once pacientes que precisaron la utilización de ganchos de iris.

Utilizando regresión logística, se determinó la influencia que el hecho de que el paciente consumiera (o hubiera consumido) tamsulosina, fuera diabético, o diabético y

consumiera tamsulosina tenían sobre la probabilidad de que se precisara la utilización de ganchos de iris (ver Tabla 17). Los OR fueron respectivamente 16,4, 4,7 y 32,9 con intervalos de confianza que en ningún caso incluyeron el 1. Como puede observarse, el hecho de que el paciente sea diabético duplica la probabilidad de que el paciente consumidor de tamsulosina precise la utilización de retractores de iris.

	OR	Intervalo 95 % del OR	
Consumo tamsulosina	16,4	4,7	57,3
Diabetes mellitus	4,7	1,4	15,5
Consumo de tamsulosina y diabetes mellitus	32,9	9,3	116,7

Tabla 17.- Influencia del consumo de tamsulosina y la diabetes mellitus sobre la probabilidad de que sea necesario utilizar ganchos de iris.

7.1.7 Estudio de la PIO en el primer día postquirúrgico

Se decidió asimismo estudiar la influencia del consumo de tamsulosina sobre la presión intraocular en el primer día postquirúrgico. No se demostró diferencia significativa en la PIO medida en el primer día postquirúrgico (20,5 mmHg en consumidores vs 19,9 mmHg en no consumidores), con una dispersión también muy similar en ambas cohortes (DE 5,6 mmHg vs 7,2 mmHg), sin que se llegara a demostrar la existencia de significación estadística. El porcentaje de pacientes que sufren un pico hipertensivo, también es similar en ambos grupos, tanto si se utiliza como punto de corte 25 mmHg como 30 mmHg (ver Tabla 18).

	Consumidores de tamsulosina	No consumidores de tamsulosina	p
PIO primer día postquirúrgico	20,5 (DE 5,6)	19,9 (DE 7,2)	0,531
Pico hipertensivo (>25 mmHg)	20%	14%	0,163
Pico hipertensivo (>30 mmHg)	3%	7%	0,235

Tabla 18.- Análisis de la PIO en el primer día postquirúrgico en pacientes consumidores y no consumidores de tamsulosina.

7.1.8 Estudio de los resultados funcionales

Para cuantificar el resultado funcional de la cirugía se utilizó la AV. La AV inicial es ligeramente superior en los pacientes consumidores, mientras que en ellos la

AV final es ligeramente inferior. En ninguno de los casos se llegó a demostrar significación estadística (ver Tabla 19).

	Consumidores de tamsulosina	No consumidores de tamsulosina	p
AV prequirúrgica	0,39	0,43	0,06
AV postquirúrgica	0,69	0,68	0,88

Tabla 19.- Análisis de los resultados funcionales en los pacientes consumidores y no consumidores de tamsulosina.

7.1.9 Estudio de la utilización de retractores de iris y sutura corneal

	Consumidores de tamsulosina	No consumidores de tamsulosina	p
Utilización de retractores de iris	8%	0,5%	0,01
Sutura incisión principal	12,2%	4,4%	0,02

Tabla 20.- Análisis de la necesidad de suturar la incisión principal y de utilizar retractores de iris.

Tanto el uso de retractores de iris como de sutura fue mucho más frecuente en los pacientes consumidores, alcanzándose en ambos casos niveles de significación estadística altos, incluso a pesar del pequeño tamaño muestral.

7.1.10 Estudio de la necesidad de someter al paciente a una segunda cirugía

Nueve pacientes precisaron ser sometidos a un segundo procedimiento quirúrgico en los noventa días posteriores a la cirugía de catarata (ver Tabla 21).

	Consumidores de tamsulosina (n=84)	No consumidores de tamsulosina (n=743)	OR	p
Vitrectomía	0	2		
Inyección de anti-VEGF	2	1		
Reposición de LIO	1	2		
Reposición hernia de iris	0	1		
Agrupados	3 (3,5%)	6 (0,8%)	4,4	0,02
Agrupados (procedimientos contabilizados por Bell et al)	0	2 (0,26%)		

Tabla 21.- Estudio de los pacientes que precisaron ser sometidos a un segundo procedimiento quirúrgico.

Por presentar varios grupos frecuencias muy bajas, se decidió agruparlos. El 3,5% de los pacientes que habían consumido tamsulosina frente al 0,8% de los pacientes que no la habían consumido precisaron someterse a una segunda cirugía. El resultado es un OR de 4,4, y se sitúa en el límite de la significación estadística (intervalo confianza 95% 1,1-17,9) a favor de los pacientes consumidores.

Si tomamos en consideración sólo aquellos procedimientos que Bell et al¹¹ consideraron, quedarían excluidas tanto la inyección de anti-VEGF como la recolocación de una LIO. En este caso, puesto que no hemos contabilizado ningún desprendimiento de retina, endoftalmitis postquirúrgica ni extracción de LIO y que los dos pacientes que tuvieron que ser sometidos a vitrectomía para reflotar fragmentos cristalinos pertenecían al grupo de los no consumidores, el riesgo sería muy similar en ambos grupos (ver Tabla 21). Este cambio es explicable porque el riesgo de precisar una inyección ulterior de anti-VEGF resulta muy superior en el caso de los pacientes consumidores de tamsulosina (2,4% vs 0,13%; OR 18,1).

7.1.11 Utilidad de la interrupción de tamsulosina o su sustitución por alfuzosina

En diez pacientes, el primer ojo se operó mientras el paciente consumía tamsulosina y el segundo ojo tras un período de lavado. Durante este tiempo el paciente consumió alfuzosina. El tiempo medio transcurrido entre ambas cirugías fue de aproximadamente 6 meses. Evidentemente no se trata de un estudio ciego, pues el cirujano conocía este cambio. En nuestra muestra el grado de IFIS fue inferior en el segundo ojo (2,1 vs 1,6; $p=0,052$) (ver Tabla 22). Se percibe una tendencia importante a la reducción del grado de IFIS en los pacientes que sustituyen de forma transitoria la tamsulosina por alfuzosina, aunque no se llega a alcanzar la significación estadística. En nuestra muestra la pérdida de midriasis intraoperatoria, fue mayor en el ojo que se operó bajo el efecto de la alfuzosina, sin que se llegara a demostrar significación estadística (ver Tabla 23). Es posible que esta falta de significación se deba a las pérdidas que hemos experimentado en la cohorte. De los veintidos pacientes iniciales que la

componían, cuatro no quisieron operarse el segundo ojo, dos fueron derivados a clínicas privadas por el servicio de admisión para la cirugía del segundo ojo, dos no toleraron el cambio a alfuzosina y prefirieron seguir tomando tamsulosina, en dos de ellos se utilizó adrenalina intracamerular en la cirugía del segundo ojo, y los dos restantes han sido perdidos en el seguimiento.

	N	Media	DE	EEM	p
Primer ojo (tamsulosina)	10	2,1	0,74	0,23	p=0,05
Segundo ojo (alfuzosina)	10	1,6	0,84	0,27	

Tabla 22.- Análisis del posible efecto beneficioso que la sustitución de tamsulosina por alfuzosina podría tener sobre el grado de IFIS (t Student del grado de síndrome de iris flácido).

	N	Media	DE	EEM	p
Primer ojo (tamsulosina)	10	1,25	1,38	0,44	p=0,17
Segundo ojo (alfuzosina)	10	1,55	1,04	0,33	

Tabla 23.- Análisis del cambio de diámetro pupilar durante la cirugía (pérdida de midriasis).

7.1.12 Otros factores locales o sistémicos implicados

Durante el año estudiado se han identificado un total de once casos de IFIS no atribuibles al consumo de tamsulosina. Tras revisar la historia, de los once casos inicialmente comunicados, cinco fueron excluidos por considerarse que se trataba de pupilas estrechas que en sentido estricto no cumplían los criterios de IFIS o por detectarse el consumo de un bloqueante alfa que no estaba registrado inicialmente. En la mayoría de los casos se trató de formas leves.

Caso 1: mujer; presentaba una CA muy estrecha (LA de 20,33 mm); estaba en tratamiento con calcio, metotrexate, ácido fólico, ibuprofeno y omeprazol; IFIS II.

Caso 3: varón; en tratamiento con finasteride; IFIS I.

Caso 9: mujer; pluripatológica; había recibido multitud de tratamientos (entre ellos lorasartán); IFIS II.

Caso 10: mujer; había recibido tratamiento con paroxetina y amitriptilina; IFIS moderado (IFIS II); fue sometida meses después a cirugía de catarata del ojo contralateral, inyectando adrenalina 1/5.000 en cámara al inicio del procedimiento sin que se produjera IFIS en la cirugía de este segundo ojo.

Caso 11: mujer que presentó un IFIS sectorial postraumático. La paciente estaba siendo sometida a cirugía de catarata con la técnica de microincisión coaxial a través de 1,8 mm. La introducción del terminal de facoemulsificación resultó difícil y al hacerlo se golpeó el iris contralateral a la incisión. A partir de ese momento se apreció una pérdida de midriasis muy marcada y una gran flacidez en ese sector del iris. Al día siguiente la pupila había recuperado su forma circular y el ojo presentaba un aspecto por completo normal. Se dilató a la paciente con fenilefrina y no se apreció asimetría en la respuesta del músculo dilatador.

7.1.13 Estudio de las complicaciones detectadas durante la segunda revisión postquirúrgica

En nuestro servicio el paciente operado de catarata es habitualmente revisado en tres ocasiones (primer día, primera semana, primer mes). Tan sólo una de las complicaciones postquirúrgicas se detectó en la revisión de la semana. Se trataba de un paciente que consumía tamsulosina, que había presentado un síndrome de iris flácido y que en la revisión de la semana había luxado parcialmente la LIO (Akreos esférica, Bausch & Lomb) a la cámara anterior (ver Ilustración 18).

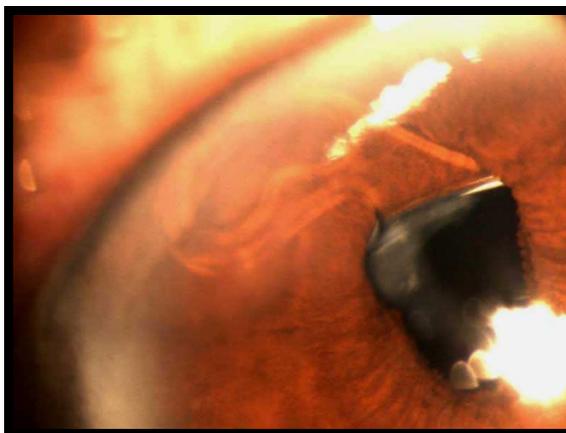


Ilustración 18.- La única complicación detectada en la revisión de la semana fue la luxación de uno de los hápticos de la LIO a cámara anterior en un paciente que consumía tamsulosina.

7.2 Encuesta a los urólogos

7.2.1 Análisis demográfico de los profesionales encuestados

Un total de 74 especialistas de urología pertenecientes a siete hospitales fueron encuestados. En su mayoría pertenecientes al Servicio Madrileño de Salud (ver Tabla 8). La mayor parte de los profesionales encuestados fueron varones (tan sólo un 20% fueron mujeres). El número medio de años dedicado a la especialidad fue 13,5 años (DE 9,6 años). No se encontró diferencia en la experiencia profesional entre hombres y mujeres (hombres: 14,6 años, DE 9,3; mujeres: 13,3 años, DE 11,7). La mayor parte de los encuestados trabajaba en hospitales universitarios (ver Tabla 24).

		Porcentaje
Experiencia profesional (años dedicados a la urología) (n=74)	13.5 (DE, 9.6)	
Sexo (n=74)	Masculino	77%
	Femenino	23%
Tamaño de la población que atiende el centro (n=74)	>200.000 hab.	64,9%
	<200.000 hab.	35,1%
Posición (n=74)	Residente	24,3%
	Adjunto	75,7%
Hospital (n=74)	Universitario	85,1%
	No universitario	14,9%
Práctica (n=73)	Pública	61,6%
	Pública y privada	38,4%

Tabla 24.- Información demográfica sobre los especialistas de urología que fueron encuestados.

7.2.2 Resultados de la encuesta

La tamsulosina fue considerada por la mayor parte de los urólogos el mejor fármaco para tratar los síntomas de la hiperplasia benigna de próstata (91%). El 9% restante consideraba que alfuzosina, tamsulosina y doxazosina son equivalentes para tratar esta patología. Se intentó relacionar la preferencia por uno u otro fármaco con la experiencia del profesional y los restantes parámetros demográficos sin demostrarse correlación significativa (ver Tabla 25).

Desde el punto de vista etiológico más de la mitad (53%) de los encuestados sabían que la tamsulosina es el fármaco que de forma más clara se ha relacionado con el síndrome de iris flácido. Sin embargo un tercio (33%) pensaba que este síndrome se relaciona por igual con todos los bloqueantes de los receptores alfa (ver Tabla 25).

Desde el punto de vista fisiopatológico la mayoría de los urólogos encuestados (81%) relacionaban el síndrome con una mala midriasis. Sin embargo aproximadamente un 10% pensaba que estos fármacos complican la cirugía de catarata porque inducen un incremento de presión intraocular y otro 7% pensaba que reactivan uveítis (ver Tabla 25).

La última pregunta hacía alusión a la posible reversibilidad del síndrome. Menos de un tercio de los encuestados (28,2%) sabían que el síndrome es al menos en parte irreversible. La mayor parte de los especialistas pensaban que el síndrome podía ser evitado suspendiendo el bloqueante alfa unos días o semanas antes de la cirugía (ver Tabla 25).

En cuanto al conocimiento global del síndrome (valorado a través del número medio de aciertos), fue inferior en los residentes (1,44) que en los adjuntos (1,72), sin que llegaran a demostrarse diferencias significativas ($p=0,05$).

		Tasa de respuesta
1. ¿?Que fármaco prefiere para tratar la HBP? (n=74)	Tamsulosina	90,5%
	Alfuzosina	0
	Finasteride	0
	Los tres fármacos son similares	9,5%
2. Uno de estos fármacos puede complicar la cirugía de catarata (n=73)	Alfuzosina	5,5%
	Tamsulosina	53,4%
	Doxazosina	8,2%
	Las tres en la misma medida	32,9%
3. Los bloqueantes alfa pueden complicar la cirugía de catarata, porque: (n=73)	Incrementan la PIO y dañan el campo visual	9,6%
	Pueden reactivar algunas uveitis y producir sinequias	6,8%
	Incrementan la dureza de la catarata	2,7%
	Pueden interferir con la dilatación pupilar	80,8%
4. El efecto negativo de los alfa-bloqueantes sobre la cirugía de catarata desaparece si: (n=71)	Se suspende el tratamiento 7 días antes de la cirugía.	35,2%
	Se suspende el tratamiento 1 mes antes de la cirugía.	35,2%
	Se prescribe atropina o un agonista alfa los días previos.	1,4%
	El efecto secundario es en cierta medida irreversible	28,2%

Tabla 25.- Resultados de la encuesta realizada a los urólogos.

7.3 Estudio de cambios inducidos en otras estructuras oculares y determinación del mejor colirio para la detección del IFIS

Un total de 99 pacientes fueron estudiados durante un período aproximado de seis meses con la intención de dar respuesta a estas dos cuestiones. El grupo 1 (pacientes en tratamiento con tamsulosina) estaba compuesto por 56 pacientes, en tanto que el grupo 2 (pacientes control) estaba compuesto por 43 pacientes. La edad media fue significativamente mayor en el grupo 1 (71,43 mm, DE 6,9) que en el grupo control (67,9; DE 6,9), $p < 0,05$. Esta diferencia es estadísticamente significativa, pero probablemente no tenga trascendencia desde el punto de vista práctico (ver Tabla 26).

La proporción de pacientes afectados de DM e HTA fue similar en ambos grupos. La AV fue superior en los no consumidores (OD 0,8; OI 0,8) respecto a los consumidores (OD 0,7; OI 0,6), lo cual puede ser explicado por la menor edad del primer grupo. El grado de catarata nuclear (medido utilizando la clasificación LOCS III, ver apéndice 11.6) fue superior en los consumidores. Al igual que en el caso de la agudeza visual, estas diferencias son fácilmente explicables por la mayor edad del grupo tratado (ver Tabla 26).

La mediana del tiempo de consumo de tamsulosina fue de 48 meses. Todos los pacientes estudiados eran de raza caucásica y el color del iris fue oscuro en la mayor parte de los pacientes de ambos grupos. Tan sólo cuatro pacientes en el grupo tratados y seis en el grupo control tenían el iris de color claro (ver Tabla 26).

Variabes	Tamsulosina (n=56)	Grupo control (n=43)	p
Edad (años)	71,4 (DE=6,9)	67,9 (DE=7,7)	0,018
Diabetes mellitus	0,29	0,34	0,562
HTA	0,47	0,48	0,966
Color de iris claro	4	6	0,191
AV OD	0,7	0,8	0,08
AV OI	0,6	0,8	0,007
Grado de catarata nuclear	2,2	1,8	0,021
Mediana del tiempo de consumo de tamsulosina	48 meses	0 meses	

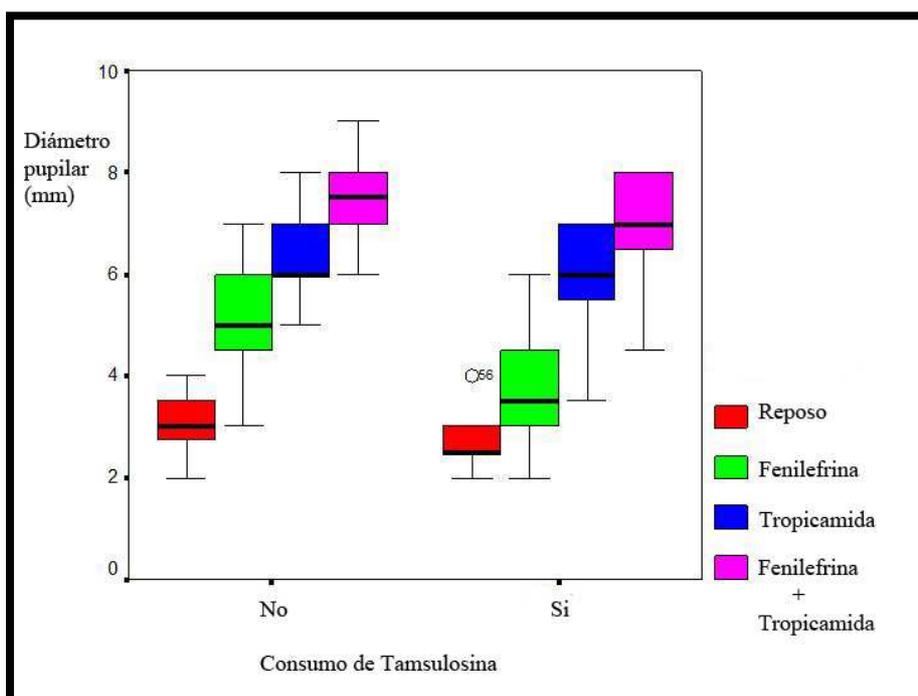
Tabla 26.- Datos demográficos comparados del grupo expuesto a tamsulosina y del grupo control.

La hendidura palpebral fue similar en los dos grupos (8,7 mm en los consumidores de tamsulosina y 8,6 mm en el grupo que negaba haber consumido este fármaco). En el estudio del diámetro pupilar en reposo, en respuesta a la fenilefrina, a la tropicamida y a la asociación de fenilefrina y tropicamida, se encontró una menor pupila en el grupo que había consumido tamsulosina en las cuatro situaciones estudiadas. La diferencia máxima de diámetro pupilar se registró en respuesta a fenilefrina (grupo

tratado con tamsulosina 3,8 mm; grupo no tratado 5 mm; $p < 0,0001$) (ver Tabla 27 y Gráfica 6).

VARIABLES	Tamsulosina (n=56)	Grupo control (n=43)	p
Hendidura palpebral (mm)	8,7 (DE 1,3)	8,6 (DE 1,4)	$p=0,796$
Pupilas reposo	2,7 (DE 0,4)	3 (DE 0,5)	$p < 0,0001$
Pupilas fenilefrina	3,8 (DE 0,9)	5 (DE 1)	$P < 0,0001$
Pupilas tropicamida	5,9 (DE 1)	6,4 (DE 0,7)	$p=0,013$
Pupilas fenilefrina+tropicamida	7 (DE 0,9)	7,6 (DE 0,6)	$p < 0,001$

Tabla 27.- Diámetro pupilar y hendidura palpebral en el grupo que mantuvo tratamiento con tamsulosina y en el grupo control.



Gráfica 6.- Diagrama de caixa que compara los diámetros pupilares de la cohorte que recibió tratamiento con tamsulosina y del grupo control.

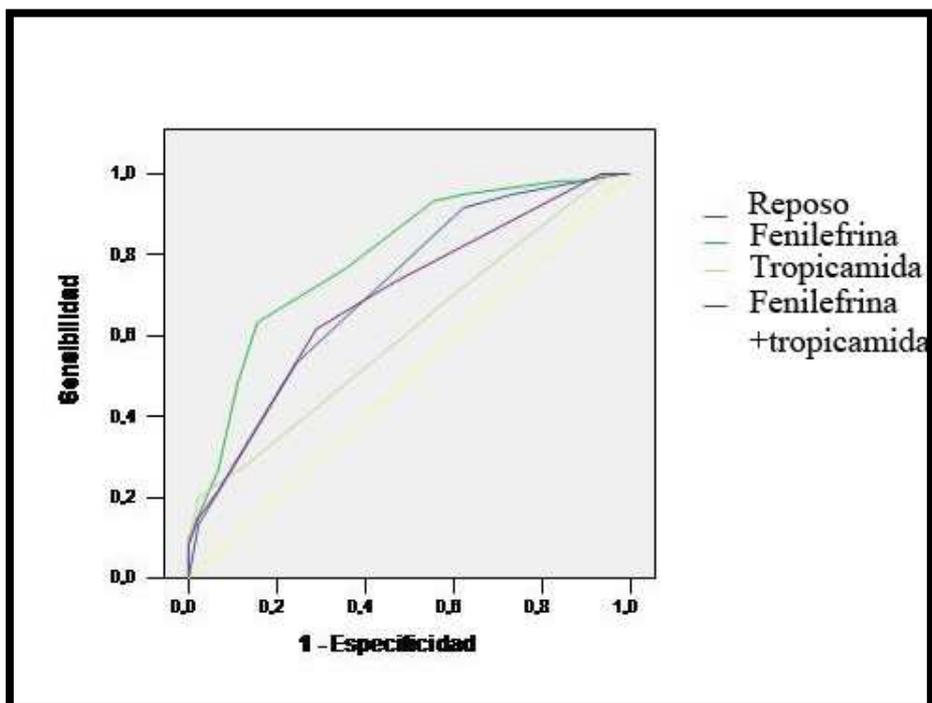
Se realizaron curvas ROC de los cuatro parámetros pupilares para intentar establecer qué midriático o combinación de midriáticos pudiera resultar más útil para detectar el consumo de tamsulosina. La fenilefrina demostró ser el midriático más útil para discriminar entre los pacientes que habían tomado y no habían tomado tamsulosina. El área bajo la curva de este colirio fue 0,795. Eligiendo 4,75 mm de

diámetro pupilar como punto de corte, los valores de sensibilidad y especificidad de este colirio en la detección del consumo de tamsulosina fueron 76% y 65% respectivamente. Los restantes midriáticos estudiados generaron curvas ROC con una menor área bajo la curva y por lo tanto niveles de sensibilidad y especificidad inferiores (ver

Gráfica 7 y Tabla 28).

Una vez determinado que el colirio que tenía un mejor comportamiento era la fenilefrina, se decidió explorar si una concentración inferior a la comercial pudiera tener un mejor comportamiento a la hora de detectar el consumo de tamsulosina. Para ello se diluyó cuatro veces la concentración comercial utilizando suero salino. El resultado obtenido de este modo resultó algo inferior (ver *Gráfica 8* y Tabla 29). La irregularidad de estas curvas se debe a que el análisis se realizó sobre un número menor de pacientes (20 consumidores y 20 controles).

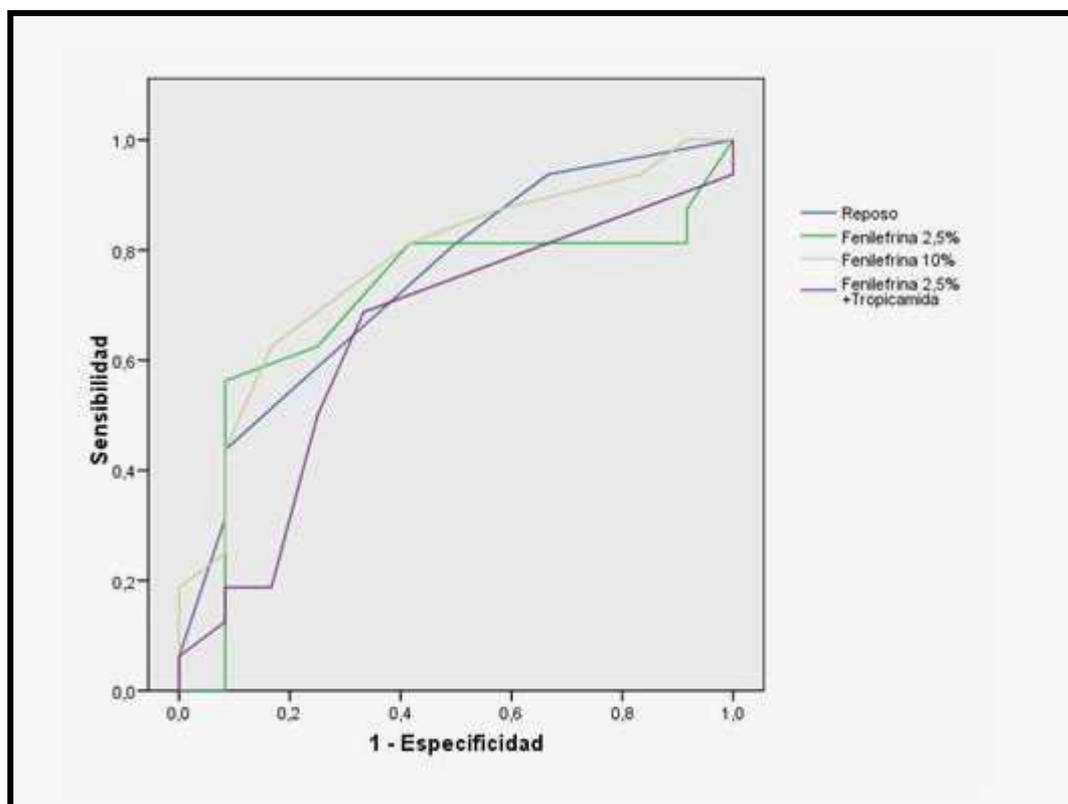
En esta segunda fase, el colirio de fenilefrina comercial generó un area bajo la curva muy similar (0,799). Esta reproductibilidad de los resultados aplicando la misma técnica a distintos pacientes, respalda la validez de la conclusión inicial. Sin embargo el colirio de fenilefrina diluida en contra de lo esperado inicialmente resultó inferior (area bajo la curva: 0,721) (ver *Gráfica 8* y Tabla 29).



Gráfica 7.- Curvas ROC que expresan la capacidad de los diferentes midriáticos estudiados para detectar el consumo de tamsulosina (colirio fenilefrina utilizado a concentración comercial, 10%).

	Área bajo la curva
Basal	0,714
Fenilefrina 10%	0,795
Tropicamida	0,607
Fenilefrina+tropicamida	0,649

Tabla 28.- Capacidad de los distintos midriáticos para detectar el consumo de tamsulosina (expresado como área bajo la curva ROC).



Gráfica 8.- Curvas ROC que expresan la capacidad de los diferentes midriáticos estudiados para detectar el consumo de tamsulosina (colirio de fenilefrina diluido, 2,5%).

	Área bajo la curva
Basal	0,734
Fenilefrina 2,5%	0,721
Fenilefrina 10%	0,799
Fenilefrina+tropicamida	0,703

Tabla 29.- Capacidad de los distintos midriáticos para detectar el consumo de tamsulosina (expresado como área bajo la curva ROC). En este caso se estudió la respuesta a fenilefrina diluida al 2,5%.

7.4 Estudio prospectivo de los cambios inducidos por el inicio y cese del consumo de tamsulosina

7.4.1 Descripción de la muestra

Cohorte 1: con el objeto de determinar la posible existencia de un período ventana, se incluyeron todos los varones que iniciaron tratamiento con tamsulosina en el Hospital del Henares durante los meses de febrero y marzo de 2009. La muestra estaba formada por un total de doce pacientes. Durante el seguimiento cinco de ellos decidieron abandonar el tratamiento por considerar que los beneficios obtenidos no compensaban los riesgos derivados del mismo y uno de ellos no acudió a las revisiones. La edad media de la cohorte fue 65,8 años con una DE de 9,5 años.

Cohorte 2: con el objeto de determinar la posible reversibilidad del síndrome, se incluyeron dieciseis pacientes que abandonaron el tratamiento con tamsulosina durante los meses de febrero y marzo de 2009, por haber sido sometidos a RTU por los especialistas del Servicio de Urología del Hospital del Henares. El tamaño muestral de esta cohorte se mantuvo más estable. De los 16 pacientes que formaron inicialmente parte de la cohorte, doce completaron seis meses de seguimiento. La edad media de los pacientes era 68,6 años con una DE de 5,6 años y el tiempo medio de consumo de tamsulosina fue 3,3 años.

7.4.2 Determinación de la posible existencia de un período ventana

	Inicial	1 mes	3 meses	6 meses
Pupila resposo	3,3	3,7 (p=0,266)	2,8 (p=0,217)	3,17 (p=0,076)
Pupila fenilefrina	5,9	4,8 (p=0,753)	5 (p=0,245)	4,5 (p=0,097)
Pupila tropicamida	6,25	6,88 (p=0,130)	7 (p=0,333)	6,83 (p=0,667)
Pupila fenilefrina y tropicamida	7,56	7,69 (p=0,173)	7,9 (p=0,75)	7,5 (p=0,320)

Tabla 30.- Cambio en el diámetro pupilar en respuesta a distintos midriáticos en los pacientes que iniciaron tratamiento con tamsulosina. Entre paréntesis aparece el grado de significación alcanzado al

realizar el contraste entre el diámetro pupilar inicial y el diámetro pupilar en distintos tiempos (t de Student, análisis bilateral).

No se ha demostrado un cambio significativo en el tamaño pupilar. Ninguno de los contrastes realizados entre el diámetro pupilar en los distintos tiempos y el diámetro pupilar inicial, ha resultado significativo. Sin embargo sí se aprecia cierta tendencia a la reducción del tamaño pupilar en respuesta a la fenilefrina en las mediciones pupilares realizadas al cabo de los 6 meses. Esta tendencia no se aprecia en el caso de las respuestas a tropicamida, ni a la combinación de ambos midriáticos. De todos modos esta cohorte se ha visto mermada por la pérdida en el seguimiento de más de la mitad de los pacientes. Al ser informados de la posible repercusión que el consumo de tamsulosina podría tener sobre la cirugía de catarata, muchos de ellos decidieron abandonar el consumo de tamsulosina (tamaño muestral inicial: 12; tamaño muestral final 6). Es muy probable que un aumento pequeño del tamaño muestral hubiera permitido demostrar diferencias estadísticamente significativas en la respuesta a la fenilefrina.

7.4.3 Reversibilidad del síndrome

	Inicial	1 mes	3 meses	6 meses
Pupila reposo	3	2,9 (p=0,303)	2,9 (p=0,192)	2,7 (p=0,322)
Pupila fenilefrina	4,2	4 (p=0,563)	4,2 (p=0,553)	4,05 (p=0,998)
Pupila tropicamida	6,2	6,5 (p=0,337)	6,7 (p=0,213)	6,33 (p=0,247)
Pupila fenilefrina y tropicamida	7,1	7,2 (p=0,640)	7,18 (p=0,640)	7,06 (p=0,442)

Tabla 31.- Cambio en el diámetro pupilar en respuesta a distintos midriáticos en los pacientes que abandonaron tratamiento con tamsulosina. Entre paréntesis aparece el grado de significación alcanzado al realizar el contraste entre el diámetro pupilar inicial y el diámetro pupilar en distintos tiempos (t de Student, análisis bilateral).

En la cohorte que dejó de tomar tamsulosina no se objetivó una pérdida importante de tamaño muestral. No se demostraron diferencias significativas, ni tan siquiera una tendencia, lo cual hace pensar que los cambios morfológicos son en gran medida irreversibles.

7.4.4 ¿Puede producir el consumo de tamsulosina cambios en la PIO?

En la cohorte que inició el tratamiento con tamsulosina, la PIO previa al inicio del consumo de tamsulosina fue 13,4 mmHg, y la PIO tras seis meses de consumo de tamsulosina fue 14,2 mmHg. Esta diferencia de algo menos de 1 mmHg no es significativa ($p=0,182$, t test, muestras pareadas, prueba de significación bilateral, ver Tabla 32).

	N	PIO inicial	PIO final	p
Cohorte que inicia tamsulosina	6 pacientes (12 ojos)	13,4 mmHg	14,2 mmHg	0,182
Cohorte que cesa tamsulosina	12 pacientes (23 ojos)	16,4 mmHg	16,2 mmHg	0,666

Tabla 32.- Cambio de PIO experimentado por ambas cohortes.

Como se ha comentado esta cohorte permaneció más estable. En uno de ellos sólo figura la PIO de uno de los ojos, pues la presencia de un pterigion impedía que el tonómetro de aire registrara la PIO del ojo adelfo. En definitiva la cohorte estaba compuesta por un total de 23 ojos pertenecientes a doce pacientes. La PIO previa bajo el efecto de la tamsulosina (antes de ser sometido el paciente a RTU fue 16,4 mmHg) y la PIO tras ser el paciente sometido a RTU y cesar el consumo fue 16,2 mmHg. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0,666$, T test, muestras pareadas, prueba de significación bilateral, ver Tabla 32). En ninguno de los casos se llegó al nivel de significación estadística, si bien el tamaño muestral era pequeño.

7.5 Determinación del efecto del consumo de tamsulosina sobre la medición del DPAR

Durante el período de tiempo comprendido entre el 1 enero de 2009 y el 31 de agosto de 2010 un total de 16 pacientes referidos a la Sección de Neurooftalmología del Hospital del Henares han sido estudiados. Tres de ellos consumían tamsulosina, en tanto que los trece restantes negaban consumir o haber consumido el mencionado fármaco.

Las patologías más frecuentes fueron la neuropatía óptica isquémica anterior (NOIA) y el glaucoma crónico de ángulo abierto (GCAA) (ver Tabla 33).

La edad media del grupo consumidor de tamsulosina fue superior a la del grupo no consumidor (67 vs 55,2 años, $p=0,219$). La asimetría en el CV fue superior en el grupo consumidor (15,2 dB vs 12,3 dB). Sin embargo, el grado de DPAR medido tanto objetiva como subjetivamente fue mayor en el grupo no consumidor. Debido al escaso número de pacientes que integraban el grupo expuesto a la tamsulosina. No se demostraron diferencias significativas en ninguno de los parámetros estudiados, si bien el tamaño muestral era muy limitado.

Variables	Tamsulosina (n=3)	Grupo control (n=13)	p
Diagnósticos	NOIA (n=2) OACR (n=1)	NOIA (n=3) Glaucoma crónico (n=3) Neuropatía óptica traumática (n=2) Hipoplasia del nervio óptico (n=1) Neuritis retrobulbar (n=1) Neuropatía no filada (n=3)	
Edad	67 años (DE=11,5 años)	55,2 años (DE=14,7)	0,219
	15,2 dB (DE=13,5 dB)	12,3 dB (DE=6,7 dB)	0,589
Diferencia de DM en CV			
DPAR subjetivo	2 (DE=1)	2,44 (DE=0,8)	0,401
DPAR objetivo (log)	0,60log (DE=0,30log)	0,83log (DE=0,35log)	0,311
DPAR subjetivo ajustado	0,24 (DE=0,18) dB ⁻¹	0,28 (DE=0,21) dB ⁻¹	0,710
DPAR objetivo ajustado	0,11 (DE=0,13) log/dB	0,09 (DE=0,7) log/dB	0,721

Tabla 33.- Posible influencia del consumo de tamsulosina sobre la cuantificación del DPAR.

Puesto que la diferencia de edad entre pacientes consumidores y no consumidores fue importante (aunque debido al pequeño tamaño muestral no se llegó a demostrar significación estadística), se procedió a eliminar los sujetos menores de 55 años con el objetivo de equiparar ambos grupos, sin que tampoco se pudiera demostrar significación estadística. Aunque el tamaño muestral es muy pequeño, pues sólo fue posible reclutar 3

sujetos consumidores que sufrieran pérdida visual asimétrica durante el período estudiado y fueran capaces de realizar un CV fiable, parece que el consumo de tamsulosina no afecta de forma significativa a la medición del DPAR ni subjetiva ni objetivamente.

8 Discusión

8.1 Análisis retrospectivo de las cirugías de catarata

8.1.1 Análisis demográfico de la muestra

Desde el año 2005 se han sucedido numerosas publicaciones, que confirman que el síndrome del iris flácido constituye un problema epidemiológico importante. La mayor parte de los estudios coinciden en que aproximadamente el 3% de los pacientes que se operan de catarata (6% de los varones) consumen tamsulosina. Habitualmente uno de los seis pacientes que conforman el parte quirúrgico en una sesión de cataratas consume tamsulosina, por lo que la impresión subjetiva de los oftalmólogos que atendemos este área de salud, es que probablemente en nuestro medio, estas cifras son superiores.

La mayor parte de la literatura publicada acerca del aumento del número de complicaciones es anglosajona.^{1, 4, 11, 52} Sin embargo todavía no se ha estudiado la prevalencia de consumo de tamsulosina, ni el aumento del número de complicaciones en una población española.

Durante el período de tiempo estudiado algo más de 800 ojos fueron sometidos a cirugía de catarata en el Servicio de Oftalmología del Hospital del Henares, lo cual supone una media de unas 20 cataratas semanales. Existía un ligero predominio del sexo femenino (52% vs 48%) como es esperable, teniendo en cuenta la distribución etaria de la población española (Demografía de España, Wikipedia). Esta población tiene una dispersión importante (edad media 73 años, DE 9,2 años), lo cual traduce la presencia de un número no despreciable de cataratas preseniles.

De los ojos operados, 28 (3,4%) presentaron retinopatía diabética, 69 glaucoma (8,3%) y 62 DMAE (7,5%). Resulta difícil comparar estas prevalencias con las de los estudios epidemiológicos de referencia, pues no se refieren a toda la población general ni a un grupo concreto de edad.^{89, 90}

8.1.2 Comparabilidad de los pacientes consumidores y no consumidores de tamsulosina.

Los dos grupos fueron comparables en todos los parámetros estudiados, excepto en edad y grado de catarata (y por supuesto en distribución por sexos, dado que este fármaco se indica para tratar una patología que afecta exclusivamente al género masculino).

La diferencia de edad es la esperable teniendo en cuenta que este fármaco se indica para tratar una patología asociada al envejecimiento. Sin embargo esta diferencia de edad de algo más de dos años, aunque significativa desde el punto estadístico no es probable que tenga significación práctica y que interfiera con la comparabilidad de ambos grupos. En gran medida el gran nivel alcanzado de significación estadística se debe al importante tamaño muestral (ver Gráfica 1).

En cuanto al grado de catarata nuclear parece que la cirugía de catarata se indica más precozmente en los pacientes consumidores de tamsulosina, probablemente para reducir el riesgo de complicaciones. En ambos grupos la moda del grado de catarata nuclear fue 2. Sin embargo en el grupo de no consumidores de tamsulosina existe también un importante número de pacientes que se operaron con catarata grado 3 (ver Gráfica 2).

Curiosamente entre los no consumidores existe un subgrupo importante de pacientes que se operaron con grado de catarata 0. Estos pacientes como se ha comentado ya en el apartado previo probablemente corresponden a dos subgrupos: pacientes que fueron sometidos a cirugía del segundo ojo por no tolerar la anisometropía generada por la cirugía de catarata del primer ojo y sobre todo pacientes que presentaron cataratas subcapsulares posteriores. Teniendo en cuenta que la catarata subcapsular aparece sobre todo en pacientes jóvenes y que los pacientes consumidores de tamsulosina tienen una edad significativamente superior, resulta fácil interpretar esa diferencia. La mayor parte de los pacientes consumidores se operaron de catarata por presentar una catarata senil y esta forma tiene un predominio claramente nuclear (ver Gráfica 2).

8.1.3 Estudio del color de iris

En lo que al color del iris se refiere hay que destacar dos hallazgos interesantes. En primer lugar, parece existir una relación entre el color del iris y el tiempo de consumo de tamsulosina. Estudiando la subpoblación de pacientes consumidores, los iris hipopigmentados fueron mucho más frecuentes en aquellos pacientes que llevaban más tiempo consumiendo tamsulosina. En el grupo de pacientes que llevan consumiendo el fármaco más de 4 años, 6 pacientes presentaban iris claro y 8 iris oscuro (proporción muy alta de iris hipopigmentados en una población mediterránea). La población estudiada es pequeña, el trabajo no estaba diseñado para determinar esta hipótesis y no se estudió la distribución del color iridiano en los pacientes no consumidores, pero dado que estudios previos han demostrado que el consumo de tamsulosina puede inducir importantes cambios morfológicos en el iris, parece plausible esta hipótesis.^{8,9}

Por otro lado, el adelgazamiento del estroma iridiano ha sido claramente documentado a través de OCT del segmento anterior.^{8,9} Sin embargo es también muy posible que el bloqueo simpático contribuya al cambio de color. Desde que en el año 1919 Calhoun publicara su tesis “*A consideration of the causes of heterochromia irides with special reference to a paralysis of the cervical sympathetic*”, es bien conocido que la inervación adrenérgica resulta fundamental para el mantenimiento y sobre todo para el desarrollo de la pigmentación ocular. El tejido iridiano es el único tejido del organismo cuya pigmentación depende de la actividad simpática. Desde hace más de un siglo está demostrado que la heterocromia de iris (y también quizá de la coroides posterior) forma parte del espectro clínico del síndrome de Horner congénito (y aunque con menos consenso, es posible que también del síndrome de Horner adquirido).^{91,92} Desde el punto de vista molecular, estos cambios se creen debidos a una reducción de la actividad tirosinasa,⁹³⁻⁹⁵ de tal modo que a medida que la melanina se va perdiendo no es sustituida por nueva melanina. Estos resultados sugieren que de algún modo el consumo de tamsulosina al interrumpir la vía simpática podría reducir la actividad tirosinasa, e implicarían la expresión del RA1A en el melanocito. En un

trabajo publicado recientemente por Santaella et al., estos autores demostraban una reducción importante del espesor del músculo dilatador de la pupila. En las fotomicrografías que acompañaban este artículo se apreciaba asimismo una reducción importante del espesor del epitelio pigmentario del iris.⁹ Teniendo en cuenta que ambos tejidos se sitúan muy próximos es posible pensar que se vean afectados de forma conjunta.

Este posible cambio de pigmentación tampoco resulta tan extravagante si tenemos en cuenta que está demostrado que la imipramina (un antidepresivo tricíclico, que actúa elevando los niveles de adrenalina) puede producir hiperpigmentación cutánea.⁹⁶⁻⁹⁸ En 1930 Lowenstein comunicó por primera vez la aparición de depósitos oscuros conjuntivales en pacientes que habían recibido tratamiento tópico con adrenalina. Aunque actualmente no se utiliza la adrenalina para tratar la hipertensión ocular, existen varias publicaciones de los años sesenta y setenta que confirman esta relación causal. Incluso alguno de ellos comunica la aparición no sólo de depósitos adrenocromos conjuntivales, sino también corneales.^{99, 100} Estos depósitos teñían con el colorante Fontana Masson y blanqueaban con permanganato potásico, lo cual confirma que se trataba de una sustancia similar a la melanina. Pero no sólo las propiedades histoquímicas de estos depósitos eran similares a las de la adrenalina, sino que cuando Reinecke et al procedieron a estudiar estos depósitos con microscopía electrónica, demostraron que se trataba de una matriz acelular que contenía gránulos menos densos que la melanina, pero de unas dimensiones y densidad muy similares a las de la premelanina de los melanóforos.¹⁰¹ Incluso fármacos pertenecientes a otros grupos completamente diferentes, como las prostaglandinas, por mecanismos poco claros, han demostrado asimismo capacidad para modificar el color del iris.^{94, 102-105}

Podría argumentarse en contra de esta hipótesis que en el síndrome de Horner los cambios pigmentarios son sutiles. Sin embargo esta situación es superponible sólo en parte. En el caso del síndrome de Horner clásico, la denervación simpática no es completa porque la interrupción de la vía simpática no tiene porqué ser total, y en cualquier caso el tejido iridiano permanece expuesto al menos a la adrenalina y noradrenalina circulante. En el caso de los pacientes expuestos a tamsulosina, la parálisis simpática es completa pues el receptor adrenérgico está bloqueado y ello aísla

al tejido iridiano por completo del efecto de estos neurotransmisores. Es posible que el problema no se deba tan sólo a la supuesta atrofia por desuso,⁹ sino al aislamiento del tejido de los efectos tróficos de estos neurotransmisores, del mismo modo que la lesión del trigémino produce queratitis trófica. Esta teoría podría justificar también porque no se ha comunicado ningún caso de IFIS en pacientes operados de catarata que sufrieran un síndrome de Horner.

Asimismo la importancia de la inervación simpática para el correcto trofismo del epitelio pigmentario podría justificar porque los defectos de transiluminación son tan característicos de las uveítis herpéticas.¹⁰⁶ Estos defectos son casi patognómicos de las uveítis producidas por herpes zóster y herpes simple, y que se sepa, éstas son las únicas uveitis producidas por un agente que llega al tejido iridiano por vía nerviosa. Es preciso recordar que en su tramo final las fibras simpáticas se integran en los nervios ciliares y acompañan por lo tanto a las fibras sensitivas. No resulta por lo tanto descabellado pensar que la inflamación de las fibras sensitivas lesione también las fibras simpáticas. Podría considerarse el defecto de transiluminación una especie de úlcera trófica localizada en la cara posterior del iris y producida por la denervación de un sector de iris.^{106, 107}

Sin embargo esta hipótesis debe ser contemplada con cierta reserva, pues el cambio de color en el síndrome de Horner adquirido es sutil y, sin disponer de un ojo contralateral que sirva de control, puede ser difícil de demostrar. Para poder llevar a cabo esta afirmación de modo más contundente, se debería disponer de la información acerca de la pigmentación iridiana en los no consumidores y ello no es posible, pues esta información no se registra de forma rutinaria en los pacientes que van a ser sometidos a cirugía de catarata. Además es posible que la edad se comporte como factor de confusión (lógicamente los pacientes con tiempos más largos de consumo tienen una mayor edad, y la edad podría asociarse a una pérdida de pigmentación). También es posible que la inervación simpática tenga un efecto trófico sobre el iris, y su pérdida genere un doble efecto (pérdida de espesor y de pigmentación iridiana). Sin embargo, al introducir la variable edad en la ecuación de regresión logística, este término resultaba menos significativo que el tiempo de consumo de tamsulosina. En

resumen esta hipótesis, aunque atractiva y con cierta base fisiopatológica, debería ser abordada con más profundidad en estudios posteriores.

En segundo lugar, se ha encontrado asimismo una correlación clara entre la coloración del iris y el grado de IFIS. Esta correlación no estaba previamente descrita en la literatura. Los pacientes con iris claros presentaron formas de IFIS más severas (ver Gráfica 5). La razón por la que no se había descrito previamente podría ser racial. Las series publicadas que han descrito el síndrome y las complicaciones relacionadas son fundamentalmente anglosajonas (la serie norteamericana inicial de Chang,^{1,52} el artículo de Neff³⁸ y la serie canadiense posterior de Blouin⁴). En estas poblaciones en las que probablemente existe un predominio de iris claros es posible que esta asociación haya pasado inadvertida. Sin embargo hemos observado que cuando los artículos se acompañan de fotos de las complicaciones, casi siempre se trata de iris claros.^{1, 2, 27, 35}

En nuestra muestra el grado de IFIS en los pacientes que consumían o habían consumido tamsulosina fue 2,75 en los pacientes que tenían un iris claro, frente a 1,49 en aquellos que tenían iris oscuro. Esto supone más de un grado superior en los pacientes que presentaban iris claro. Otra lectura posible es la siguiente: si el paciente consume o ha consumido tamsulosina y tiene el iris claro, es casi seguro que presentará un IFIS grado III, y probablemente es recomendable la utilización de retractores de iris desde el principio. Esta correlación fue significativa con $p < 0,0003$. Resulta fácil de entender que al menos dos de los componentes del síndrome (tendencia a la herniación y el bamboleo) presenten correlación importante con el color del iris.

8.1.4 Estudio de la discoria

Durante el estudio de la respuesta de la pupila a los distintos midriáticos, se observó que en algunas ocasiones se producía una dilatación irregular de la pupila (discoria) en respuesta a las gotas de fenilefrina (ver Ilustración 16). Pensamos que puesto que traducía un comportamiento asimétrico por parte del músculo dilatador de la pupila, podría correlacionarse con el grado de IFIS. Sin embargo, el grado de IFIS fue muy similar en los pacientes que habían presentado discoria en respuesta a fenilefrina (1,58) y en los que no habían presentado discoria (1,45), aunque no se demostró significación estadística ($p=0,701$, ver Tabla 14), por lo que probablemente este

hallazgo no tenga valor pronóstico alguno. Puesto que esta desviación se producía casi siempre en sentido inferior, es probable que la aparición de la discoria dependa más de otros factores, como de una mala función de la vía lacrimal. En caso de suceder esto, la presencia de un menisco de lágrima rico en midriático podría favorecer un mayor efecto del fármaco sobre el sector inferior del iris.

8.1.5 Estudio de complicaciones

Las complicaciones fueron mucho más frecuentes en el grupo de pacientes consumidores de tamsulosina (globalmente 11% vs 25%).

Tan sólo dos complicaciones (hernia de iris en el primer día postquirúrgico y membrana ciclítica) fueron más frecuentes en el grupo de pacientes no consumidores. Resulta curioso que la única hernia de iris se haya producido en un paciente no consumidor de tamsulosina. Probablemente este hecho sea atribuible a una tasa de sutura muy superior en el caso de los pacientes consumidores (12,2% vs 4,4%). Si existen dudas el cirujano prefiere suturar la incisión y eso hace esta complicación tan infrecuente. En segundo lugar es fácil entender que la membrana ciclítica no haya aparecido en el grupo consumidor, pues se trata de una complicación propia de pacientes jóvenes, y el grupo consumidor de tamsulosina era mucho más homogéneo en edad y no contenía pacientes jóvenes (ver Tabla 15).

El resto de las complicaciones fueron más frecuentes entre los consumidores del fármaco. Este incremento se produce sobre todo a expensas de las complicaciones menores. Sin embargo, la tasa de rotura de CP en nuestro medio en pacientes consumidores de tamsulosina (4,6%) es muy superior a la publicada por Chang (0,6%).⁵² Esta diferencia tan significativa es probablemente atribuible a factores dependientes del cirujano (Chang es uno de los mejores cirujanos de segmento anterior americanos) y probablemente también del paciente (Chang trabaja en Palo Alto, California, en una de las regiones más ricas de Estados Unidos y es muy probable que opere cataratas de menor grado y pacientes con menor morbilidad asociada que los pertenecientes al área sanitaria del Hospital del Henares). Otro estudio más cercano a nuestra realidad es el publicado por Blouin.⁴ En este trabajo se habla de OR de

complicaciones mayores y menores en su conjunto y los autores comunican una tasa de complicaciones del 49,2% en los pacientes consumidores y 9,7% en los no consumidores. Pero las complicaciones no aparecen desglosadas, no especificándose la frecuencia absoluta de cada una de ellas. Como es habitual, los autores se resisten a dar demasiados detalles acerca de sus complicaciones.

Tan sólo hemos detectado un aumento muy discreto de las complicaciones mayores. Dentro de éstas, la más frecuente ha sido la rotura de cápsula posterior (3% en los no consumidores vs 4,6% en los consumidores), sin que se llegara a alcanzar el nivel de significación estadística. No se ha presentado ningún caso de endoftalmitis postquirúrgica. Creemos que esta baja frecuencia es justificable por no tratarse de un hospital docente, porque las roturas de cápsula posterior fueron en su mayor parte roturas pequeñas durante la aspiración o última fase de la facoemulsificación (tan sólo dos pacientes precisaron ser sometidos a una vitrectomía para reflotar restos cristalinos), y por haber incorporado a nuestra práctica habitual un protocolo para su prevención que incluye la inyección de 1 mg de cefuroxima en CA al finalizar la cirugía. Estudios tanto internacionales,¹⁰⁸⁻¹¹¹ como realizados en poblaciones muy similares a la nuestra,¹¹² ponen de manifiesto la gran eficacia de esta medida en la prevención de la endoftalmitis. De hecho en los casi tres años que llevamos trabajando en este centro, la incidencia de la endoftalmitis endógena (2 casos) ha superado a la de la endoftalmitis postquirúrgica (un único caso de probable endoftalmitis subaguda que se presentó al cabo de dos semanas de la cirugía, no confirmada microbiológicamente que respondió de forma espectacular a la inyección de una dosis de vancomicina en CA). Algo impensable hace apenas unos años. Este episodio de probable endoftalmitis se produjo durante el verano del 2010 y por ello no se incluye en el análisis.

También el porcentaje de pacientes que presentaban edema corneal significativo en el primer día postquirúrgico fue muy superior en los pacientes consumidores (8% vs 19%), a pesar de que el grado de catarata era inferior. Es probable que el mayor grado de edema corneal se deba a la mayor complejidad técnica, a tiempos quirúrgicos más largos y a la tendencia a utilizar técnicas de faco-chop en cámara anterior.

Resulta curioso que en nuestra serie el grado de catarata nuclear se haya correlacionado con el grado de edema corneal en el primer día postquirúrgico, pero no lo haya hecho con la probabilidad de que el paciente sufra una complicación. Probablemente las continuas mejoras tecnológicas hacen que la dureza de la catarata no constituya en este momento un factor pronóstico importante.

Como se ha comentado previamente, este aumento del número de complicaciones, se produce sobre todo a expensas de las complicaciones menores, que fueron cuatro veces más frecuentes en el grupo de pacientes consumidores del fármaco. Probablemente por ello el resultado funcional no es diferente (AV postquirúrgica en los consumidores 0,69; AV postquirúrgica en los no consumidores 0,68) (ver Tabla 19). Dentro de las complicaciones menores, la más frecuente con gran diferencia fue la atrofia iridiana severa, presente en aproximadamente uno de cada diez pacientes consumidores de tamsulosina, que es nueve veces más frecuente en los pacientes expuestos al fármaco. Por ello, alguna publicación llega a considerar esta complicación como casi patognomónica del síndrome.¹⁷ También hemos detectado una incidencia relativamente alta de traumatismo endotelial. Probablemente éste se relacione en gran medida con la transición desde la facoemulsificación a la microincisión, por la mayor dificultad para introducir el terminal de facoemulsificación a través de la incisión principal.

La PIO en el primer día postquirúrgico fue ligeramente más alta en los pacientes consumidores (20,5 mmHg vs 19,9 mmHg), y el pico hipertensivo utilizando ambas definiciones, fue también algo más frecuente en este grupo de pacientes. Sin embargo las diferencias no son importantes (ver Tabla 18). Una pupila pequeña dificulta el lavado del viscoelástico y teóricamente favorecería la aparición de un pico hipertensivo. De todos modos debemos ser cautos en la interpretación de este parámetro porque es la variable en la que mayor número de “missing” hemos detectado y porque si el paciente recibió tratamiento hipotensor profiláctico fue excluido de este análisis. En cualquier caso la diferencia no parece ser muy importante. Probablemente la mejora de los aparatos de facoemulsificación y la conciencia del cirujano que lleva a cabo un lavado más minucioso del viscoelástico en estos pacientes, reduce la probabilidad de que se produzcan estos picos hipertensivos. Nuestros resultados en este aspecto no son muy

diferentes de los publicados por Blouin et al. que refiere una prevalencia de pico hipertensivo del 25%, aunque en este trabajo no se especifica qué definición de pico hipertensivo se utilizó, ni tampoco se compara esta cifra con la de un grupo control.⁴

Probablemente la reducción del número de complicaciones mayores se deba a que el mejor conocimiento del síndrome permite que el cirujano actúe de una forma más prudente, adelantándose en el tiempo y utilizando retractores de iris, anestesia retrobulbar o subtenoniana, o practicando incisiones más anteriores. El simple hecho de haber introducido de forma sistemática la pregunta “¿Toma usted tamsulosina?” en la historia clínica elimina el componente sorpresa y es seguro que mejora el pronóstico del síndrome. De hecho Blouin en su serie afirma que el pronóstico es mejor cuando los retractores de iris se usan de forma precoz.⁴ En la serie inicial retrospectiva publicada por Chang en el 2005, la tasa de rotura capsular fue del 12%.¹ Dos años después una vez identificado el agente etiológico, en un trabajo prospectivo la tasa se había reducido al 0,5%.⁵² En definitiva, un buen conocimiento del síndrome puede reducir el riesgo de que se produzca esta complicación unas veinte veces.⁴⁸ Aunque en ningún estudio hasta el momento se ha llevado a cabo un análisis económico, es seguro que aún en ausencia de complicaciones, la exposición a este fármaco incrementa el coste de la cirugía, al implicar un mayor tiempo quirúrgico, y una mayor utilización de consumibles, como la adrenalina, el azul tripán, los retractores de iris y la sutura corneal. Por todo ello, el tiempo quirúrgico estimado (TQE) debe ser mayor, y cuando se realiza el registro de demanda, debería considerarse la catarata como “complicada” (ICE 366.30) para disponer de un mayor tiempo quirúrgico.

En nuestro servicio aunque hay diferencias interindividuales, el paciente operado de catarata se revisa habitualmente 3 veces (al día siguiente de la cirugía, al cabo de una semana y al cabo de un mes). Tan sólo una de las complicaciones postquirúrgicas se detectó en la revisión de la semana. Se trataba de un paciente que consumía tamsulosina, que había presentado un síndrome de iris flácido y que en la revisión de la semana había luxado uno de los cuatro hápticos de la LIO (Akreos asférica, Bausch & Lomb) a la cámara anterior. Es posible que la detección de esta complicación unas semanas después tampoco hubiera tenido implicaciones pronósticas. Teniendo en cuenta la gran carga asistencial que soportan la mayor parte de los servicios de oftalmología,

simplificar el calendario de revisiones y eliminar esta revisión intermedia, probablemente se traduciría en una reducción de la carga asistencial sin un aumento significativo de los riesgos para el paciente.

8.1.6 Estudio de la necesidad de utilizar ganchos de iris

El consumo de tamsulosina es el factor independiente que más probable hace que sea preciso utilizar retractores de iris. De los once pacientes que precisaron la utilización de este dispositivo, siete tomaban tamsulosina. Ninguno de estos once pacientes consumía otros alfabloqueantes. Sin duda esto confirma que es la tamsulosina el fármaco alfa bloqueante que produce cambios iridianos más severos. Curiosamente de los siete pacientes que tomaban tamsulosina y precisaron el uso de ganchos cinco eran diabéticos, lo cual habla a favor de un efecto, si no sinérgico, sí al menos aditivo entre fármaco y enfermedad. En la bibliografía que hemos revisado, tan sólo Blouin et al han encontrado correlación entre el grado de IFIS y la DM.⁴ Curiosamente el estudio de Neff, el que podríamos considerar el mejor artículo desde el punto de vista metodológico³⁸, pues analiza 899 ojos (una muestra similar a la nuestra) y lleva a cabo una regresión múltiple para detectar posibles factores de riesgo, encuentra relación con la HTA, pero no con la diabetes. Según estos autores en su serie de casi mil ojos no se produjo una sólo rotura de cápsula posterior, lo cual resulta sorprendente.

Desde hace tiempo se sabe que los pacientes diabéticos tienen pupilas más pequeñas. El *Teheran Study* analizó el diámetro pupilar en condiciones fotópicas en más de cuatrocientos sujetos y encontró en los pacientes diabéticos una tendencia a tener pupilas de menor diámetro que en la población general (diámetro 0,34 mm inferior).⁸⁰ Esta reducción del tamaño pupilar inducida por la diabetes, sumada a la reducción inducida por el consumo de tamsulosina complica la exploración del fondo de ojo y hace más probable que determinadas lesiones no sean detectadas y favorece el edema macular en el postoperatorio.

Este efecto aditivo entre diabetes y tamsulosina es de una gran trascendencia, pues en cuatro de estos siete pacientes se recogía en la historia clínica la imposibilidad de explorar adecuadamente el polo posterior por la combinación de la mala midriasis y

la catarata. Dos de los siete pacientes desarrollaron edema macular tras la cirugía de la catarata. En uno de ellos se produjo una rotura de cápsula posterior tras implantar la LIO en el momento de lavar el viscoelástico (ver Ilustración 17). Aunque la lente permaneció estable en el saco capsular, el paciente desarrolló esta complicación al cabo de un mes. El otro paciente presentó un daño iridiano severo con cápsula posterior íntegra durante la cirugía (ver Ilustración 17). Resulta difícil determinar si estos pacientes presentaban edema macular previo o lesiones predisponentes, pues el FO se exploraba con mucha dificultad. Por ello, no es descartable que en caso de haber sido posible una exploración más completa del fondo de ojo, se hubiera detectado el edema macular o las lesiones predisponentes antes de la cirugía de catarata y el edema macular hubiera sido tratado previamente a la cirugía de catarata.

En consecuencia podemos concluir que iniciar tratamiento con tamsulosina está especialmente contraindicado en los pacientes diabéticos por las siguientes razones:

1. Complicará la visualización del fondo de ojo en las exploraciones rutinarias y la realización de determinadas pruebas diagnósticas como la angiografía fluoresceínica.
2. Por el efecto aditivo entre factores de riesgo, aumenta mucho la probabilidad de que en el futuro el paciente precise de la utilización de ganchos de iris.
3. Cualquier complicación en estos pacientes que “ya están al borde del edema macular” puede contribuir al desarrollo de esta complicación en el postoperatorio.

Puesto que ninguno de los once pacientes que precisaron del uso de retractores de iris había consumido previamente un alfa-bloqueante distinto de la tamsulosina, podemos concluir que al menos desde una perspectiva oftalmológica, si el paciente es diabético y fáquico este fármaco debería estar contraindicado.

8.1.7 Estudio de la necesidad de someter al paciente a un segundo procedimiento quirúrgico

Hemos identificado cuatro procedimientos quirúrgicos en el postoperatorio: vitrectomía pars plana para extraer restos cristalinos (2 pacientes), reposición de lente intraocular (3 pacientes), reposición de hernia de iris (1 paciente), inyección de

fármaco anti-VEGF por edema macular (3 pacientes). Se trata de una frecuencia baja (globalmente inferior al 1%), por lo cual se decidió agrupar todos los procedimientos.

El trabajo que ha aportado el mayor grado de evidencia científica en lo que a las implicaciones pronósticas que tiene el consumo de tamsulosina sobre la cirugía de catarata se refiere es el publicado por Bell et al. en JAMA en el año 2009.¹¹ Este estudio de casos controles anidado, recogía un total de 96.128 procedimientos quirúrgicos llevados a cabo en la provincia canadiense de Ontario entre 2002 y 2007. Se analizaba la probabilidad de que el paciente tuviera que ser sometido a un segundo procedimiento quirúrgico en el postoperatorio inmediato (14 días). Contemplaban cuatro procedimientos: vitrectomía, aspiración o inyección vítrea, extracción de LIO luxada o intercambio aire-gas. Por lo tanto, no incluían la inyección de anti-VEGF. Los autores encontraron un OR de 2,33 en los pacientes tratados con tamsulosina frente a los no tratados. Puesto que en aquellos años no se había generalizado la utilización de inyecciones intravítreas para tratar el edema macular, nuestros resultados no son totalmente comparables. Además hay que destacar que tres pacientes precisaron ser sometidos a la recolocación de una LIO. En los tres casos se trataba de pacientes con una CP íntegra que habían luxado parte de la LIO a CA, y por lo tanto en rigor quedarían excluidos del análisis, puesto que no fue preciso extraer la LIO.

En definitiva, incluyendo todos los procedimientos, el OR es de 4 a favor del grupo consumidor, si bien los resultados se invierten si aplicamos de forma estricta los criterios de Bell. En este caso, puesto que tanto la inyección de anti-VEGF como la recolocación de una LIO quedarían excluidas, el número de segundos procedimientos sería “cero” en el grupo consumidor y el consumo de tamsulosina se comportaría como un factor protector. Esta paradoja inexplicable probablemente se deba a que las complicaciones graves que requieren una segunda cirugía son infrecuentes y los resultados son fruto del azar o bien del hecho de que el consumo de tamsulosina dificulta la exploración del fondo de ojo y por ello el edema macular es diagnosticado y tratado en una fase posterior. Si el edema macular o las lesiones predisponentes al edema macular son detectadas antes de la cirugía, el paciente es sometido a cirugía de catarata e inyección de anti-VEGF en el mismo acto quirúrgico o bien a un láser focal previo, previniéndose de este modo la aparición de esta complicación en el

postoperatorio. Puesto que el consumo de tamsulosina se ha relacionado con la aparición de desprendimientos coroideos, tampoco es descartable un efecto directo de la tamsulosina sobre la permeabilidad vascular.^{47, 48}

8.1.8 Utilidad de la interrupción de tamsulosina o su sustitución por alfuzosina

Se pretendió determinar si la sustitución por un fármaco del mismo grupo reducía la severidad del IFIS. Se eligió la alfuzosina por ser el fármaco del grupo que produce menor hipotensión ortostática después de la tamsulosina y haber demostrado en el trabajo de Blouin asociarse a un riesgo 32 veces inferior de IFIS.⁴ Para ello a veinte pacientes se les propuso sustituir la tamsulosina por alfuzosina tras ser sometidos a cirugía de catarata del primer ojo. La mayor parte toleraron bien el cambio, afirmando que su calidad de vida era similar bajo los dos fármacos. Tan sólo dos no toleraron el cambio y volvieron a tomar tamsulosina, y otros dos afirmaron haber sentido una mejoría de sus síntomas urinarios con la alfuzosina. Ello nos hace pensar que en la gran difusión de la tamsulosina se debe, al menos en cierta medida a la presión de la industria farmacéutica.

Tras seis meses de consumo de alfuzosina la intensidad del IFIS se redujo de forma considerable (tamsulosina 2,1; alfuzosina 1,6; ver Tabla 22), aunque no se llegó a alcanzar el grado de significación estadística en el análisis bilateral, probablemente por la gran pérdida de tamaño muestral experimentada por la cohorte ($p=0,052$). Quiere decirse que probablemente el lavado de tamsulosina durante unos meses elimina el componente funcional del síndrome (aunque persista el componente morfológico debido a la atrofia) y ello se traduce en una mejoría del comportamiento del iris durante la cirugía.

De todos modos, este estudio se planteó en diciembre de 2008 cuando todavía no se había descrito la gran eficacia de la inyección intracamerular de un agonista alfa. Varios autores habían propuesto el uso de fenilefrina y adrenalina intracamerular, pero hasta que se publicaron los trabajos de Myers y Perez-Silguero en el año 2009 no quedó claro que ésta era la mejor estrategia para el manejo del síndrome.^{14, 58, 59} Es probable que hoy no tenga sentido llevar a cabo estos cambios en el tratamiento del paciente,

pues es casi seguro que la inyección intracamerular de adrenalina o fenilefrina produce una reducción al menos equiparable de la severidad del síndrome. De hecho a partir de octubre de 2009 hemos incorporado esta medida a nuestro protocolo habitual y dos de los pacientes de esta cohorte han sido excluidos del análisis porque el segundo ojo se operó utilizando adrenalina 1/5.000.

8.1.9 Otros factores locales o sistémicos implicados

Durante este período de tiempo se han identificado un total de once casos de IFIS, en los que el consumo de tamsulosina no parecía estar implicado. Puesto que la interpretación de la aparición de IFIS está sujeta a cierta subjetividad por parte del cirujano y una pobre construcción de las incisiones corneales puede favorecer esta complicación, se seleccionaron tan sólo los casos más claros.

El primero de ellos (caso 1) es atribuible a causas anatómicas, pues la paciente presentaba una cámara anterior muy estrecha. En el segundo (caso 3), el paciente consumía finasteride y negaba haber consumido tamsulosina. Este fármaco se ha relacionado de forma anecdótica con la aparición de IFIS, aunque por tratarse de un antiandrógeno, la asociación no parece muy plausible.³³ Es posible que el paciente hubiera consumido de forma puntual tamsulosina en el pasado y que no fuera capaz de recordarlo. En cualquier caso se trata de un IFIS de bajo grado. Nuestro trabajo implicaba obtener de pacientes mayores información retrospectiva, y hemos quedado sorprendidos del desconocimiento que tienen muchos pacientes de la medicación que consumen. Por ello, es posible que la asociación puntual referida en la literatura con el finasteride no sea real. En caso 9 se atribuyó al consumo de losartan. Este tipo de fármacos, al igual que la HTA se han relacionado de forma dudosa con la aparición de IFIS.³⁸ Sin embargo se trataba de una paciente pluripatológica que había recibido multitud de fármacos y por lo tanto tampoco puede descartarse una interacción como la causa del problema. También es posible que la paciente hubiese consumido doxazosina en el pasado, aunque no identificamos su consumo tras revisar su historia previa en el centro de salud Jaime Vera, ni en el Hospital Universitario de la Princesa.

El caso 10 es probablemente el más interesante. Se trata de una mujer que presentó un síndrome de IFIS claro (IFIS II) durante la cirugía del primer ojo. Había recibido tratamiento con paroxetina y amitriptilina. El efecto terapéutico de los antidepresivos tricíclicos se cree mediado por la inhibición de la recaptación de serotonina y noradrenalina. Sin embargo la amitriptilina parece que tiene además un efecto antagonista sobre los receptores alfa-1 que podría haber justificado el episodio (tomado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>, acceso 20 de Agosto de 2009). Esta misma paciente fue sometida meses después a cirugía de catarata del ojo contralateral, inyectando adrenalina 1/5.000 en cámara al inicio del procedimiento sin que se produjera IFIS en la cirugía de este segundo ojo, lo cual apoya que probablemente se tratara de un IFIS secundario al consumo del mencionado antidepresivo.

El caso 11 resulta asimismo muy interesante. Se trata de una mujer que presentó un episodio de IFIS sectorial postraumático. Durante la introducción de la punta de faco, se golpeó el iris contralateral. A partir de ese momento se apreció una pérdida de midriasis muy marcada y una gran flacidez en ese sector del iris. Está descrita la midriasis y miosis parálitica tras traumatismos contusos. La energía del impacto deja la fibra muscular lisa “aturdida” e inactiva de forma transitoria. Creemos que este mecanismo justifica plenamente la aparición de IFIS en esta situación.

8.2 Encuesta a los urólogos

Este problema implica de forma clara a dos grupos de especialistas: los urólogos que habitualmente prescriben el fármaco y los oftalmólogos que durante la cirugía de catarata y también en menor medida en otros procedimientos quirúrgicos y diagnósticos sufren las consecuencias del consumo del mismo. El grado de conocimiento del síndrome en la comunidad oftalmológica es elevado. Sin embargo entre los urólogos el grado de conocimiento del mismo no es tan alto. Por ello se planteó la realización de una encuesta entre los mismos con la finalidad de determinar su grado de conocimiento del síndrome. Además durante este tiempo con la intención de mejorar el conocimiento que los urólogos tienen de este problema, se llevaron a cabo dos publicaciones en revistas de urología de ámbito nacional (ver apartado 12, Publicaciones).^{26,28}

Desde que Chang y Campbell describieron el síndrome de iris flácido,¹ la asociación del consumo de tamsulosina con la aparición de complicaciones durante la cirugía de catarata ha quedado claramente establecida. Aunque los principales laboratorios que comercializan el fármaco en España (Astellas y Boeringher Ingelheim) y la División de Farmacovigilancia de la AEMPS (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios) enviaron en julio de 2006 una carta conjunta a los urólogos y oftalmólogos, informando de la relación entre el consumo de tamsulosina y el IFIS (ver apéndice 11.4), lo cierto es que a lo largo de estos cinco años, en la “literatura urológica” se ha publicado muy poco en relación a este tema.^{26, 28, 113-115} Se ha publicado una amplia y completa encuesta sobre lo que los oftalmólogos norteamericanos opinan del síndrome¹⁶ y sobre el conocimiento que los médicos de atención primaria del Reino Unido tienen de la relación etiológica entre tamsulosina y síndrome de iris flácido.¹¹⁶ Sin embargo, hasta el momento actual, ningún trabajo ha estudiado el grado de conocimiento que los urólogos tienen del síndrome.

La encuesta se ha llevado a cabo fundamentalmente en centros de la Comunidad de Madrid, pero teniendo en cuenta la homogeneidad de los resultados en los distintos hospitales estudiados y la tendencia a la globalización de la medicina probablemente puedan extrapolarse a la totalidad de nuestro país. Aunque el tamaño muestral no es muy grande, la entrevista personal asegura que se trata de respuestas de alta calidad. En definitiva probablemente hemos obtenido un número limitado (n=74) de respuestas de muy alta calidad.

El grado de conocimiento es similar sin que hayamos sido capaces de encontrar asociación alguna con ninguno de los parámetros estudiados (número de años dedicados a la especialidad, edad, sexo, tamaño de la población, carácter universitario del hospital, práctica privada o pública). Se recogió una mayor tasa de aciertos en los adjuntos que en los residentes (1,72 vs 1,44), sin que llegase a alcanzarse el nivel de significación estadística (p=0,05). Es probable que con un pequeño aumento de tamaño muestral hubiera llegado a alcanzarse dicha significación.

La encuesta incluía un ítem que preguntaba si el profesional se dedicaba a la urología general o estaba interesado de forma especial en la patología prostática.

Curiosamente a pesar de la alta prevalencia de la patología prostática y de haberse llevado a cabo la encuesta en varios hospitales de referencia a nivel nacional, tan sólo uno de los encuestados consideraba estar especializado en patología prostática.

Estos datos demuestran que los urólogos tienen un buen conocimiento teórico del IFIS. Como esperábamos, la tamsulosina es por mucho el fármaco preferido para tratar la HBP (90% de los especialistas la consideran de primera elección). En esta pregunta cuatro de los encuestados señalaron simultáneamente dos opciones (tamsulosina y finasteride). La combinación de ambos fármacos es considerada una buena opción por muchos especialistas, pues al actuar por mecanismos diferentes (la tamsulosina relaja el músculo uretral, el finasteride reduce el volumen prostático) puede conseguirse una acción sinérgica.

La mayor parte de los urólogos sabe que precisamente este fármaco es el que más claramente se ha relacionado con problemas durante la cirugía de catarata, y también son conscientes de que estos problemas derivan del hecho de que el fármaco interfiere con una correcta dilatación pupilar.

La última pregunta fue la más fallada. Más de dos tercios de los urólogos piensan que el síndrome es fácilmente prevenible retirando la tamsulosina días antes de la cirugía y no son conscientes del carácter al menos parcialmente irreversible del síndrome. Probablemente este error se deba a que se hace una especie de paralelismo con lo que sucede con otros fármacos como los anticoagulantes y antiagregantes, y a una nota informativa distribuida en el año 2006 por uno de los principales laboratorios que comercializa el fármaco, en la que se recomendaba la suspensión del fármaco unos días antes de la cirugía (ver apéndice 11.4, Comunicación de Astellas a los especialistas de urología).

En la casilla denominada “comentarios adicionales” hemos recibido algunos comentarios muy curiosos. Uno de los encuestados sugería que puesto que en última instancia lo que produce el síndrome es la atrofia del músculo, el paciente debería realizar una especie de “gimnasia pupilar” (apagando y encendiendo una luz), en los días previos a la intervención, para recuperar la función del músculo y mejorar la

dilatación pupilar el día de la cirugía. Probablemente el autor de este comentario hace algún tipo de analogía con determinadas modalidades de entrenamiento vesical.

En general la respuesta de los especialistas de urología ha sido muy positiva y hemos encontrado gran interés entre ellos por el tema. Por todo ello, creemos que se precisan más publicaciones acerca de este tema en las revistas de urología, y hemos contribuido personalmente a la difusión del conocimiento de este problema en nuestro medio a través de dos publicaciones en las dos principales revistas de urología españolas.^{26, 28} El problema no comienza el día que el paciente se opera de catarata sino años antes cuando el especialista de urología prescribe tamsulosina a un paciente fáquico. Creemos que teniendo en cuenta las dimensiones del problema, la tamsulosina debería reservarse para aquellos pacientes ya operados de cataratas, o por lo menos no debería considerarse la primera opción en el paciente fáquico. Por el contrario, en este tipo de paciente debería pautarse alfuzosina, y sólo si ésta fracasa en el control de los síntomas urinarios, debería sustituirse por tamsulosina. Sería aconsejable la organización de un grupo de trabajo que integrara especialistas de ambas sociedades (Sociedades Españolas de Oftalmología y de Urología) con el objetivo de desarrollar un protocolo conjunto. Existiendo otras alternativas terapéuticas también eficaces, probablemente la tamsulosina debería reservarse para aquellos pacientes ya operados de catarata, o al menos considerarse un fármaco de segundo escalón en los pacientes fáquicos. En caso de que el paciente precisase iniciar tratamiento con tamsulosina, debería ser sometido a una valoración oftalmológica previa.^{26, 117} Además estudios recientes sugieren que el uso de finasteride podría tener un beneficio adicional al reducir un 30% la incidencia de cáncer de próstata.¹¹⁸ Un mejor conocimiento de este problema por los urólogos es probable que redundara a largo plazo en una reducción de la prevalencia y de la severidad de este síndrome y por lo tanto de la morbilidad derivada del mismo. Tan sólo en Estados Unidos la venta de este fármaco supuso un volumen de negocio de aproximadamente un billón de dolares en 2007.¹¹ Podría hipotetizarse que la tamsulosina se sobreprescribe en cierta medida por la presión de la industria farmacéutica. De hecho en la cohorte de pacientes que iniciaban el tratamiento con tamsulosina, casi el 50% decidió abandonar el tratamiento al ser informado de sus posibles efectos perjudiciales. Sin embargo, en contra de lo que se pudiera pensar en un principio, el precio de la tamsulosina y de la alfuzosina en España es similar (unos 18

euros la caja de 30 pastillas), aunque algo superior en el caso de las formulaciones de liberación sostenida (28 euros en las formulaciones Ocas de liberación prolongada).

8.3 Estudio de cambios inducidos en otras estructuras oculares y determinación del mejor colirio para la detección del síndrome

Desde que Chang y Campbell's publicaron el artículo inicial en el año 2005, el interés en el síndrome se ha centrado sobre todo en aspectos etiológicos y quirúrgicos.¹ Hasta ahora ningún artículo ha explorado el posible efecto de estos fármacos sobre otras estructuras oculares que también tienen inervación simpática, si bien recientemente una publicación atribuía un caso de entropion palpebral al efecto relajante de la tamsulosina sobre los retractores oculares.⁵⁰ Sin embargo, lo cierto es que esta comunicación contradice un estudio publicado previamente en el que se hacía un análisis inmunohistoquímico de los receptores expresados en el músculo de Müller (tanto de sujetos afectados de oftalmopatía distiroidea como de sujetos sanos) y se llegaba a la conclusión de que el receptor mayoritariamente expresado en este tejido es el alfa-2.¹¹⁹

Desde los años noventa se sabe que el RA1A es el receptor mayoritario en la próstata humana y en el músculo dilatador del iris, tanto en seres humanos como en conejos.^{4, 6, 7} Sin embargo, el tipo de receptor expresado en el músculo de Müller apenas ha sido investigado. En nuestra población la hendidura palpebral fue muy similar en los pacientes consumidores y no consumidores de tamsulosina. Ello hace pensar que es improbable que el RA1A se exprese en el músculo de Müller, al menos como receptor mayoritario y por lo tanto confirma desde el punto de vista clínico lo afirmado por Esameli-Gutstein et al. desde el punto de vista histológico,¹¹⁹ contradiciendo los resultados de Waqar et al.⁵⁰ Esta distribución heterogénea tampoco resulta sorprendente. De hecho se ha demostrado que el RA1A es el receptor mayoritario en el iris, coroides y retina del conejo, mientras que por el contrario en el músculo ciliar el receptor mayoritario es el RA1B.⁶ En el aparato urinario sucede algo muy similar, y desde hace años está bien establecida la expresión de diferentes subtipos de receptores a distintos niveles del mismo (próstata y uretra RA1A; vejiga urinaria RA1D).

En caso de que se hubiera producido una afectación importante del mencionado músculo sería esperable haber encontrado un grado de ptosis palpebral similar al que encontramos en el síndrome de Horner. En los dos años que lleva funcionando el servicio de oftalmología del Hospital del Henares hemos diagnosticado 3 síndromes de Horner. La asimetría media en la hendidura palpebral fue de 1,7 mm. Evidentemente, teniendo en cuenta el tamaño muestral, nuestro trabajo cuenta con una potencia suficiente para haber detectado una reducción de la hendidura palpebral mucho menor.

De todos modos, dado que el músculo de Müller es responsable de tan sólo un pequeño porcentaje de la elevación palpebral, tampoco es descartable que un aumento de la función de músculo elevador del párpado superior pueda compensar la reducción de la función del músculo de Müller.

En cuanto al diámetro pupilar, fue inferior en los consumidores de tamsulosina en las cuatro situaciones estudiadas, no sólo en respuesta a midriáticos, sino también en estado basal. La diferencia en el diámetro pupilar basal en nuestro trabajo es similar a la encontrada por Santos Prata et al., usando un método diferente (2,06 vs 2,5 mm en su estudio y 2,7 vs 3 mm en nuestra serie).⁸ Aunque los valores absolutos difieren (lo cual es atribuible a las diferentes técnicas utilizadas), la diferencia de diámetro pupilar es similar en ambos grupos.

Desde este punto de vista puede considerarse que el consumo de tamsulosina conduce a una nueva forma de parálisis oculosimpática. Esta nueva variante de síndrome de Horner no puede clasificarse desde el punto de vista tradicional. Como la instauración no es aguda y la afectación es bilateral, no se produce anisocoria, y como el RA1A probablemente no se expresa en el músculo de Müller ni en los retractores, no se produce estrechamiento de la hendidura palpebral.

La reducción del diámetro pupilar es inferior a la que hemos documentado en los casos de síndrome de Horner que tenemos registrados (anisocoria media en condiciones fotópicas: 0,7 mm). Ello sin duda se debe a que en el síndrome de Horner clásico la anisocoria genera a su vez más anisocoria. La reducción de la superficie pupilar

conduce a una reducción de la estimulación de la retina del ojo afecto. Ello pone en marcha un reflejo que trata de activar el músculo dilatador de la pupila ipsilateral y también su músculo yunta (dilatador de la pupila contralateral), conduciendo de este modo a cierta midriasis en el ojo sano que acentúa la anisocoria. Como en el caso del estrabismo la hipoacción de un músculo conduce a la hiperacción compensadora del yunta. Este proceso se detiene cuando el aumento de la estimulación retiniana del ojo sano compensa la reducción de la iluminación del afecto. En el caso del síndrome de Horner, probablemente la anisocoria tiene un doble origen, contrariamente a lo que probablemente sucede en los pacientes expuestos a la tamsulosina.

Como ya se ha comentado en el apartado 8.1.3, se observó una proporción mayor de iris claros en aquellos pacientes que llevaban consumiendo largo tiempo tamsulosina. Podría pensarse que el iris claro se asocia a formas más precoces y severas de HBP, pero esto es poco plausible. Resulta más probable que el consumo de este fármaco pueda modificar el color del iris. Ello implicaría la presencia del RA1A en el melanocito coroideo. La hipocromía de iris constituiría de este modo una manifestación más de este peculiar síndrome de Horner. De hecho la hipocromía de iris ha sido descrita no sólo en síndromes de Horner congénitos, sino también en formas adquiridas de largo tiempo de evolución. Aunque esta hipótesis, lógicamente, debería ser confirmada por un estudio prospectivo posterior en pacientes que inicien este tratamiento.^{91, 92, 92}

8.4 Estudio prospectivo de los cambios inducidos por el inicio y cese del consumo de tamsulosina

8.4.1 Determinación de período ventana

El objetivo de esta tesis es abordar de la forma más global posible cómo el consumo de tamsulosina afecta a la anatomía y la fisiología ocular, y la cronología de estos cambios. Se sabe que el síndrome está descrito desde días después de iniciar el tratamiento con tamsulosina hasta años después de haberlo abandonado. Mediante el estudio de los cambios en la respuesta pupilar a midriáticos (fenilefrina y tropicamida, y la combinación de ambos) se ha pretendido determinar si existe un período ventana para la aparición del síndrome. Conocer ese período ventana resultaría de gran utilidad, pues

permitiría operar al paciente de catarata con una mayor seguridad, después de haber iniciado el tratamiento con tamsulosina pero antes de que aparezcan los cambios funcionales y morfológicos en el iris que conducen a la aparición del síndrome.

Se intentó determinar a qué ritmo se producían los cambios en el diámetro pupilar basal y la respuesta pupilar a distintos midriáticos, siguiendo una cohorte de pacientes (cohorte 1) que iniciaba el tratamiento con tamsulosina por indicación del especialista de urología.

Aún siendo conscientes de la complejidad del síndrome y de que el grado de dilatación pupilar no muestra una correlación perfecta con el síndrome, se ha elegido este parámetro por su simplicidad de cuantificación, y porque es el parámetro que por sí sólo muestra una mejor correlación con la probabilidad de que aparezca el síndrome. En ocasiones puede presentarse el síndrome en pacientes con una dilatación pupilar intermedia, pero está claro que los casos más graves parten de una mala midriasis inicial, y varios autores han demostrado que la midriasis preoperatoria se comporta junto con la pérdida de dilatación tras llevar a cabo la hidrodissección como un excelente predictor de la severidad del síndrome.^{3,21,59} Es un parámetro objetivo, fácilmente cuantificable, y no hay duda de que presenta una buena correlación con el síndrome.

Sin embargo no se han demostrado diferencias significativas, aunque sí cierta tendencia a la reducción del tamaño pupilar en respuesta a fenilefrina (ver Tabla 30). Este resultado refuerza las conclusiones obtenidas al comparar las cohortes de consumidores y no consumidores, en las que el colirio de fenilefrina al 10% demostró ser el midriático con una mayor capacidad para discriminar entre consumidores y no consumidores. Existe otro trabajo de diseño similar en el que se siguió una cohorte de pacientes que iniciaban tratamiento con tamsulosina y otra que iniciaba tratamiento con alfuzosima. Los autores midieron las pupilas utilizando un pupilómetro de Colvard encontrando diferencias significativas en el diámetro pupilar en condiciones mesópicas (6.4 lux) y escotópicas (0.03 lux) en el caso de la tamsulosina y tan sólo en condiciones escotópicas en el caso de la alfuzosina.¹²⁰ Por el contrario, al no disponer del mencionado aparato nuestra pupila basal está medida en condiciones fotópicas utilizando una fotografía y por ello probablemente no hemos sido capaces de demostrar

diferencias. Sin embargo estos autores midieron la respuesta a la combinación de tropicamida y fenilefrina al 2.5%, y no de forma independiente como en el presente trabajo.

Los resultados de este análisis se han visto muy afectados por una reducción muy importante del tamaño de la cohorte. Al ser informados de los “riesgos oculares” que implicaba el consumo de tamsulosina cinco de los doce pacientes que integraban inicialmente la cohorte consideraron que los beneficios sintomáticos del consumo de este fármaco no compensaban dichos riesgos y decidieron abandonar el tratamiento. Probablemente ésta sea la información más importante obtenida del estudio de esta cohorte. Una proporción significativa de los pacientes entiende que la mejora de calidad de vida derivada del consumo de tamsulosina no compensa los riesgos oftalmológicos que se derivan del consumo de la misma. Aunque es difícil (casi imposible) contrapesar los riesgos oftalmológicos con los beneficios urológicos, sin duda este hecho debe hacernos reflexionar.

8.4.2 Reversibilidad del síndrome

Del mismo modo, se intentó averiguar si estos cambios son reversibles, y en caso de serlo, cuánto tiempo persisten. Para ello, se ha revisado periódicamente a una segunda cohorte (cohorte 2) de pacientes que habían abandonado el tratamiento tras ser operados de RTU.

En el caso de la cohorte que abandonó el consumo de tamsulosina tras ser sometida a RTU, no se han conseguido demostrar diferencias significativas en el grado de respuesta a los distintos midriáticos, ni tan siquiera una tendencia, lo cual hace pensar que los cambios morfológicos son en gran medida irreversibles (ver Tabla 31).

Sin embargo suspender la tamsulosina un tiempo antes de la cirugía parece que reduce la intensidad del síndrome. Es probable que en la fisiopatología del síndrome existan dos componentes: uno morfológico y otro farmacológico.

8.4.3 ¿Puede considerarse que el consumo de tamsulosina induce una nueva forma de síndrome de Horner?

No hay duda de que el consumo de este fármaco produce una interrupción en la porción más terminal del sistema simpático ocular, y que cierto grado de miosis y es posible que también de hipocromía de iris está presente en los consumidores de tamsulosina. Por ello creemos que podría considerarse que el consumo de este fármaco induce una nueva forma de síndrome de Horner. En esta particular forma de síndrome de Horner receptorial, inducido farmacológicamente, la presencia de un antagonista adrenérgico y no la ausencia de noradrenalina es la responsable del bloqueo simpático. Puesto que los receptores adrenérgicos están ocupados por la tamsulosina no se produce hipersensibilidad por denervación y la respuesta a la fenilefrina es más pobre de lo esperable. Además, es probable que la atrofia del músculo dilatador contribuya también en cierta medida a esta falta de respuesta a los colirios adrenérgicos. De hecho hemos comprobado en dos pacientes consumidores de tamsulosina una ausencia total de respuesta a los colirios de apraclonidina y cocaína.

Por ello creemos que al esquema tradicional que clasifica el síndrome de Horner en tres categorías en función de que se afecte la primera, segunda o tercera motoneurona debería añadirse una cuarta categoría. Esta categoría podría denominarse síndrome de Horner de fibra muscular lisa o síndrome de Horner receptorial, por situarse el bloqueo simpático precisamente en la parte más distal de la vía. En la *Tabla 34* se resumen las principales características de estas cuatro categorías de síndrome de Horner.

	ETIOLOGÍA MÁS TÍPICA	CLÍNICA				TESTS DIAGNÓSTICOS		
		Lateralidad	Anhidrosis	Ptosis	Miosis	Cocaína	Apraclonidina	Hidroxi- anfetamina
1 Motoneurona	Ictus Siringomielia	Unilateral	Sí	Sí	Sí	+	+	+
2 Motoneurona	Tumor Pancoast	Unilateral	Sí	Sí	Sí	+	+	+
3 Motoneurona (antes de bifurcación carotídea)	Aneurisma carotídeo	Unilateral	Sí	Sí	Sí	+	+	-
3 Motoneurona (después de bifurcación carotídea)	Aneurisma carotídeo	Unilateral	No	Sí	Sí	+	+	-
Receptor alfa-1A (fibra muscular lisa)	Tamsulosina	Bilateral	No	No	Sí	-	-	- (presumiblemente)

Tabla 34. -Clasificación del síndrome de Horner, incluyendo la forma receptorial.

8.4.4 Utilidad de la fenilefrina 10% en la detección del consumo de tamsulosina y la predicción del síndrome

Hasta el momento, se sabe que el síndrome no aparece en todos los pacientes que consumen tamsulosina y se operan de cataratas. Sin embargo, no se dispone de ningún test que permita predecir la aparición del síndrome. Parece que en los últimos años el número de complicaciones derivadas del síndrome de iris flácido se ha reducido de forma considerable gracias a un mejor conocimiento del mismo. De hecho Chang en su serie retrospectiva inicial publicada en 2005 describe una tasa de rotura capsular y vitreorragia de 12,5% (2/16), y tan sólo dos años después, en el estudio prospectivo dirigido por el mismo autor esta cifra se había reducido más de veinte veces 0,6% (1/167).^{1, 52} Por ello, el disponer de un test farmacológico que hiciera posible determinar la probabilidad de que aparezca el síndrome resultaría de gran utilidad, pues permitiría al cirujano planificar la cirugía y prepararse para la posible aparición del IFIS. Por lo tanto, en este estudio se ha pretendido determinar qué colirio tiene un mayor valor predictivo positivo (VPP) para detectar el consumo de tamsulosina, y cuál de ellos se correlaciona mejor con la severidad del síndrome.

Como resulta esperable teniendo en cuenta la fisiopatología del síndrome, el colirio de fenilefrina demostró ser el mejor en términos de sensibilidad y especificidad. Las diferencias entre consumidores y no consumidores en respuesta a tropicamida y tropicamida y fenilefrina fueron más pequeñas.

Puesto que los pacientes mayores en muchas ocasiones tienen dificultad para recordar el nombre de los fármacos que consumen, y utilizando tropicamida puede conseguirse una buena midriasis, el síndrome en muchas ocasiones no es detectado hasta el momento en el que el paciente está siendo operado.

El uso de fenilefrina puede por lo tanto resultar útil para detectar el consumo de tamsulosina. Un punto de corte de 4 mm (4,25 mm), ofrece unos valores aceptables de sensibilidad y especificidad. Durante nuestro estudio, ningún paciente presentó efectos cardiovasculares adversos en relación con la administración de fenilefrina. No está claro qué receptor se expresa de forma mayoritaria en las arterias coronarias. En caso de

tratarse del RA1A el paciente estaría en cierta medida protegido de estos efectos adversos.

Puesto que la eliminación del “factor sorpresa” reduce de forma significativa la aparición de complicaciones, sería muy útil desarrollar un test para predecir la aparición del síndrome. Sin embargo en la práctica clínica la sensibilidad y la especificidad tienen un valor muy limitado, resultando más útiles los valores predictivos. Como los valores predictivos se ven afectados por la prevalencia, en condiciones reales la validez de este test se ve muy reducida.

Hemos estimado en nuestro medio una prevalencia de consumo de tamsulosina del 9% en los pacientes varones que se operan de catarata. Considerando esta prevalencia el valor predictivo positivo (VPP) del colirio de tamsulosina sería 0,07. Lógicamente un VPP tan bajo hace este test aplicado de forma independiente completamente inútil.

Por ello se decidió probar otras concentraciones diferentes del colirio. Se esperaba a priori que reduciendo la concentración se obtuviera una mayor capacidad de discriminación. Sin embargo no fue así. La fenilefrina 2,5% demostró tener una menor capacidad de predicción. Probablemente esta menor capacidad de predicción se debe en gran medida a las limitaciones de la técnica (cuanto más pequeña es la pupila, más difícil es cuantificarla).

En todo caso este enfoque farmacológico puro, resulta claramente insuficiente, es posible que encadenando este test fisiológico con otro morfológico (determinación del grosor iridiano), pudieran conseguirse mejores valores de S y E y por lo tanto un mejor VPP.

En cualquier caso, estaríamos detectando tan sólo la exposición al fármaco y no el síndrome en sí. A priori habíamos planteado que posiblemente la respuesta pupilar a la fenilefrina se pudiera comportar como un predictor del síndrome y mostrar cierta correlación con su severidad. Basábamos esta hipótesis en dos argumentos. En primer lugar la respuesta a fenilefrina mide la función del músculo dilatador, y es precisamente la atonía de este músculo lo que produce el síndrome, por lo que cabría esperar cierta

correlación y en segundo lugar el colirio de fenilefrina había sido el colirio que mostraba unos mejores valores de especificidad y sensibilidad a la hora de predecir el consumo de tamsulosina.

Por ello en una fase posterior decidimos estudiar la correlación del grado de IFIS con los diámetros pupilares en respuesta a distintos midriáticos, en aquellos pacientes que cuyos diámetros pupilares habíamos estudiado y que casualmente se operaron de catarata durante el período de tiempo estudiado. Los resultados obtenidos fueron decepcionantes, porque la respuesta a fenilefrina no mostró correlación con la severidad del síndrome ($p=0,853$), lo cual nos hace pensar que es un parámetro inútil, y que no se trata de un problema de tamaño muestral. En definitiva la respuesta a fenilefrina tiene cierta capacidad para detectar el consumo de tamsulosina, pero nula capacidad para predecir con que intensidad se presentará el síndrome. Puesto que el síndrome se debe a la flacidez iridiana es muy probable que los parámetros estructurales (grosor del iris) muestren una mejor correlación con el síndrome que los funcionales.

8.4.5 Estudio de la posible influencia del bloqueo alfa sistémico sobre la PIO

Los agonistas alfa-2 se emplean desde hace tiempo en el tratamiento del glaucoma y de la hipertensión ocular. En España se encuentran comercializados la apraclonidina (Iopimax®, Alcon Cusi), la clonidina (Isoglaucón®, Alcon Cusi), la brimonidina (Alphagan®, Allergan), la dipivefrina (Diopine®, Allergan). Los primeros son agonistas selectivos de los receptores alfa-2, en tanto que el último es un profármaco de la adrenalina.

Puesto que el efecto hipotensor de estos fármacos está mediado por su efecto alfa-2, es muy improbable que el consumo por vía sistémica de un antagonista de los receptores alfa-1 produzca cambios tensionales importantes en el ojo. En cualquier caso, no es descartable que de un modo indirecto a través de su efecto sobre el diámetro pupilar o sobre la morfología del iris los fármacos bloqueantes de los RA1A puedan modificar la PIO.

Comparar la PIO en el grupo de consumidores y no consumidores de tamsulosina no se consideró viable, pues habría sido necesario ajustar por otras muchas variables que es seguro tienen un peso mucho mayor que la propia tamsulosina sobre la PIO. Por

ello decidimos seguir la evolución de la PIO en aquellos pacientes que iniciaron o cesaron el consumo de tamsulosina.

En la cohorte de pacientes que iniciaron el tratamiento se produjo un abandono masivo y una pérdida muy importante de tamaño muestral, como ya se ha comentado. La PIO previa al inicio del consumo de tamsulosina fue 13,4 mmHg, y la PIO tras seis meses de consumo de tamsulosina fue 14,2 mmHg. Esta diferencia de algo menos de 1 mmHg no es significativa ($p=0,182$, T test, muestras pareadas, análisis bilateral, ver Tabla 32).

En el caso de la cohorte de pacientes que cesaban el tratamiento las pérdidas fueron mucho menores. La cohorte contaba con un total de 14 pacientes. Uno de ellos rechazó participar en el estudio, otro no suspendió el tratamiento con tamsulosina porque finalmente no se operó de RTU. Los doce restantes pacientes permanecieron en el estudio. En uno de ellos sólo figura la PIO de uno de los ojos, pues la presencia de un pterigion impedía que el tonómetro de aire registrara la PIO. En definitiva, la cohorte estaba compuesta por un total de 23 ojos pertenecientes a doce pacientes. La PIO previa bajo el efecto de la tamsulosina (antes de ser sometido el paciente a RTU) fue 16,4 mmHg y la PIO tras ser el paciente sometido a RTU y cesar el consumo fue 16,2 mmHg. Esta diferencia evidentemente no fue estadísticamente significativa ($p=0,666$, T test, muestras pareadas, análisis bilateral, ver Tabla 32).

El análisis de la evolución de la PIO en estas dos cohortes nos permite concluir que es improbable que el consumo de tamsulosina induzca cambios significativos en la PIO.

8.5 Determinación del posible efecto del consumo de tamsulosina sobre la medición del DPAR

El DPAR es uno de los tests diagnósticos más importantes en la práctica oftalmológica. Sin embargo es bien sabido que la edad influye de forma importante en la cuantificación subjetiva del DPAR. En pacientes mayores con una pupila poco reactiva es frecuente infraestimar el defecto, mientras que en pacientes jóvenes con una respuesta pupilar “potente” es fácil sobreestimarlos.

El diámetro pupilar depende sobre todo de la acción del músculo esfínter de la pupila. En el diámetro pupilar basal tiene un mayor peso el tono parasimpático que el tono simpático y por ello los fármacos anticolinérgicos son midriáticos mucho más potentes que los fármacos simpaticomiméticos. Sin embargo la acción del músculo dilatador de la pupila es importante durante los primeros segundos (por ello la anisocoria es máxima en el síndrome de Horner tres o cuatro segundos después de apagar la luz). Este músculo es “el motor de arranque” del proceso. Por lo tanto era esperable que el bloqueo de la vía simpática condujera a una infraestimación del DPAR, al menos cuando éste se determinara subjetivamente.

En este estudio los resultados se han visto muy limitados por el escaso tamaño muestral. Durante el período de tiempo de un año sólo hemos identificado cuatro sujetos con pérdida visual asimétrica, atribuible a patología de la retina o el nervio óptico que consumieran tamsulosina. Uno de ellos tuvo que ser eliminado, pues no era capaz de realizar un campo visual fiable. De los tres casos que se incluyeron finalmente, dos de ellos presentaban una NOIA y el tercero una OACR. En el caso de los controles ha sido posible obtener un mayor número de sujetos y también un espectro más amplio de diagnósticos.

Los sujetos consumidores de tamsulosina presentaron grados inferiores de DPAR tanto objetivos (0,6 ulog vs 0,83 ulog) como subjetivos (2 vs 2,4), a pesar de presentar pérdidas de campo visual más severas (diferencia de DM entre OD y OI 15,2 dB vs 12,3 dB). Cuando el DPAR cuantificado subjetivamente se ajustó por la severidad de la pérdida visual, se pudo observar que este ratio era menor en los consumidores que en los no consumidores (0,24 vs 0,28; $p=0,710$). Sin embargo, puesto que el grupo consumidor estaba integrado por sujetos de una mayor edad, y la edad es una potencial variable de confusión, se procedió a eliminar los sujetos más jóvenes con el fin de equilibrar ambos grupos. Tras realizar este ajuste la diferencia se recortó (0,24 vs 0,26; $p=0,867$), lo cual habla a favor de que la edad se esté comportando como factor de confusión. En cualquier caso dado el pequeño tamaño muestral (sólo tres sujetos integran el grupo consumidor de tamsulosina), no se llegó a demostrar significación en ninguna de las variables estudiadas. Sería interesante ampliar el estudio con nuevos

casos para intentar alcanzar niveles de significación estadística, sin embargo en la práctica es muy difícil encontrar sujetos que cumplan simultáneamente las tres condiciones: presentar patología asimétrica, consumir tamsulosina, y ser capaces de realizar un campo visual fiable.

9 Conclusiones

- 1) El consumo de tamsulosina en nuestro medio se asocia a un aumento importante de “complicaciones menores” durante la cirugía de catarata. Por ello este fármaco no modifica de forma importante el pronóstico “funcional” de la cirugía. La complicación más frecuente fue la atrofia iridiana en el área adyacente a la incisión principal.
- 2) Existe un efecto aditivo entre el consumo de tamsulosina y la diabetes mellitus, por lo que este fármaco está especialmente contraindicado en pacientes diabéticos.
- 3) Los urólogos españoles tienen un buen conocimiento de la fisiopatología del síndrome, si bien la mayor parte de ellos desconocen el carácter al menos en parte no reversible de los cambios oculares inducidos por el consumo de tamsulosina.
- 4) El colirio midriático más útil para detectar el consumo de tamsulosina es el colirio de fenilefrina al 10%. “El test de la fenilefrina” presenta unos valores aceptables de sensibilidad y especificidad. Sin embargo el bajo valor predictivo positivo limita su aplicabilidad en la práctica clínica.
- 5) Cuando el paciente recibe información adecuada sobre los riesgos oculares que implica el consumo de tamsulosina a medio plazo, en muchos casos prefiere interrumpir el tratamiento.
- 6) La sustitución durante seis meses de tamsulosina por alfuzosina, parece asociarse a una reducción de la severidad de síndrome de iris flácido.
- 7) El consumo de tamsulosina reduce el diámetro pupilar en reposo en condiciones fotópicas, aunque no modifica la hendidura palpebral. Es improbable que el receptor alfa-1A se exprese en el músculo de Müller.
- 8) El consumo crónico de tamsulosina podría modificar el color del iris.

- 9) Podría considerarse el cuadro clínico inducido por el consumo de tamsulosina como una nueva forma de parálisis oculosimpática farmacológicamente inducida en la que se afectan de forma selectiva las estructuras del segmento anterior del ojo.
- 10) El consumo de tamsulosina no influye significativamente sobre la cuantificación del defecto pupilar aferente relativo.

10 Resumen en inglés

Intraoperative floppy-iris syndrome. Study of ocular changes induced by tamsulosin.

10.1 Introduction

In the last years, cataract surgery has evolved to become one of the safest surgeries. However in 2005 intraoperative floppy iris syndrome (IFIS) was described. In the initial paper, Chang and Campbell. coined the term, described the syndrome and identified the etiology. The offender was tamsulosin, a first line drug used by the urologists in the treatment of benign prostate hypertrophy.

This syndrome has been related to an increased rate of adverse events during cataract surgery. Over the last five years, at least two hundred papers have clarified etiological and surgical aspects of this syndrome. However the accurate definition that Chang made of the syndrome has not been modified and tamsulosin continues to be the most usually involved agent. The reason of this strong association can be easily explained from a molecular point of view: tamsulosin blocks specifically the alpha-1A receptor (A1AR) and this receptor is highly expressed on iris tissue.

This paper changed everyday practice of cataract surgeons. Since then, the question “Do you take any pill for the prostate?”, has become an essential question. Being aware of that information allows the ophthalmologist to inform the patient about the special risks involved on this procedure, and to prepare it in order to avoid being ambushed by pupil behaviour.

However despite this brilliant description, some aspects of the syndrome remained unknown. It was very difficult to understand why the syndrome could appear years after the patient had ceased tamsulosin intake. IFIS wasn't a typical pharmacological side effect. Tamsulosin was supposed to induce some kind of morphological changes in iris tissue. This theory was confirmed on May 2009, when Prata et al., using optic coherence tomography (OCT) demonstrated a significant reduction on iris thickness in

patients treated with tamsulosin. Some months later Santaella et al. described similar changes on cadaver eyes.

Until May 2009 the syndrome remained limited to ophthalmologic journals. However during that month the syndrome came out of the ophthalmologic literature and took over the editorial of JAMA (Journal of American Medical Association). This number of JAMA also published an interesting paper in which the authors studied 96128 cataract procedures carried out in Canada and demonstrated that tamsulosine intake doubled the risk (OR 2.33) of major complications during cataract surgery.

Nevertheless after five years and more than two hundred papers, many aspects of the syndrome remain unclarified. The impact of this drug in some physiological tests like pupilar afferent defect that are very important in everyday practice hasn't been studied. We don't know if there is a window period after the patient starts tamsulosin intake or how much time iris dilator muscle needs to recover its initial function after tamsulosin is stopped. The impact of tamsulosin in some diseases like pigmentary glaucoma or angle closure glaucoma in which iris bulging plays an important role hasn't been studied and nothing has been published about the possible effect of tamsulosin on intraocular pressure.

Most part of the studies had been carried out in Anglo-Saxon populations, so the real size of this problem in our patients has not been established. We also know that the urologists are an important part of the problem and obviously should also be part of the solution. However the degree of awareness about this problem has been studied in general practitioners, but not among urologists, and in urology journals little attention has been paid to this syndrome. All these questions and some other aspects are the aim of this doctoral thesis.

10.2 Purpose

Main:

1. Quantify the extent of the problem in the sanitary area of Hospital del Henares.

Secondary:

- 1. Determine the degree of knowledge that urologists have of this syndrome.**
- 2. Establish which mydriatic drug has better sensibility and specificity in the prediction of the syndrome.**
- 3. Identify the potential influence of other local or systemic factors.**
- 4. Evaluate the possible implication of other sympathetic innervated tissues.**
- 5. Determine the existence of a window period.**
- 6. Determine the possible reversibility of this condition.**
- 7. Determine the possible effect of tamsulosin intake on the quantification of RAPD.**

10.3 Methods

This thesis is composed of five different studies which try to answer some of the previous questions:

First study: retrospective analysis of all the cataract procedures performed during one year in Hospital del Henares

From March 2, 2009 to February 31, 2010, 831 cataracts were operated by the staff of the Ophthalmology Department of Hospital del Henares (Coslada, Madrid, Spain). This hospital is a secondary referral centre and it works as an outpatient clinic, attending ophthalmic pathology from an area of 190000 habitants. Our department attends approximately 11000 new patients every year.

In this work, consumers and non consumers of tamsulosin are compared. Main outcome measures were visual acuity (VA), grade of nuclear cataract, iris colour, complication rate, grade of corneal edema on the first postsurgical examination, intraocular pressure on the first postsurgical examination, use of iris retractors, use of suture, and the need to perform a second procedure. The aim of this study is to determine the impact of tamsulosin on cataract surgery on a Spanish population. Also unexplained cases of IFIS in non alpha-blockers consumers were studied.

In some patients who were tamsulosin consumers and had developed IFIS during the first eye cataract surgery, tamsulosin was stopped and replaced by alfuzosin six months before the patient was submitted to surgery of the second the eye. The utility of this action was also evaluated.

Second study: survey designed to assess the degree of knowledge of intraoperative-floppy iris syndrome among Spanish urologists

A two-page survey consisting of twelve questions was distributed among the urologists of several Spanish hospitals, mainly located in Comunidad Autónoma de

Madrid. The survey was composed of eight demographic items and four multiple choice questions. Seventy-four urologists from seven Spanish hospitals were interviewed.

Third study: transversal study of the changes induced by tamsulosin in palpebral fissure and of the best drop test to detect tamsulosin intake

The aim of this work was to determine the effect of tamsulosin on the pupil response to different mydriatics, in order to develop a drop test that may help to identify tamsulosin consumers and to measure the risk of IFIS. The possible effect of tamsulosin on Müller muscle was also studied.

Two groups of male patients (consumers and non consumers) with at least one phakic eye were compared in this study. Patients were recruited from January 2009 to May 2009. To be included, the patient should be male, over 60 year-old and should have at least one phakic eye. Neuro-ophtalmological, palpebral and iridal pathology were considered exclusion criteria. Glaucoma wasn't considered exclusion criteria unless pseudoexfoliation was present.

Main outcome measures were: basal pupil, phenylefrine pupil, tropicamide pupil, pupil diameter in response to both mydriatics and palpebral fissure.

Pupil diameter and palpebral fissure were measured using photographs of the upper part of the face, including both eyes. A Nikon D40X camera with an AF Nikkor 18-55 mm lens, in the 55 mm position was used. Pictures were taken at 33 cm of the facial plane. Image size was 1936x1296 pixels, JPG format. A ruler was placed beside each eye to provide more precise measurements of the palpebral fissure. A pupilometer was placed beside each pupil to measure it.

Fourth study: prospective study to determine the chronology of the changes on pupil response and the effect of the drug on intraocular pressure

Two cohorts were followed, in order to determine the rate of the pupillary changes induced by tamsulosin intake and the possible effect of this drug on intraocular pressure (IOP). Both cohorts were closely followed, at intervals of one, three and six months.

Cohort 1: patients who started tamsulosin intake during the months of February and March 2009, referred by the urologists following a established protocol.

Cohort 2: patients who were submitted to transurethral prostatectomy and stopped tamsulosin intake during the months of February and March 2009.

Main outcome measures were the same than on the third study (basal pupil, phenylefrine pupil, tropicamide pupil, pupil diameter in response to both mydriatics, and palpebral fissure), and also intraocular pressure was registered. Changes in pupil size and IOP were registered in both groups.

Fifth study: prospective study to determine the impact of tamsulosine intake in the RAPD

Patients from the Neuro-ophthalmology division who suffered asymmetric visual loss due to anterior visual pathway pathology from January 2009 to August 2010 were included in this study. Patients were submitted to visual field, subjective measure of relative afferent pupillary defect (RAPD) (1 to 4) and objective quantification of RAPD using neutral density filters. In order to adjust RAPD measure by the degree of visual loss, the result obtained from the quantification of RAPD was divided by the absolute value of the subtraction of medium deviation of right minus left visual field.

$$\text{Adjusted_Subjective_RAPD} = \frac{\text{SubjectiveRAPD}}{\text{Abs}[MD_{RE} - MD_{LE}]}$$

$$\text{Adjusted_Objective_RAPD} = \frac{\text{ObjectiveRAPD}}{\text{Abs}[MD_{RE} - MD_{LE}]}$$

All the studied patients were examined and/or operated in Hospital del Henares (Coslada, Madrid, Spain). All of them were informed of the aim of the study. The third and fourth study were also approved by the Ethics Committee of Hospital de la Princesa. The information was stored in an Excel database and finally transferred to SPSS 15.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL) for statistical analysis.

10.4 Results

First study: retrospective analysis of all the cataract procedures conducted during one year in Hospital del Henares

A total of 831 cataracts from 676 patients were operated between March 2, 2009 and February 28, 2010. Of these 831 eyes, 48% proceeded from male patients. Mean age was 73 years (SD 9.2 years). Mean grade of nuclear cataract using LOCS III classification was 2.8.

Two patients were excluded of the analysis because they were submitted to extracapsular surgery. The sample was divided in two groups (consumers: 87 patients and non consumers: 742 patients). Both groups were very similar in most of the studied parameters. The grade of nuclear cataract was slightly higher in the non consumer group (3 vs 2.7; $p=0.076$). The proportion of patients suffering from diabetes ($p=0.908$), diabetic retinopathy ($p=0.967$), ocular hypertension or glaucoma ($p=0.606$), and age related macular degeneration ($p=0.256$) was very similar in both groups.

In tamsulosin group an important association was detected between the number of years of tamsulosin intake and iris colour. Light irises were more common in those patients who had a long history of tamsulosin intake. During the last year, 45 tamsulosin consumers participated in the transversal and prospective study. Therefore it was possible to identify iris colour through these pictures. The mean time of tamsulosin intake was 7 years (SD 3.1 years) among the patients with fair iris and 2.7 years (SD 2.6 years) among those with dark iris. This difference of 4.3 years, was significant ($p=0.0003$). Logistic regression was used to develop an equation to predict iris colour and to discard that age was acting as a confounding variable. This equation can predict iris colour in an accurate fashion (area under ROC curve 0.88).

$$Iriscolour = \frac{1}{1 + e^{-28.51 - 0.32 \times age - 0.42 \times consumetime}}$$

The complication rate during cataract surgery was higher among tamsulosin consumers (25% vs 11%). The percentage of patients with significant corneal edema on the first day examination was also higher among the tamsulosin consumers (19% vs 8%, $p=0.017$). When complications are broken down into major and minor complications, it becomes clear that minor complications are responsible for this difference. Minor complications were four times more common among tamsulosin consumers (7% vs 23%, $p=0.001$). This distribution easily explains why functional results are similar in both groups (postsurgical visual acuity (VA) in consumers 0.69; postsurgical VA in non consumers 0.68), although tamsulosin consumers had slightly better presurgical VA than non consumers. Intraocular pressure on the first postsurgical day was similar in both groups (20.5 mmHg vs 19.9 mmHg, $p=0.531$).

Iris retractors were used in 8% of tamsulosin consumers and 0.5% of non consumers ($p=0.012$). The other variable related to iris hooks use was diabetes mellitus. The OR of tamsulosin consume and diabetes mellitus were respectively 16.4 and 4.7. When both risk factors were present together OR was 32.9. The rate of suture use was also higher among tamsulosin consumers (12.2% tamsulosin consumers; 4.36% non consumers, $p=0.02$).

The need of a second procedure during the immediate postoperative period (first two months) was also studied in order to compare our results with Bell et al. results. In tamsulosin group three patients (3.45%) needed a second surgery (two patients were submitted to anti-VEGF intravitreal injection, and one patient to intraocular lens (IOL) relocation). In the non consumer group six patients (0.81%) were submitted to a second procedure (two patients were submitted to vitrectomy to clean up lens fragments, one patient to anti-VEGF injection, two patients to IOL relocation and one patient suffered a postsurgical iris herniation and required iris reposition). Considering all the procedures together, the need of a second surgery was 4.4 times higher in tamsulosin consumers ($p=0.024$).

In ten patients cataract surgery was performed in the first eye under the effect of tamsulosin. Afterwards, tamsulosin was stopped and replaced by alfuzosin. Some

months later the second eye was operated. The average delay between both surgeries was six months. In these patients we observed a reduction in the severity of IFIS: first eye (tamsulosin): 2.1 vs second eye (alfuzosin): 1.6 ($p=0.052$). Statistical significance wasn't achieved probably due to multiple losses from follow-up that led to an important reduction in sample size.

In this series we have also identified some cases of IFIS in patients who had not consumed tamsulosin or other alpha-agonists for BPH. The pharmacological treatment of these patients was investigated in order to identify the responsible drug. As the identification of the syndrome is subject to a high degree of subjectivity, only the most clear cases had been selected.

Case 1: the presence of IFIS could be explained from an anatomic point of view, as the patient presented a very shallow anterior chamber.

Case 3: this patient was a man on treatment with finasteride. Finasteride is an antiandrogen drug that has been occasionally related to IFIS.

Case 9: this patient was a woman in treatment with losartan. The association between losartan and IFIS has not been established in the literature.

Case 10: this woman was on treatment with paroxetine and amitriptyline. Amitriptyline has an antagonist action over alpha-1 adrenergic receptor. Some months after, this patient was submitted to cataract surgery of the second eye using intrachameral epinephrine 1/5000 and no IFIS behaviour was observed. These circumstances suggest that she had really suffered IFIS during the first procedure, and that amitriptyline was the responsible drug.

Case 11: this woman suffered a remarkable episode of posttraumatic sectorial IFIS. During the introduction of the phaco terminal, the phaco tip accidentally hit the iris. Immediately, iris floppiness in the traumatized sector and loss of mydriasis was observed.

Second study: survey designed to assess the degree of knowledge of intraoperative-floppy iris syndrome among Spanish urologists

This study was designed to determine the degree of knowledge of IFIS among urologists. Seventy-four urologists from seven Spanish hospitals were interviewed. Only 20% of the interviewed specialists were women. The mean professional experience was 13.5 years (SD 9.6 years). No statistical difference was found between males and females (males: 13.6 years, SD 9.3; females: 13.3 years, SD 11.7). Tamsulosin was the preferred drug for treating BPH (90.5%). The remaining 9.5% considered that alfuzosin, tamsulosin and doxazosin are equivalent to treat this pathology. No correlation between these preferences and any of the demographic parameters could be demonstrated. More than half of the interviewed physicians knew that IFIS is specially related to tamsulosin (53%), but one third of them believed that IFIS is equally related to all alpha-blockers (33%). Most of the interviewed professionals knew that IFIS is related to a poor dilatation during cataract surgery (81%). However 10% of them believed that these drugs increased intraocular pressure, and 8% believed that they induced ocular inflammation.

Most of the interviewed urologists believed that the syndrome can be easily prevented withdrawing the drug some days before cataract surgery. Only one third of them (28.2%) were aware of the semipermanent character of this condition.

The mean of correct responses in the three questions that examine the degree of knowledge of the syndrome was 1.44 among residents and 1.72 among staff ($p=0.05$).

Third study: transversal study of the changes induced by tamsulosin in palpebral fissure and of the best drop test to detect tamsulosin intake

During six months, 99 patients were studied (group 1, tamsulosin consumers: 56 patients; group 2, non tamsulosin consumers: 43 patients). Mean age was significantly higher in group 1 (71.4; SD 6.9 years vs 67.9; SD 7.7 years; $p<0.05$).

Palpebral fissure was similar in both groups (8.7 mm in tamsulosin consumers and 8.6 mm in the non-consumer group). Pupil was smaller in the tamsulosin group in the four situations studied. Maximal difference in pupil diameter was found in response to phenylephrine (tamsulosin group 3.8 mm, non tamsulosin group 5 mm, $p < 0.0001$).

Receiver operating characteristic curves (ROC curves) of pupillary parameters were calculated in order to establish which mydriatic drop could be more useful as a diagnostic test for detection of tamsulosin intake. As expected, the phenylephrine response had the greater area under the curve (0.795). If 4.75 mm is chosen as cutoff value, 76% sensitivity and 65% specificity are achieved. The other studied parameters had lower areas.

Fourth study: prospective study to determine the chronology of the changes on pupil response and the effect of the drug on intraocular pressure

A small group of patients who started or stopped tamsulosin intake were closely followed to study the rate of the changes induced by tamsulosin intake. Six of the twelve patients who started tamsulosin (cohort 1) decided to interrupt the drug when they were informed of the possible impact of tamsulosin intake during cataract surgery. The size of cohort 2, composed by the patients who stopped the drug, remained more stable, and only two of the sixteen patients quit the study.

In cohort 1, it wasn't possible to demonstrate changes in pupil size during the six months of follow up. We detected a reduction in phenylephrine pupil size (initial phenylephrine pupil 5.9 mm, phenylephrine pupil 6 months after 4.5 mm), but probably due to the reduction of sample size it was not possible to demonstrate statistical signification ($p = 0.097$).

In cohort 2, no changes on pupil size could be demonstrated on any of the studied situations.

Fifth study: prospective study to determine the impact of tamsulosine intake in the RAPD

Sixteen patients were studied. Three of them consumed tamsulosin. The remaining thirteen denied tamsulosin intake. The most common pathologies were optic ischemic neuropathy and open angle glaucoma.

The asymmetry on visual field was greater in tamsulosin group (15.2 dB vs 12.3 dB). However the degree of RAPD measured subjectively and objectively was higher in the non exposed group. Due to the small size of the exposed group, no significant differences could be demonstrated in any of the studied parameters.

10.5 Discussion

First study: retrospective analysis of all the cataract procedures conducted during one year in Hospital del Henares

In most of the published series IFIS has an incidence of 3%. However these papers usually study Anglo-Saxon populations. The incidence of this problem among Spanish population, and its impact on cataract surgery outcome in our patients is not well established.

Both groups were similar in all the studied variables, except in age (tamsulosin group was 2 years older) and cataract grade (3 in non consumers vs 2.7 in consumers) Tamsulosin consumers are operated at an earlier stage, maybe to reduce the risks derived from tamsulosin intake. However this differences probably don't have clinical relevance, although they are significant from an statistical point of view.

In our population iris colour seemed to be related to the accumulative dose of tamsulosin. The mean time of tamsulosin intake was 7 years (SD 3.1 years) among the patients with fair iris and 2.7 years (SD 2.6 years) among those with dark iris. This difference of 4.3 years was significant ($p=0.0003$). The sample is small, the study was not designed to prove this hypothesis and maybe some unidentified confounding variables are responsible for this finding, but the disparity between both groups is interesting and we suspect that tamsulosin may be involved.

In 1919 Calhoun published his thesis: *A consideration of the causes of heterochromia irides with special reference to paralysis of the cervical sympathetic*. Since then, it is widely accepted that adrenergic innervation is important for the development and maintenance of ocular pigmentation. Iris tissue is probably the only human tissue whose pigmentation depends on sympathetic activity. Indeed iris hypochromia has been described in congenital and also in acquired Horner syndrome. From a molecular point of view, these changes are probably due to a reduction in tyrosinase activity. Following this hypothesis alpha-1A receptor may also be expressed on uveal melanocytes or on iris pigment epithelium. It is well established that topical use of epinephrine can lead to the appearance of dark conjunctival and corneal deposits and that imipramine (a tricyclic antidepressive that raises catecholamine levels can induce cutaneous pigmentation).

Against this hypothesis it could be argued that pigmentation changes in acquired Horner syndrome are mild. However both situations are not identical, as Horner syndrome is in many cases the consequence of an oculosympathetic paresis (not necessarily paralysis), and some reinnervation could take place. Even in the case of a total paralysis without reinnervation, the iris tissue would be exposed to circulating catecholamines. On the contrary, tamsulosin intake isolates completely the iris tissue from the effect of catecholamines.

An association between iris colour and IFIS grade was also observed. IFIS seemed to be more severe on patients with fair iris (IFIS grade 2.75 among light irises and 1.49 among patients with brown irises).

Complications were more frequent in the tamsulosin group (11% vs 25%). Only two complications were more common in the control group: iris herniation and cyclitic membrane. Only one iris herniation was observed during the studied year and it took place in a non consumer. This fact can be easily explained if we consider that suture rate is higher in the consumer group, and greater attention is paid to the incision architecture in these patients. As the non consumer group was less homogeneous and included

younger patients, it is also easy to explain why the only observed cyclitic membrane appeared in the non consumer group.

The remaining complications were more frequent in the tamsulosin group. Minor complications are responsible for this increase. The most frequent major complication was posterior capsule rupture. The rate in our series was 4.6%, really higher than the published by Chang et al. (0.6%). Maybe this great difference can be explained by factors related both with the surgeon and the patient. Other studies, closer to our reality give larger rates. In the study by Blouin et al. the rate of complications was 49.2% among consumers and 9.7% among non consumers. However the authors only broke down their complications into major and minor complications, so it's really difficult to compare our results.

Tamsulosin consume seems to be the most important factor related to iris hooks use. In our series iris hooks were used in eleven patients, and seven of them were on tamsulosin. It's worth to remark that five of these seven patients were also diabetic. In the reviewed bibliography only Blouin et al. found a relationship between diabetes and IFIS.

This synergic or at least additive effect is of great importance, because in four of the seven patients, due to the combination of cataract and bad mydriasis, fundus couldn't been properly examined before surgery. Two of these patients developed postoperative macular edema. As fundus couldn't be accurately examined before surgery, it is difficult to know if macular edema or predisposing lesions were present before surgery. Nevertheless tamsulosin, diabetes and cataract surgery seem not to be a good combination, and we can conclude that tamsulosin intake should be avoided in diabetic patients, for the following reasons:

1. It could difficult fundus exploration and some diagnostic tests like fluorescein angiography.
2. Because of the additive effect of both risk factors, we should expect a higher probability of iris hooks use.

3. Any complication in these patients who are prone to macular edema could drive them to this situation in the postoperative period.

In our department, patients submitted to uneventful cataract surgery are usually examined three times (first day, first week and first month). It's remarkable that only one complication was detected in the first week visit. Maybe this visit could be eliminated without a significant increase of patient risk.

Four procedures were identified in the postsurgical period: pars plana vitrectomy to remove dislocated lens fragments (2 patients), relocation of intraocular lens (3 patients), relocation of herniated iris tissue (1 patient) and injection of anti-VEGF drug for postsurgical macular edema (1 patient). If all the procedures are grouped, tamsulosin consumers will have a risk 4 times higher of a second surgery than no consumers. However if anti-VEGF injection is excluded in order to compare our figures to Bell et al. results, the risk will be similar in both groups.

Second study: survey designed to assess the degree of knowledge of intraoperative-floppy iris syndrome among Spanish urologists

This data demonstrate that Spanish urologists have a good theoretical knowledge of IFIS. As we expected tamsulosin is by far the preferred drug to treat BPH. The degree of knowledge was similar among all hospitals, and no correlation was found with any of the studied variables. Most urologists thought that this side-effect could be easily prevented withdrawing tamsulosin some days before surgery and they were not aware of the ophthalmologic repercussion of tamsulosin intake. This mistaken idea is probably due to an unconscious analogy with other medications, like antiagregants and anticoagulants.

More publications are needed in urology journals. Urologist should include ocular examination prior to tamsulosin starting in their guidelines in order to avoid IFIS. More communication would be desirable between ophthalmologists and urologists. As IFIS is

probably the greatest hazard derivated from tamsulosin intake, the group in charge of developing these guidelines, should also include ophthalmologists. A better knowledge of this syndrome among the urology community will probably rebound in a medium term reduction of the prevalence and severity of this syndrome and in consequence in an increased safety of the most frequent surgery.

Third study: transversal study of the changes induced by tamsulosin in palpebral fissure and of the best drop test to detect tamsulosin intake

IFIS during cataract surgery seems to be the principal ocular complication of tamsulosin intake, but other complications have also been described (iris prolapse during trabeculectomy and choroidal detachment). However, the possible involvement of other sympathetic innervated ocular structures has not been studied.

Since the nineties, alpha-1A receptor (A1AR) is known to be the main receptor in the human prostate and in rabbit and human iris dilator muscles. In this study we have not been able to demonstrate Müller's muscle involvement in tamsulosin consumers. Probably alpha-1 adrenergic receptor is not expressed as the main adrenergic receptor in Müller's muscle. This heterogeneous topographic distribution is not surprising, as it has been described in the rabbit eye that alpha-1A AR is the dominant subtype in the iris, choroid and retina, in contrast to the ciliary body where alpha-1B AR is more frequent and it is well established that different subtypes of adrenoceptors are expressed at different levels of the urinary tract (prostate and urethra: alpha-1A AR, bladder alpha-1D AR). As Müller's muscle is only responsible for a small amount of the levator function, we cannot rule out that the voluntary action of the upper lid levator, triggered by a reduction in global retinal lighting can compensate the lack of Müller's muscle function.

Pupillary diameter was smaller in the four studied situations in the tamsulosin consumers. In this group, the pupil was smaller not only in response to mydriatic drugs, but also at baseline. The basal pupil diameter difference is similar to that found by Santos Prata et al., using a different method in a recent paper (2.06 mm vs 2.5 mm in their study and 2.7 vs 3 mm in ours).⁽²²⁾ We consider that chronic inhibition of

adrenergic receptors by tamsulosin leads to a new form of oculosympathetic palsy. This new form of Horner's syndrome has a particular behavior, and can not be classified under the traditional scheme. Since onset is not acute and involvement is bilateral, anisocoria cannot be observed. As alpha-1A receptor is probably not expressed in Müller's muscle, ptosis is not present.

As it could be expected based on the syndrome's physiology, phenylephrine response had the best behavior in terms of sensitivity and specificity, with the greatest area under the curve (0,795). In a second phase a smaller concentration of phenylephrine (phenylephrine 2.5%) was tested. However the area under the curve of diluted phenylephrine was inferior (0.721).

Therefore we conclude that phenylephrine 10% could be useful to detect tamsulosin intake. A cut-off point of 4.25 mm seems to meet acceptable values of sensitivity and specificity. However since positive predictive values are affected by prevalence, the usefulness of this test is reduced in real conditions. We have estimated a prevalence of tamsulosin intake of 9% in male patients over 60 who undergo cataract surgery in our clinic. Considering this prevalence rate, the positive predictive value of this test would be 0.07. Probably combining this physiological test with a morphological one (iris thickness), a higher positive predictive value could be achieved for the detection of tamsulosin intake and probably a better correlation with the severity of IFIS.

Fourth study: prospective study to determine the chronology of the changes on pupil response and the effect of the drug on intraocular pressure

In cohort 1 (patients who started tamsulosin), we couldn't demonstrate significant changes in pupil response to the studied mydriatics. However there seemed to be a reduction in phenylephrine pupil during the studied period. However statistical signification couldn't be achieved, probably because nearly half of the patients decided to stop tamsulosin.

In cohort 2 (patients who stopped tamsulosin), no changes could be demonstrated. This behavior suggests that morphological changes induced by tamsulosin intake are at least in some degree non reversible.

Intraocular pressure was also studied in both cohorts. No statistical differences could be demonstrated. Probably tamsulosin doesn't induce important intraocular pressure changes.

Fifth study: prospective study to determine the impact of tamsulosine intake in the RAPD

RAPD is one of the most important tests in everyday clinical practice. Pupilar diameter depends mainly on the action of constrictor muscle of the iris. Parasympathetic tone has a greater weight on pupil size than sympathetic tone. This is the reason why anticholinergic drugs are more powerful mydriatics than sympathicomimetics. Nevertheless an interruption of the sympathetic way could drive to an infrastimulation on RAPD (at least when RAPD is measured subjectively) because the effect of dilator muscle is more important during the first seconds of pupil dilatation.

The results of our study were limited due to the sample size. It's difficult to find patients who take tamsulosin, suffer asymmetric visual loss and are able to perform a reliable visual field. After nearly two years we have only identified three subjects who meet the three criteria. Two of them suffered non arteritic ischemic optic neuropathy and the third one suffered a central retinal artery occlusion.

In our sample, tamsulosin subjects had lower degrees of subjective (2 vs 2.44), and objective (0.6 log units vs 0.83 log units) RAPD, despite having more severe visual losses (difference on visual field medium deviation of both eyes 15.2 dB vs 12.3 dB). Subjective adjusted RAPD was greater in non consumers (0.28 vs 0.24). However when younger patients were eliminated from the analysis, the difference between both groups was reduced (0.28 vs 0.26). Probably age is playing the role of a confounding variable. Nevertheless due to the small sample size, no differences in any of the studied variables could be demonstrated.

10.6 Conclusions

1. Tamsulosin consumption in our sanitary area is associated with an important increase in minor complications during cataract surgery, so functional prognosis is not different in these patients. The most common complication was iris atrophy next to the main incision.
2. An additive effect between tamsulosin and diabetes may exist. Therefore, tamsulosin should be specially avoided in this group of patients.
3. Spanish urologists have a good theoretical knowledge of floppy iris syndrome, but are unaware of the irreversible character of this condition.
4. Phenylephrine 10% is the most useful mydriatic on the detection of tamsulosin intake. The “phenylephrine test” has acceptable sensitivity and specificity, but the low positive predictive value reduces its application on clinical practice.
5. When patients who have recently initiated tamsulosin are informed about the “ocular risks” related to this drug, in many cases they prefer to stop the drug.
6. The replacement of tamsulosin by alfuzosin is probably related to a reduction on the severity of floppy-iris-syndrome.
7. Tamsulosin intake reduces pupilar diameter in photopic conditions, but doesn't modify palpebral fissure. Probably alpha-1A adrenergic receptor is not expressed in Müller muscle.
8. Chronic intake of tamsulosin might modify iris pigmentation.

9. Ocular changes induced by tamsulosin intake might be considered a new form of oculosympathetic palsy (Horner's syndrome) that selectively affects the structures located in the anterior segment of the eye.

10. Chronic intake of tamsulosin doesn't affect the quantification of relative afferent pupilar defect.

11 Apéndices

11.1 Hoja de información al paciente

Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC)

El crecimiento de la próstata, conocido técnicamente como **hiperplasia benigna de próstata** provoca en los varones adultos una serie de síntomas relacionados con la dificultad en el vaciado de la vejiga urinaria. Estos síntomas se tratan con dos tipos de fármacos (**antiandrógenos y bloqueantes de los receptores adrenérgicos**). Los primeros reducen el tamaño de la próstata. Los segundos relajan el músculo de la próstata y de este modo favorecen la salida de la orina.

Dentro de los fármacos bloqueantes de los receptores adrenérgicos, el más efectivo y por lo tanto el más usado es la **tamsulosina**. Este fármaco se comercializa bajo varios nombres comerciales (los más conocidos son Omnic® y Urolosin®).

Sin embargo desde el año 2005 numerosos estudios confirman que el consumo de este fármaco **incrementa el riesgo de que se produzcan complicaciones durante la cirugía de catarata**. Estas complicaciones se deben a que el músculo de la próstata es similar al músculo que dilata la pupila (la “niña del ojo”). Con una pupila poco dilatada se dificulta la visualización durante la cirugía y aumenta el riesgo de que se produzcan complicaciones. Como la cirugía de la catarata es muy frecuente, éste es un problema importante.

A través de un proyecto de investigación titulado **Cambios oculares inducidos por el consumo de tamsulosina** el Dr. **González Martín-Moro** y el resto de los oftalmólogos del Hospital del Henares intentan determinar qué colirios pueden resultar más útiles para dilatar la pupila en estos pacientes, y el tiempo de consumo necesario para que aparezcan estos cambios, así como el tiempo que es preciso dejar de tomar el fármaco para que la pupila vuelva a dilatar con normalidad.

Con el objetivo de medir de forma más precisa el tamaño de mis pupilas, el Dr. González Martín-Moro, realizará fotografías para determinar el tamaño de mi pupila en reposo y en respuesta a los colirios que normalmente se utilizan para dilatar la pupila (fenilefrina y tropicamida). Además se llevará a cabo una exploración oftalmológica habitual que incluirá la toma de agudeza visual, graduación, presión intraocular, valoración del grado de catarata y estudio del fondo de ojo.

En caso de pertenecer al grupo que ha comenzado a tomar recientemente la tamsulosina o que lo ha dejado de tomar se me pedirá que acuda a revisiones al cabo de 1, 3 y 6 meses. Estas revisiones son “extras” (normalmente no es preciso realizar tantas revisiones en un paciente sano).

En caso de que tenga cataratas y esté indicado operarlas se me propondrá realizar la operación antes de empezar a tomar la tamsulosina para evitar estos efectos secundarios.

La participación en el estudio es libre y altruista. Por participar en el estudio entiendo que no recibiré ningún beneficio directo ni seré pagado. Si firmo este documento, acepto que el Dr. González Martín-Moro almacene los datos referentes a la dilatación de mi pupila, en una base de datos, con el fin de llevar a cabo un estudio denominado: **Cambios oculares inducidos por tamsulosina**. Mi participación en el estudio es totalmente voluntaria, pudiendo solicitar en cualquier momento que esta información se retire de la mencionada base de datos.

El riesgo de participar en el estudio es mínimo, porque el estudio es de tipo **observacional**. Quiere esto decir que la realización del estudio no implica interferencia alguna en el tratamiento que previamente me ha prescrito mi especialista en urología para mis problemas de próstata.

Esta información será almacenada de acuerdo con las normas de seguridad y confidencialidad que establece la Ley General de Investigación Clínica. La información no se empleará en ningún otro tipo de proyecto y se tratará de forma confidencial de acuerdo con la Ley Orgánica de Protección de Datos 15/1999. Entiendo que tengo libertad para retirarme de forma voluntaria del estudio o pedir que se retiren esos datos en el momento en el que lo considere oportuno, sin necesidad de justificación de ningún tipo, sin que esta decisión influya en el seguimiento de mis problemas oftalmológicos en el futuro, para ello podré ponerme en contacto con el investigador responsable del

estudio, el Dr. Julio González Martín-Moro, en el Servicio de Oftalmología del Hospital de Henares, Madrid.

Sólo los médicos que me tratan y los miembros del equipo de investigación tendrán acceso a los datos obtenidos, y mi historial clínico podrá ser revisado de forma anónima por miembros del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital o del Ministerio de Sanidad, como parte de las auditorías que en su momento pudieran plantearse.

La intención del proyecto es la realización de una tesis doctoral. Los resultados del estudio se publicarán probablemente en revistas biomédicas del campo de la Oftalmología y la Urología sin identificar a los pacientes que han participado en el estudio.

Entiendo que por participar en el proyecto contribuyo de forma altruista a hacer más segura la cirugía de catarata que es la más frecuente a nivel mundial en este momento.

Este estudio ha sido aprobado por el Comité Etico del Hospital de la Princesa, y no tiene ánimo de lucro.

Fdo: Dr. Julio González Martín-Moro

11.2 Consentimiento informado

Nombre del paciente:.....
Fecha de nacimiento:.....
Número de historia:.....

Por la presente declaro que me han sido explicados los objetivos, las características y el motivo del estudio titulado *Cambios oculares derivados del consumo de tamsulosina*, por el Dr..... He podido preguntar, acerca del estudio, todas las dudas que he tenido. Además, se me ha proporcionado información por escrito y he tenido tiempo suficiente para tomar mi decisión.

Estoy de acuerdo en participar en el estudio y sé que puedo retirar mi consentimiento en cualquier momento sin dar explicaciones, y sin que ello repercuta en mis cuidados médicos futuros.

Consiento que los investigadores del estudio tengan acceso a mis datos médicos, que serán absolutamente confidenciales. Estos datos podrán ser incluidos, de forma anónima, en las publicaciones que se deriven del estudio.

El Investigador

El Paciente

.....
(Lugar y Fecha)

.....
(Lugar y Fecha)

.....
(Firma)

.....
(Firma)

11.3 Documento de aprobación del estudio por el Comité Ético de Investigación Clínica



INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Dña. M^a del Mar Ortega, secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario de la Princesa

Certifica

Que este Comité ha evaluado la propuesta del promotor e investigador Dr. Julio González Martín-Moro (Servicio de Oftalmología, Hospital del Henares), para que se realice el estudio observacional con código de estudio GON-TAM-2009-1, titulado: **¿Es reversible el síndrome del iris flácido? Estudio de los cambios oculares inducidos por el consumo de tamsulosina** y considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.

La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Son adecuados tanto el procedimiento previsto para obtener el consentimiento informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el ensayo.

El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Y que este Comité acepta que dicho estudio observacional sea realizado por el Dr. Julio González Martín-Moro (Servicio de Oftalmología, Hospital del Henares) como investigador principal.

Lo que firmo en Madrid a 28 de enero de 2010

Fdo: Dra. M^a del Mar Ortega Gómez
SECRETARIA DEL C.E.I.C.

11.4 Comunicación de Astellas a los especialistas de urología y oftalmología



CARTA A LOS PROFESIONALES SANITARIOS

INFORMACIÓN IMPORTANTE DE SEGURIDAD SOBRE EL SÍNDROME DEL IRIS FLÁCIDO INTRAOPERATORIO (IFIS) Y TAMSULOSINA

Julio de 2008

Estimado Doctor,

Nos dirigimos a Usted con el propósito de proporcionar información sobre un nuevo aspecto de seguridad relacionado con el antagonista adrenérgico alfa, tamsulosina. Durante la cirugía de cataratas mediante facoemulsificación, en algunos pacientes que están en tratamiento o han sido tratados previamente con tamsulosina, se ha observado una situación quirúrgica conocida, que ha sido denominada recientemente "Síndrome del Iris Flácido Intraoperatorio (Intraoperative Floppy Iris Syndrome) (IFIS)". Este variante del síndrome de pupila pequeña está caracterizada por la combinación de un iris flácido que se ondula en respuesta a las corrientes de irrigación intraoperatorias, miocle intraoperatoria progresiva a pesar de la dilatación preoperatoria con fármacos midriáticos de uso común, y potencial prolapso del iris hasta las incisiones de facoemulsificación.

La tamsulosina está autorizada para el tratamiento de los síntomas del tracto urinario inferior (STUI) asociados con hiperplasia benigna de próstata (HBP).

Estudios realizados en animales con varios antagonistas adrenérgicos alfa (alfuzosina, doxazosina, nefedipilo, prazosina, tamsulosina y terazosina) han mostrado que estos antagonistas adrenérgicos alfa afectan al tono de dilatación normal del iris, lo que puede indicar un 'efecto de base' para este grupo de fármacos.

Actualmente, el fármaco asociado más comúnmente con el IFIS es tamsulosina, pero también se han recibido informes de IFIS asociado con otros antagonistas adrenérgicos alfa.

La interrupción del tratamiento con tamsulosina 1-2 semanas previas a una cirugía de cataratas podría considerarse de ayuda, pero el beneficio y la duración de la interrupción del tratamiento previo a una cirugía de cataratas todavía no se ha establecido.

El inicio del tratamiento con tamsulosina en pacientes para los que se ha planificado una cirugía de cataratas no está recomendado.

Si tiene alguna pregunta o necesita información complementaria relativa al uso de tamsulosina por favor póngase en contacto con el Departamento Médico / Información Médica de Astellas Pharma, S.A., tlf: 91 496 27 00, o Boehringer Ingelheim España, S.A., Unidad de Farmacovigilancia, tlf: 93 404 64 82.

Le animamos a comunicar cualquier sospecha de un nuevo caso de reacción adversa bien sea a través del Sistema Español de Farmacovigilancia, como directamente a través de Astellas Pharma o Boehringer Ingelheim España.

Atentamente,

Astellas Pharma, S.A.

Boehringer Ingelheim España, S.A.

Dr. Emilio Pedraza
Director Médico

Dr. Manuel Diez
Director Médico

1. Chang DF, Campbell JR. Intraoperative floppy iris syndrome associated with tamsulosin. J Cataract Refract Surg 2006; 31:854-873
2. Miller C, et al. In vivo studies on the effect of α_1 -adrenoceptor antagonists on pupil diameter and unilaminar tone in rabbits. Neuropharmacology Arch Pharmacol 2008

Los datos presentados aquí son de carácter informativo y no constituyen una recomendación médica. No se debe utilizar este medicamento sin la supervisión de un médico. No se debe utilizar este medicamento si se tiene alguna enfermedad ocular, especialmente glaucoma, o si se está tomando otros medicamentos que actúan sobre el sistema de visión, especialmente anticolinérgicos.

11.5 Encuesta especialistas de urología

Determinados fármacos prescritos de forma muy frecuente por los especialistas de urología, afectan de forma negativa a determinadas cirugías oculares.

Este cuestionario está diseñado para intentar determinar el grado de conocimiento de este problema por parte de los especialistas de urología.

Consta de dos partes, la primera incluye datos demográficos. La segunda se refiere a aspectos clínicos.

Toda la información recogida se manejará de forma anónima, de acuerdo con la Ley de Protección de Datos.

Si quiere que una vez finalizado el estudio le enviemos un resumen de los resultados del mismo, incluya su dirección de correo electrónico al final del mismo (esta decisión es opcional).

Si tiene alguna duda puede ponerse en contacto con Julio González Martín-Moro, especialista en Oftalmología del Hospital del Henares (Madrid), juliogmm@yahoo.es.

Señale con un círculo la opción que proceda; sólo una respuesta es válida en cada pregunta.

1. DATOS DEMOGRÁFICOS

Años de dedicación a la especialidad:

Sexo Varón Mujer

Lugar de trabajo:

Población mayor de 100 000 hab

Población menor de 100 000 hab

Centro de Trabajo:

Hospital universitario

Hospital no universitario

Ambulatorio

Puesto dentro del servicio:

Residente

Adjunto

Práctica:

Pública

Privada

Mixta

Ocupación:

Urología general Dedicación exclusiva o interés especial en patología prostática

2. ASPECTOS CLÍNICOS

1. ¿Qué fármaco utiliza más frecuentemente para tratar la hipertrofia benigna de próstata?

1. Tamsulosina.
2. Alfuzosima.
3. Finasteride.
4. Todos por igual.

2. Uno de los siguientes fármacos bloqueantes de los receptores alfa puede complicar la cirugía de catarata:

1. Alfuzosima.
2. Tamsulosina.
3. Doxazosina.
4. Todos con la misma severidad.

3. Los bloqueantes alfa pueden hacer más complicada la cirugía de catarata, porque:

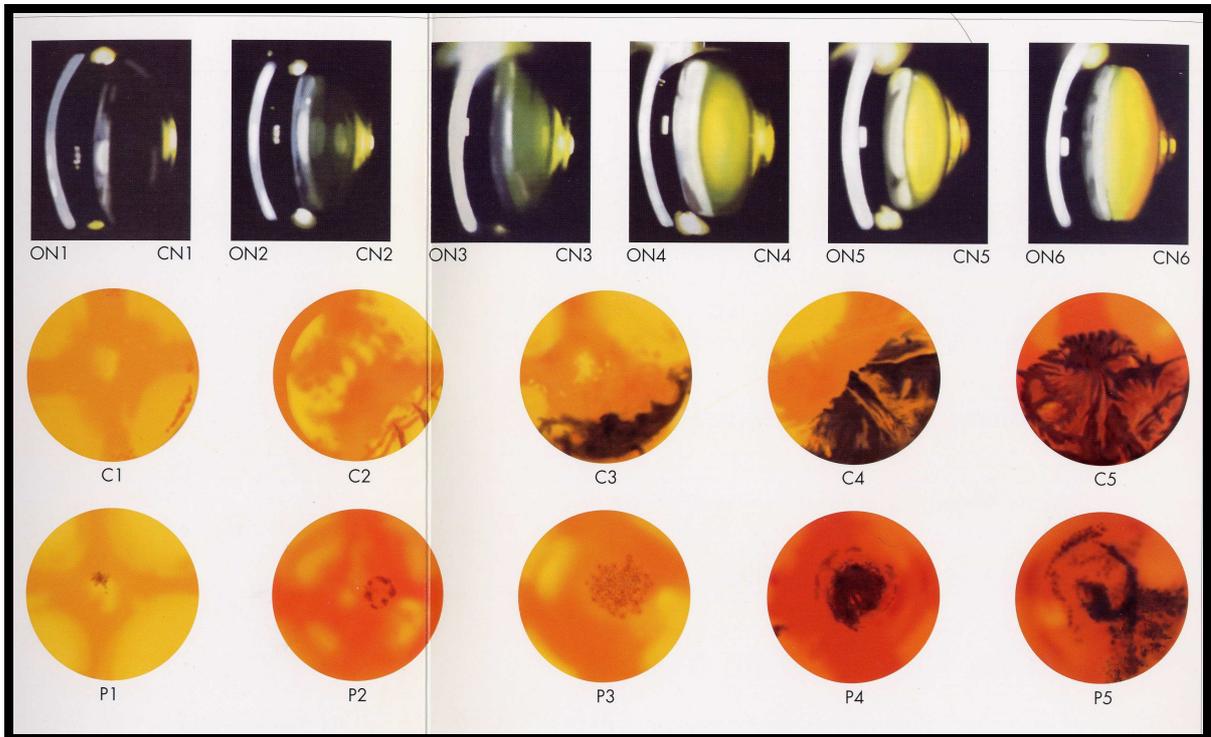
1. Elevan la tensión ocular y producen un deterioro rápido del campo visual.
2. Reactivan algunas uveítis y dan lugar a la aparición de sinequias.
3. Aceleran la formación de la catarata y dan lugar a cataratas especialmente duras y difíciles de operar.
4. Interfieren con la correcta dilatación de la pupila durante la cirugía.

4. El efecto negativo de los bloqueantes alfa sobre la cirugía de catarata, desaparece si:

1. El tratamiento se interrumpe siete días antes de la cirugía.
2. El tratamiento se interrumpe entre 1 y 2 meses antes de la cirugía de la catarata.
3. Premedicando con un agonista alfa o atropina.
4. El efecto negativo se cree en gran medida irreversible.

Dirección de email (opcional) y comentario adicional:

11.6 Clasificación LOCS III



12 Publicaciones

Casos Clínicos

Arch. Esp. Urol., 61, 8 (921-922), 2008

TREATMENT WITH TAMUSLOSIN. SHOULD THE CATARACT BE OPERATED BEFORE?

Julio González Martín-Moro¹ y Víctor Martínez Silva².

¹Servicio de Oftalmología. Hospital de la Princesa. Madrid.

²Servicio de Urología. Hospital Doce de Octubre. Madrid. España.

Summary.- OBJECTIVE: Recently, intraoperative floppy-iris syndrome (IFIS) has been related to tamsulosin treatment. This review evaluates the epidemiological evidence of the association of tamsulosin with IFIS and the necessity of a prior ophthalmologic examination in this group of patients.

METHOD: Systematic review of the literature.

RESULTS: Since 2005, when the syndrome was described, some studies have confirmed this association. Tamsulosin is the most clearly involved drug. No prospective studies have been published, but some authors consider that the syndrome affects, at least, half of the patients receiving this drug. No medical treatment has demonstrated its usefulness in the prevention of this syndrome.

CONCLUSION: Considering the high prevalence of this syndrome, all the patients who are going to start this treatment should receive previous ophthalmologic examination, to evaluate the convenience of performing early cataract surgery in order to avoid intraoperative complications.

Keywords: Tamsulosin. IFIS intraoperative floppy-iris syndrome. Cataract surgery.

Resumen.- OBJETIVO: Recientemente se ha relacionado el síndrome del iris flácido (intraoperative floppy-iris syndrome o IFIS) con el consumo de tamsulosina. A través de esta revisión pretendemos evaluar esta asociación epidemiológica, así como la necesidad de que este grupo de pacientes sea sometido a un examen oftalmológico previo al inicio del tratamiento.

MÉTODO: Revisión crítica de la literatura relacionada.

RESULTADO: Desde que en el año 2005 se describiera por primera vez este síndrome, varios estudios han confirmado esta asociación. El fármaco más claramente asociado es la tamsulosina, y aunque no se han publicado estudios prospectivos se considera que afecta, al menos, a la mitad de los pacientes que reciben este tratamiento. No existe ningún tratamiento médico que haya demostrado ser eficaz en su prevención.

CONCLUSIONES: Dada la alta prevalencia de este síndrome, sería recomendable que todos los pacientes que vayan a iniciar este tratamiento sean valorados previamente por el oftalmólogo con la finalidad de que en caso de considerarse necesario se lleve a cabo la cirugía de la catarata de forma precoz, para evitar de este modo posibles complicaciones quirúrgicas.

Palabras clave: Tamsulosina. Síndrome del iris flácido. Cirugía de catarata.

In 2005 Chang made the first description of the intraoperative floppy-iris syndrome (IFIS) and related this surgical complication to tamsulosin intake. Since then, many publications have confirmed this association. The floppy-iris syndrome is characterized by fluttering and billowing of the iris stroma, tendency of the iris to prolapse through the corneal incisions and narrowing of the pupil during surgery.

It has been estimated that this syndrome appears in at least one half of the patients that have been under tamsulosin treatment. Some papers have related this syndrome with other drugs, but most of the publications relate IFIS with alpha 1-antagonists intake.

Correspondence

Julio González Martín-Moro
Servicio de Oftalmología
Hospital de la Princesa
Diego de León, 62
28006 Madrid. (España).
julioymm@yahoo.es

Accepted for publication: 13th december, 2007.

From a physiopathologic point of view, it is believed that continuous inhibition of the pupil dilator fibers produces atrophy of the muscle. The consequence is the bad initial mydriasis, which is lost during surgery. The low tone of the dilator muscle allows the iris to prolapse through the incisions during the procedure. Finally the surgical time and the probability of complications is significantly increased. In some cases the surgeon is forced to use iris hooks or other "gadgets" to maintain a reasonable mydriasis.

Some authors advocate to premedicate the patient with atropine or to inject epinephrine in the anterior chamber during the surgery. Nevertheless there is no agreement in the effectiveness of these measures.

That's why we consider that urology specialists should be aware of the existence of this syndrome, and all the patients should be referred to the ophthalmologist before starting tamsulosin treatment in order to perform an earlier and safer surgery.

REFERENCES AND RECOMENDED READINGS

(*of special interest, **of outstanding interest)

- **1. CHANG, D.F.; CAMPBELL, J.R.: "Intraoperative floppy iris syndrome associated with tamsulosin". J. Cataract. Refract. Surg., 31: 664, 2005.
2. CHADHA, V.; BOROOAH, S.; TEY, A. y cols.: "Floppy iris behaviour during cataract surgery: Associations and variations". Br. J. Ophthalmol., 91: 40, 2007.
- **3. CHEUNG, C.M.; AWAN, M.A.; SANDRAMOULI, S.: "Prevalence and clinical findings of tamsulosin-associated intraoperative floppy-iris syndrome". J. Cataract. Refract. Surg., 32: 1336, 2006.
4. PRINGLE, E.; PACKARD, R.: "Antipsychotic agent as an etiologic agent of IFIS". J. Cataract. Refract. Surg., 31: 2240, 2005.
5. BLOUIN, M.C.; BLOUIN, J.; PERREAULT, S. y cols.: "Intraoperative floppy-iris syndrome associated with alpha1-adrenoreceptors: Comparison of tamsulosin and alfuzosin". J. Cataract. Refract. Surg., 33: 1227, 2007.
- *6. SHUGAR, J.K.: "Use of epinephrine for IFIS prophylaxis". J. Cataract. Refract. Surg., 32: 1074, 2006.
7. WILSON, M.E. Jr.; TRIVEDI, R.H.; MISTR, S.: "Pediatric intraoperative floppy-iris syndrome". J. Cataract. Refract. Surg., 33: 1325, 2007.
- *8. BENDEL, R.E.; PHILLIPS, M.B.: "Preoperative use of atropine to prevent intraoperative floppy-iris syndrome in patients taking tamsulosin". J. Cataract. Refract. Surg., 32: 1603, 2006.

Casos Clínicos

Arch. Esp. Urol., 61, 8 (922-924), 2008

PROLAPSO URETRAL ENCARCERADO. A PROPÓSITO DE UN CASO CLÍNICO

Mario Jorge Soares, Ana Covita, Tiago Neves, Pedro Monteiro, Artur Canhoto, Rui Nogueira, José Luis Barreto, José Carlos Mendonça, Manuela Maya¹ y Helder Monteiro.

Servicio de Urología y Servicio de Anatomía Patológica¹. Hospital Egaz Moniz, Lisboa, Portugal.

Resumen.- OBJETIVO: Presentar un caso clínico de prolapso de la mucosa uretral encarcerado.

MÉTODOS/RESULTADOS: Paciente del sexo femenino de 62 años de edad. Acude al Servicio de urgencias por masa vaginal sangrante acompañada de dolor, localizada en el introito vaginal y disuria. Después del diagnóstico de prolapso de la mucosa uretral encarcerado, se sometió a exéresis quirúrgica del mismo. El examen histológico reveló uretra con proliferación vascular de tipo angiomatoso con trombosis y recanalización focal (Masson) e inclusión de raros fascículos de fibras musculares. El postoperatorio recorre sin incidencias, no recurrencias o problemas miccionales.

CONCLUSIÓN: Para el tratamiento del prolapso uretral encarcerado, la exéresis quirúrgica es el "gold standard".

Correspondencia

Mario Jorge Soares
Rua das Anjas, 53 1º
1495-007 Algés, Lisboa, (Portugal).
mjts74@gmail.com

Trabajo recibido: 19 de diciembre 2007.

CORRESPONDENCE

Possible effect of systemic sympatholytic drugs on apraclonidine test (False-negative apraclonidine testing in acute Horner syndrome. Vol. 44[1])

Dear Editor,

We read with interest the case report by Dewan et al.¹ describing a woman whose apraclonidine test was negative 2 weeks after onset of symptoms of Horner syndrome. The apraclonidine test was described by Morales et al.² in 2000 and is considered to have high values of sensitivity and specificity. Because of its simplicity, it has become one of the first-line tests in the diagnosis of this syndrome. However, the possible effect of sympathicomimetic and sympatholytic systemic drugs on the results of the test has not been studied.

In a recent work to be published in *Revista de Neurologica* in the next few months, Mingo et al. report one case in which venlafaxine was able to unmask a Horner syndrome. The explanation for this curious situation is that these drugs have a cocaine-like effect, inhibiting the noradrenaline and serotonin reuptake.

Intraoperative floppy iris syndrome, first described by Chang and Campbell,³ has demonstrated the influence that systemic drugs can have on pupil behaviour. Initially the syndrome was described in relation to tamsulosin intake, but the list of drugs allegedly involved has grown in recent years, and other alpha antagonists (e.g., terazosin, doxazosin, and alfuzosin), antipsychotic agents (e.g., zuclopenthixol), antihypertensive drugs, 5-alpha-reductase inhibitors (e.g., finasteride), and even herb extracts (e.g., saw palmetto) have been involved.^{4,5}

As regards the influence that systemic alpha antagonists have on pupil dilatation, it would be very interesting to know whether the patient described by Dewan et al.¹ was taking one of these drugs. If tamsulosin can antagonize the effect of strong adrenergic drugs like phenylephrine, it is possible that other drugs, even with mild sympatholytic

power, could mask the weak alpha-1 adrenergic effect of apraclonidine.

In conclusion, systemic drugs could be useful in the diagnosis of Horner syndrome, and it is probable that they can also interfere with the performance of the classical drops tests. Consequently, we consider that in order to standardize this test, not only the time of evolution but also the intake of systemic drugs of these groups should be considered.

REFERENCES

1. Dewan MA, Harrison AR, Lee MS. False-negative apraclonidine testing in acute Horner syndrome. *Can J Ophthalmol* 2009;44:109-10.
2. Morales J, Brown SM, Abdul-Rahim AS, Crosson CE. Ocular effects of apraclonidine in Horner syndrome. *Arch Ophthalmol* 2000;118:951-4.
3. Chang DF, Campbell JR. Intraoperative floppy iris syndrome associated with tamsulosin. *J Cataract Refract Surg* 2005;31:664-73.
4. Chang DF, Braga-Mele R, Mamalis N, et al.; ASCRS Cataract Clinical Committee. ASCRS white paper: clinical review of intraoperative floppy-iris syndrome. *J Cataract Refract Surg* 2008;34:2153-62.
5. Chang DF, Braga-Mele R, Mamalis N, et al.; ASCRS Cataract Clinical Committee. Clinical experience with intraoperative floppy-iris syndrome. Results of the 2008 ASCRS member survey. *J Cataract Refract Surg* 2008;34:1201-9.

Julio González Martín-Moro,* David Mingo Botín,† Francisco J. Muñoz-Negrete

*Ophthalmology Department, Hospital del Henares, and
†Ophthalmology Department, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, Spain

Correspondence to Julio González Martín-Moro, MD:
juliogmm@yahoo.es

Can J Ophthalmol 2009;44:463
doi:10.3129/i09-124

CORRESPONDENCE

Possible effect of systemic sympatholytic drugs on apraclonidine test—Author reply (False-negative apraclonidine testing in acute Horner syndrome. Vol. 44[1])

Dear Editor,

We would like to thank Dr. Martín-Moro et al. for their interest in our case report.¹ Our patient reported taking the following medications: lamotrigine, modafinil, bupropion, fluoxetine, quetiapine, pantoprazole, and triamterene-hydrochlorothiazide. Bupropion acts as a norepinephrine and dopamine reuptake inhibitor.² Quetiapine inhibits dopamine type 2 and serotonin type 2 receptors.³ It also inhibits alpha type 1 receptors.

Correspondence

1. GlaxoSmithKline. Zyban: prescribing information. 2008. Available at: http://us.gsk.com/products/assets/us_zyban.pdf. Accessed March 25, 2009.
2. AstraZeneca. Available at: <http://www1.astrazeneca-us.com/pi/Seroquel.pdf>. Accessed March 25, 2009.

We agree that the alpha 1 inhibitor, quetiapine, could conceivably interfere with the weak alpha 1 adrenergic activity of apraclonidine. However, this theory would require apraclonidine testing in a patient with Horner syndrome with and without the alpha 1 inhibitor in his or her system. Since the presumed mechanism of the apraclonidine is denervation hypersensitivity, it is equally possible that the negative test was due to the short time period between onset of Horner syndrome and apraclonidine administration.

REFERENCES

1. Dewan MA, Harrison AR, Lee MS. False-negative apraclonidine testing in acute Horner syndrome. *Can J Ophthalmol* 2009;44:109–10.

Michael S. Lee, Andrew R. Harrison
University of Minnesota, Minneapolis, Minn.

Correspondence to Michael S. Lee, MD: mikelee@umn.edu

Can J Ophthalmol 2009;44:463–4
doi:10.3129/109-096

Apuesto a que toma tamsulosina

I guess you take tamsulosin

Presentamos el caso de un paciente varón de 71 años de edad que acude para operarse de catarata de su ojo derecho. Como antecedentes personales, destacar que es diabético tipo II desde hace 4 años. Sigue tratamiento con diamicon y adiro, y una pastilla diaria para la próstata cuyo nombre no recuerda.

La agudeza visual es 0,3 en su ojo derecho y 0,6 en su ojo izquierdo. El examen en la lámpara de hendidura, demuestra la presencia de una catarata nuclear en ambos ojos, algo más avanzada en su ojo derecho que justifican su mala agudeza visual. El fondo de ojo es normal, no presentando retinopatía diabética en este momento. Por todo ello el paciente es incluido en lista de espera para llevar a cabo una facoemulsificación de la catarata de su ojo derecho con implante de lente intraocular.

En la unidad de cirugía mayor ambulatoria es sometido al protocolo habitual de dilatación pupilar, que incluye la aplicación de 3 gotas de tropicamida y 3 gotas de fenilefrina, haciéndose evidente una muy mala midriasis, que obliga a la utilización de ganchos de iris durante la cirugía (fig. 1). La cirugía se lleva a cabo utilizando anestesia subtenoniana, pues la manipulación del iris puede ser molesta bajo anestesia tópica, dura unos 45 min, tiempo superior al habitual y se finaliza sin complicaciones, aunque durante el procedimiento se hace evidente la gran flacidez del iris y su tendencia constante a herniarse a través de las incisiones corneales.

En el año 2005 Chang describió por primera vez un síndrome, que denominó síndrome del iris flácido intraoperatorio¹. Este síndrome se caracteriza por la asociación de flacidez iridiana, tendencia al prolapso del iris a través de las incisiones corneales y pérdida progresiva de la midriasis farmacológica a lo largo de la cirugía de catarata, y se ha relacionado con el consumo crónico de antagonistas adrenérgicos, y de forma muy especial con el consumo de tamsulosina.

Este síndrome se ha descrito también en relación con otros antagonistas alfa como terazosina, doxazosina, alfuzosina, prazosin o indoramina², antagonistas de los receptores beta como el labetalol o incluso con fármacos de otros grupos (antipsicóticos como el zuclopenthixol, antidepressivos como la mianserina, vasopresores, inhibidores de la 5 alfa reductasa como el finasteride o incluso con remedios de herbolario como el extracto de saw palmetto)³. Sin embargo, lo cierto es que la mayor parte de la literatura pone de manifiesto que la relación es especialmente estrecha con la tamsulosina. Uno de los trabajos mencionados, estudiaba 92 ojos y encontraba un OR de 32,15 entre tamsulosina y alfuzosina a favor de la primera².

La tamsulosina es un fármaco antagonista de los receptores alfa adrenérgicos, aprobado por la FDA para tratar los síntomas producidos por la hipertrofia benigna de próstata en varones, aunque también se usa de forma compasiva en el tratamiento de la retención urinaria en mujeres. En España existen al menos de 10 presentaciones comerciales. El fármaco se comercializa en 2 formulaciones, una de ellas

tiene una vida media de aproximadamente 12h, en tanto que existe otra formulación de liberación retardada que tiene una vida media de aproximadamente 24h.

La razón fisiopatológica por la que este efecto secundario es tan específico de esta droga, es que la tamsulosina inhibe de forma selectiva los receptores alfa 1A de la próstata, y gracias a esta especificidad produce muy poca hipotensión ortostática. Sin embargo estos receptores alfa 1A son los receptores adrenérgicos mayoritarios en el músculo dilatador de la pupila. El bloqueo continuo de estos receptores conduce a la atrofia del citado músculo. Ello condiciona la mala midriasis inicial y la tendencia a la salida del iris a través de las incisiones. Por todo ello el tiempo quirúrgico se prolonga de forma significativa y aumenta la probabilidad de que se produzcan complicaciones (fundamentalmente rotura de cápsula posterior, desinserción zonular, atrofia traumática del iris, picos hipertensivos postquirúrgicos y descompensación corneal por pérdida endotelial)².

Toda la literatura publicada al respecto coincide en que el consumo de tamsulosina aumenta de forma muy significativa la probabilidad de que se produzcan complicaciones durante la cirugía de catarata (y en menor medida durante otras cirugías oftalmológicas como la cirugía de glaucoma). Es difícil dimensionar exactamente el problema, pues no todos los pacientes que toman tamsulosina desarrollan un síndrome de iris flácido durante la cirugía de catarata, ni todos lo desarrollan con la misma severidad. Aún así de lo que no hay duda es de que se trata de un problema epidemiológico muy relevante, pues las 2 patologías que condicionan su aparición son muy prevalentes. Por ello recientemente este síndrome ha salido de la literatura oftalmológica y ha llegado a ocupar un editorial en la revista JAMA⁴. Esta misma revista publicaba en ese mismo número un riguroso trabajo, en el que los autores tras analizar 96.128 procedimientos quirúrgicos en el área sanitaria de Ontario, llegaban a la conclusión de que el hecho de que consumir tamsulosina multiplicaba por 2,33 el riesgo de que el paciente tuviera que ser sometido en el postoperatorio inmediato a una segunda cirugía⁴. Teniendo en cuenta que la mayor parte de los pacientes que sufren una complicación no precisan una segunda cirugía, podemos hacernos una idea de las dimensiones que alcanza este problema. Este 2,33% no es sino la punta de un gran iceberg que permanece en gran medida oculto.

Pronto se vio que no se trataba de un efecto secundario farmacológico en el sentido clásico del término, pues el síndrome puede producirse varios años después de haber cesado el tratamiento. Este carácter al menos parcialmente irreversible se cree debido a que la inhibición continuada por parte de la droga del músculo dilatador de la pupila conduce a la atrofia del mismo. De hecho, recientemente se ha demostrado utilizando tomografía óptica de coherencia

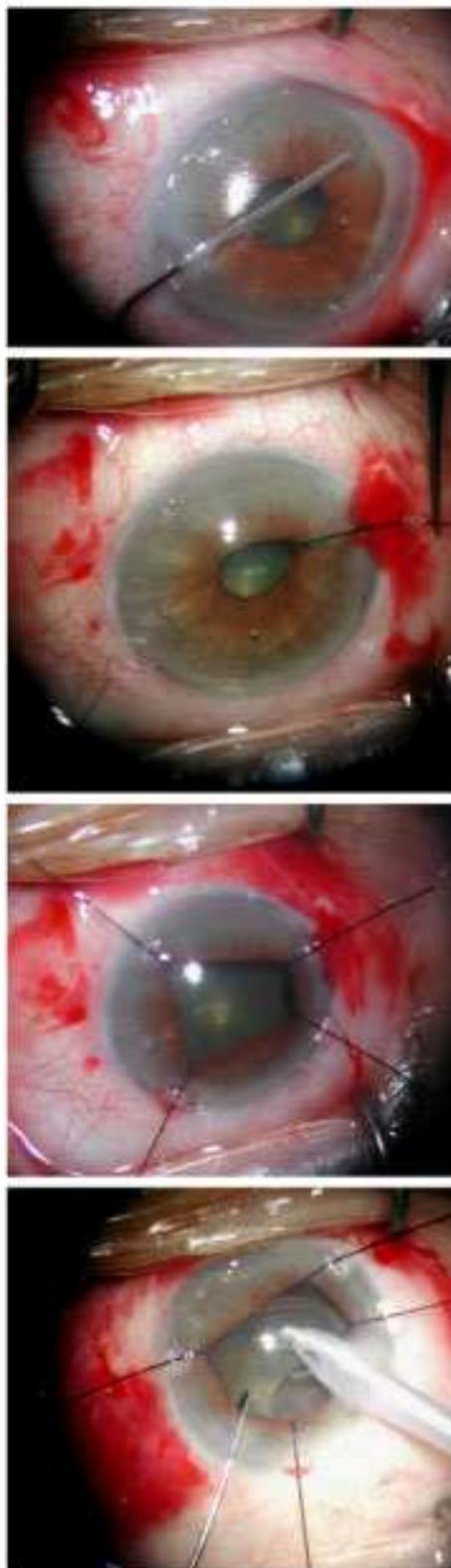


Figura 1 - Secuencia que resume la cirugía de catarata en un paciente que consumía tamsulosina. Como consecuencia de la mala midriasis fue necesaria la utilización de retractores de iris.

(OCT) del segmento anterior que los pacientes que consumen o han consumido fármacos antagonistas de los receptores alfa presentan una reducción muy significativa del espesor iridiano (355 micras en el grupo tratado, 447 micras en el grupo control)⁵. Por ello retirar el fármaco unos días antes de la cirugía no está claro que resulte totalmente eficaz.

Aunque algunos autores abogan por premedicar al paciente con atropina o inyectar epinefrina en la cámara anterior durante la cirugía, lo cierto es que no existe consenso acerca de si estas medidas resultan eficaces⁶⁻⁸, y en la mayor parte de las ocasiones el cirujano se ve obligado a emplear dispositivos mecánicos, para mantener una midriasis adecuada a lo largo de la cirugía. Los más populares son los ganchos de iris (fig. 1), pero hay también otros comercializados como el anillo de Malyugin^{8,9}.

Creemos que el problema comienza no el día que el paciente se opera de catarata, sino varios años antes cuando el urólogo prescribe tamsulosina a un paciente fáquico (no operado de catarata). Por ello resulta vital que los especialistas en urología conozcan este síndrome. Creemos que el hecho de que el paciente sea fáquico, debe ser considerado una contraindicación relativa para iniciar el tratamiento con tamsulosina, y que en caso de ser necesario, el paciente debería ser sometido a una valoración oftalmológica previa¹⁰.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chang DF, Campbell JR. Intraoperative floppy iris syndrome associated with tamsulosin. *J Cataract Refract Surg.* 2005;33:664-73.
2. Blouin MC, Blouin J, Perrosault S, Lapointe A, Dragomir A. Intraoperative floppy-iris syndrome associated with alpha1-adrenoreceptors: Comparison of tamsulosin and alfuzosin. *J Cataract Refract Surg.* 2007;33:1227-34.
3. Pringle E, Packard R. Antipsychotic agent as an etiologic agent of IFIS. *J Cataract Refract Surg.* 2005;31:2240-2241, author reply 2241.
4. Bell GM, Hatch WV, Fischer HD, Cernat G, Paterson JM, Grunoir A, et al. Association between tamsulosin and serious ophthalmic adverse events in older men following cataract surgery. *JAMA.* 2009;301:1991-6.
5. Prata TS, Palmiero PM, Angelilli A, Sbeity Z, De Moraes CG, Liebmann JM, et al. Iris morphologic changes related to alpha(1)-adrenergic receptor antagonists implications for intraoperative floppy iris syndrome. *Ophthalmology.* 2009;116:877-881.
6. Shugar JK. Prophylaxis for IFIS. *J Cataract Refract Surg.* 2007;33:942-3.
7. Bendel RE, Phillips MB. Preoperative use of atropine to prevent intraoperative floppy-iris syndrome in patients taking tamsulosin. *J Cataract Refract Surg.* 2006;32:1603-5.
8. Chang DF, Braga-Mele R, Mamalis N, Maskat S, Miller KM, Nichamin LD, et al. ASCRS white paper: Clinical review of intraoperative floppy-iris syndrome. *J Cataract Refract Surg.* 2008;34:2153-62.
9. Chang DF, Braga-Mele R, Mamalis N, Maskat S, Miller KM, Nichamin LD, et al. Clinical experience with intraoperative floppy-iris syndrome results of the 2008 ASCRS member survey. *J Cataract Refract Surg.* 2008;34:1201-9.
10. Gonzalez Martin-Moro J, Martinez Silva V. Treatment with tamsulosin. Should the cataract be operated before? *Arch Esp Urol.* 2008;61:921-2.

J. González Martín-Moro^{a,*}, D. Santos Arrontes^b,
C. Izquierdo Rodríguez^a y E. Dorronzoro Ramírez^a

^aServicio de Oftalmología, Hospital del Henares, Madrid,
España

doi:10.1016/j.acuro.2009.11.014

^bServicio de Urología, Hospital del Henares, Madrid, España

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: juliogmm@yahoo.es

(J. González Martín-Moro). On-line el 24 de abril de 2010

What urologists know about intraoperative floppy-iris syndrome

Julio González Martín-Moro, MD, Daniel Santos Arrontes, MD, Victor Martínez Silva, MD, Javier González García, MD

Intraoperative floppy-iris syndrome (IFIS), first described by Chang and Campbell in 2005,¹ has been associated with an increase in the rate of adverse events during cataract surgery. The degree of awareness of this problem has been studied among primary-care physicians, but not among urologists.² A 2-page survey comprising 12 questions was distributed among urologists from 7 Spanish hospitals (Table 1). The survey was completed during the weekly clinical session and conducted by one of the authors. Questions related to demographic data, prescribing preferences, and physiologic aspects of the syndrome were included.

Seventy-four urologists participated in the survey (Table 2). Most (91%) preferred to prescribe tamsulosin to treat benign prostate hyperplasia (BPH); the remaining 9% believed that alfuzosin, tamsulosin, and doxazosin were equivalent for treating BPH. More than half (53%) knew that IFIS is specifically associated with tamsulosin, but a third (33%) believed that IFIS is equally associated with all α -blockers. Most (81%) of the interviewed professionals knew that IFIS is associated with poor dilation during cataract surgery.

Table 1. Demographic data.

Characteristic	Percentage
Professional experience (n = 74)	13.5 years \pm 9.62 (SD)
Gender (n = 74)	
Male	23.0
Female	77.0
Population size (n = 74)	
>200 000	35.1
<200 000	64.9
Position (n = 74)	
Resident	24.3
Urologist (staff)	75.7
Hospital (n = 74)	
University	85.1
Nonuniversity	14.9
Practice (n = 73)	
Public	61.6
Public and private	38.4

Table 2. Sample questions from survey distributed to urologists.

Question	Response (%)
1. Which drug do you prefer for treating BPH? (n = 74)	
Tamsulosin	90.5
Alfuzosin	0
Finasteride	0
2. Which drug can complicate more cataract surgery? (n = 73)	
Alfuzosin	5.5
Tamsulosin	53.4
Doxazosin	8.2
All have the same effect.	32.9
3. Alpha blockers can complicate cataract surgery because (n = 73)	
They increase IOP and damage visual field.	9.6
They reactivate some uveitis and synechiae.	6.8
They increase cataract density.	2.7
They interfere with pupillary dilatation.	80.8
4. The negative effect of α -blockers on cataract surgery disappears if (n = 71)	
Treatment is stopped 7 days before surgery.	35.2
Treatment is stopped 1 month before surgery.	35.2
Atropine or an α -agonist is prescribed during the previous days.	1.4
The negative effect is semipermanent.	28.2

BPH = benign prostate hyperplasia; IOP = intraocular pressure

The final survey question was associated with misinformation. Most participants believed that the syndrome can be prevented easily by stopping tamsulosin days before cataract surgery. Fewer than a third (28%) were aware of the semipermanent nature of this condition.

The safety of cataract surgery has improved greatly in the recent past. Since Chang and Campbell described IFIS,¹ many studies have confirmed the association between IFIS and tamsulosin and brought attention to the epidemiologic significance of this syndrome.³ A recent study⁴ reports that tamsulosin intake has clearly been responsible for a large number of nonreversible surgical complications in cataract surgery during the past decade. In the past 2 or 3 years, better understanding of the physiopathology of this condition has improved the surgical management of the syndrome and reduced the morbidity associated with tamsulosin intake.⁵⁻⁷ Nevertheless, cataract surgery in patients taking tamsulosin or those who previously took tamsulosin should be considered a high-risk procedure.

111 These data demonstrated that urologists who prac-
 112 tice in Madrid have a good theoretical knowledge of
 113 IFIS. As we expected, tamsulosin is by far the preferred
 114 drug for treating BPH. The degree of knowledge was
 115 similar in all participating hospitals, and we did not
 116 find a correlation with any of the studied variables.
 117 Not surprisingly, most urologists were ignorant of
 118 the morphologic changes induced by the drug and
 119 thought that IFIS could be reversed easily by stopping
 120 tamsulosin days before surgery.⁸

121
 122 More publications about this topic in urology journals
 123 may increase the level of knowledge of certain aspects of
 124 IFIS among members of the urology community. Better
 125 knowledge of this syndrome by the urology community
 126 should, in the intermediate term, result in a reduction in
 127 the prevalence and severity of the syndrome and an
 128 increase in the safety of cataract surgery.
 129
 130
 131
 132

133 REFERENCES

134
 135 1. Chang DF, Campbell JR. Intraoperative floppy iris syndrome
 136 associated with tamsulosin. J Cataract Refract Surg 2005;
 137 31:664-673
 138
 139
 140
 141
 142
 143
 144
 145
 146
 147
 148
 149
 150
 151
 152
 153
 154
 155
 156
 157
 158
 159
 160
 161
 162
 163
 164
 165
 166
 167
 168
 169
 170
 171
 172
 173
 174
 175

2. Sallam A. Awareness of IFIS among primary care physicians
 [letter]. J Cataract Refract Surg 2008; 34:882 176
 177
 3. Blouin M-C, Blouin J, Perreault S, Lapointe A, Dragomir A. Intra-
 operative floppy-iris syndrome associated with α_1 -adrenorecep-
 tors; comparison of tamsulosin and alfuzosin. J Cataract Refract
 Surg 2007; 33:1227-1234 178
 179
 4. Bell CM, Hatch WV, Fischer HD, Cernat G, Paterson JM,
 Gruneir A, Gill SS, Bronskill SE, Anderson GM, Rochon PA.
 Association between tamsulosin and serious ophthalmic adverse
 events in older men following cataract surgery. JAMA 2009;
 301:1991-1996 182
 183
 5. Chang DF, Osher RH, Wang L, Koch DD. Prospective multicenter
 evaluation of cataract surgery in patients taking tamsulosin
 (flomax). Ophthalmology 2007; 114:957-964 184
 185
 6. Chang DF, Braga-Mele R, Mamalis N, Masket S, Miller KM,
 Nichamin LD, Packard RB, Packer M. ASCRS white paper: clinical
 review of intraoperative floppy-iris syndrome; ASCRS Cataract
 Clinical Committee. J Cataract Refract Surg 2008; 34:2153-2162 186
 187
 7. Myers WG, Shugar JK. Optimizing the intracameral dilation
 regimen for cataract surgery: prospective randomized
 comparison of 2 solutions. J Cataract Refract Surg 2009;
 35:273-276 188
 189
 8. Prata TS, Palmiero P-M, Angelilli A, Sbeity Z, De
 Moraes CGV, Liebmann JM, Rich R. Iris morphologic changes
 related to α_1 -adrenergic receptor antagonists implications for
 intraoperative floppy iris syndrome. Ophthalmology 2009;
 116:877-881 190
 191
 192
 193
 194
 195
 196
 197
 198
 199
 200
 201
 202
 203
 204
 205
 206
 207
 208
 209
 210
 211
 212
 213
 214
 215
 216
 217
 218
 219
 220
 221
 222
 223
 224
 225
 226
 227
 228
 229
 230
 231
 232
 233
 234
 235
 236
 237
 238
 239
 240

further anesthesia may be harmful. We believe the potential for loss to follow-up at 1 year may be as high as 40%. On the other hand, the risk of peripheral ablation seems quite low. Our strong recommendation, based on our experience, favors early treatment of peripheral nonperfusion in this setting.

We congratulate the authors on reporting the important clinical finding of peripheral retinal nonperfusion associated with NAT, and offer evidence that indeed this can lead to neovascularization. We strongly suggest that laser treatment be considered since it may prevent long-term ocular complications associated with NAT.

DANIEL F. KIERNAN, MD
MICHAEL P. BLAIR, MD
MICHAEL J. SHAPIRO, MD
Chicago, Illinois

References

1. Goldenberg DT, Wu D, Capone A Jr, et al. Nonaccidental trauma and peripheral retinal nonperfusion. *Ophthalmology* 2010;117:561–6.
2. Brown SM, Shami M. Optic disc neovascularization following severe retinoschisis due to shaken baby syndrome. *Arch Ophthalmol* 1999;117:838–9.
3. Caputo G, de Haller R, Metge F, Dureau P. Ischemic retinopathy and neovascular proliferation secondary to shaken baby syndrome. *Retina* 2008;28(suppl):S42–6.
4. Sturm V, Landau K, Menke MN. Optical coherence tomography findings in shaken baby syndrome. *Am J Ophthalmol* 2008;146:363–8.

Conjunctivochalasis and Subconjunctival Hemorrhage

Dear Editor:

I read with interest the article “Subconjunctival Hemorrhage and Conjunctivochalasis” by Mimura et al.¹ They conclude that conjunctivochalasis (CCh) may have a strong role in the pathogenesis of subconjunctival hemorrhage (SCH) based on the more severe CCh found in subjects with SCH versus the control group. I believe that the control group, as described in the subjects and methods section, was inappropriate for this study. Specifically, as the authors acknowledge in the introduction, SCH is known to be associated with systemic disorders such as diabetes, hypertension, and arteriosclerosis. In the subject group, the authors excluded those with SCH and “history of ocular surgery, ocular trauma, anticoagulant therapy, and contact lens wearers.” The control group was more exclusive, excluding those with several factors that are either known or can reasonably be hypothesized to contribute to SCH. Specifically, “those with a history of using contact lenses, undergoing ocular surgery, or punctal occlusion and patients with infectious conjunctivitis, proptosis, glaucoma, or the eyelid abnormalities, such as entropion, ectropion, and trichiasis were excluded. Furthermore, subjects with a history of diabetes, hypertension, or coronary artery disease were excluded.”

The specific inclusion of variables known to increase SCH in the subjects and exclusion of those variables in the control group make it difficult to determine to independent relationship of CCh to SCH. In the discussion, they note that

the prevalence of hypertension, hyperlipidemia, and diabetes was higher in the SCH patients than in the controls and that those diseases increase the risk of SCH.

Clearly, further studies are needed to determine the relationship between CCh and SCH. If another prospective, nonrandomized study is undertaken, I propose that either subjects with SCH and hypertension, hyperlipidemia, or diabetes be excluded or that the control group is not only age and gender matched but also selected with similar comorbidities to the subject group.

Note. The views expressed in this work are those of the author and do not reflect the official policy or position of the Department of the Navy, Department of Defense, or the United States Government.

JOSEPH SCHMITZ, MD
San Diego, California

Reference

1. Mimura T, Usui T, Yamagami S, et al. Subconjunctival hemorrhage and conjunctivochalasis. *Ophthalmology* 2009;116:1180–6.

Author reply

Dear Editor:

We appreciate the comments expressed by Dr. Joseph Schmitz regarding our manuscript about subconjunctival hemorrhage (SCH) and conjunctivochalasis (CCh) published in the October 2009 issue.¹

I agree with Dr. Schmitz in thinking that further studies are needed to determine the relationship between CCh and SCH using another control group with hypertension, hyperlipidemia or diabetes as we discussed in the manuscript. We have noted that the prevalence of hypertension, hyperlipidemia, and diabetes was higher in our SCH patients than in the controls in the discussion section as a study limitation. Persons with these systemic vascular diseases have an increased risk of macrovascular diseases such as SCH, as well as an age-related increase of CCh. The comments of Dr. Schmitz are helpful.

TATSUYA MIMURA, MD, PhD
Tokyo, Japan

Reference

1. Mimura T, Usui T, Yamagami S, et al. Subconjunctival hemorrhage and conjunctivochalasis. *Ophthalmology* 2009;116:1880–6.

Tamsulosin and Iris Pigmentation

Dear Editor:

We have read with great interest the paper of Santaella et al¹ on the histological changes induced by tamsulosin intake. During the last year we have also been working on the ocular changes induced by alpha adrenergic antagonists, and all the patients that consume these drugs and underwent cataract surgery in our facility have been submitted to an additional examination that included photographs of the pupil to assess the response of these patients to different mydriatics.

When we analyzed these photographs we were surprised because light irides appeared to be more common in patients

Letters to the Editor

who had a long history of tamsulosin intake. During the last year, 45 tamsulosin patients underwent cataract surgery in our clinic. The mean number of years of tamsulosin intake was 7 years (SD, 3.06 years) among the patients with fair iris and 2.7 years (SD, 2.59 years) among those with a dark iris. This difference of 4.3 years, was significant ($P = 0.0003$). The sample is small, the study was not designed to prove this hypothesis and maybe some unidentified confounding variables are responsible for this difference, but the difference between both groups is interesting, and we suspect that tamsulosin may be involved.

In 1919, Calhoun published his thesis: *A consideration of the causes of heterochromia irides with special reference to paralysis of the cervical sympathetic*.² Since then, it is widely accepted that adrenergic innervation is important for the development and maintenance of ocular pigmentation. Iris tissue is probably the only human tissue which pigmentation depends on sympathetic activity. Indeed iris hypochromia has been described in congenital and also in acquired Horner's syndrome.³ From a molecular point of view, these changes are probable due to a reduction in tyrosinase activity.⁴

In the 2 photomicrographs that appear in the Santaella article, one can see that not only dilator muscle but also the iris pigment epithelium is thicker (and darker) in controls than in tamsulosin patients.¹ As these layers are very close, it is possible that they are involved together in this disorder. Indeed in the posterior segment, pigment epithelium plays a major role in the maintenance of photoreceptors.

We ask if these changes are limited to the 2 photographs or were similar changes present in other specimens? Also, was the number of melanosomes in stromal melanocytes, and the thickness of pigment epithelium studied? Some previous papers have demonstrated smaller pupils in tamsulosin patients.⁵ If iris hypochromia is described in these patients, it is possible that the α_1 -adrenergic receptor is also expressed in the uveal melanocytes and intraoperative floppy iris syndrome might be considered part of the spectrum of Horner's syndrome.

JULIO GONZÁLEZ MARTÍN-MORO, MD
FERNANDO GÓMEZ SANZ, OPTOMETRIST
FRANCISCO J. MUNOZ-NEGRETE, MD, PHD
Madrid, Spain

References

1. Santaella RM, Destafeno JJ, Stinnett SS, et al. The effect of α_1 -adrenergic receptor antagonist tamsulosin (flomax) on iris dilator smooth muscle anatomy. *Ophthalmology* 2010;117:1743-9.
2. Calhoun FP. Causes of heterochromia irides with special reference to paralysis of the cervical sympathetic. *Am J Ophthalmol* 1919;2:255-69.
3. Byrne P, Clough C. Hypochromia iridis in acquired Horner's syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:413.
4. Laties AM. Iris colour and relationship of tyrosinase activity to adrenergic innervation. *Nature* 1975;255:152-3.
5. Prata TS, Palmiero PM, Angelilli A, et al. Iris morphologic changes related to alpha(1)-adrenergic receptor antagonists implications for intraoperative floppy iris syndrome. *Ophthalmology* 2009;116:877-81.

Author reply

Dear Editor:

We have read the letter written by Dr. González regarding the possible effect of tamsulosin on iris pigmentation. We find the association very interesting and plausible as a mechanism since sympathetic innervation has been well described to affect iris pigmentation. However, we agree with Dr. González that their study is not designed to prove a cause and effect relationship between tamsulosin use and iris pigmentation and could just represent selection bias or random chance in their limited population. Although we have noticed an increased incidence and severity of intraoperative floppy iris syndrome (IFIS) in lightly pigmented irises, we have not observed a clinical association between tamsulosin use and a decrease in iris pigmentation. In our article, we comment on the possibility of tamsulosin binding to iris melanin as a plausible cause for this clinical observation and relate this hypothesis to the change in effect noted with thymoxamine (another α_1 -adrenergic receptor antagonist) used in patients with diverse iris pigmentation.¹ In our study, we also did not find a dose-dependent effect from tamsulosin use on the iris anatomy, but our subjects were on tamsulosin an average of 20 months in comparison to Dr. González's mean use of 7 years.

The literature on prostaglandin analogs used for glaucoma has shed light on the possible irreversible iris color changes that can occur secondary to the use of these medications, likely through tyrosinase activation.² It appears the rate of decrease in iris pigmentation is so slow that it may take years to notice a change in iris pigmentation. In order to study the possible effect of tamsulosin on iris pigmentation, we believe a longitudinal study involving a large number of patients on tamsulosin treatment for several years would be the best approach. To achieve a better understanding of the pharmacology of tamsulosin in the eye, we believe a study tagging or labeling the tamsulosin molecule with a ligand that could identify where tamsulosin binds exactly within the iris or other ocular structures may further shed light on these topics. We agree with Dr. González that there is a possibility that tamsulosin may lead to a slow decrease in iris pigmentation by the proposed mechanism of chronic α_1 -adrenergic receptor antagonism.

In our study, we did not measure the iris pigment epithelium thickness and have no way of measuring iris stromal melanin or melanosomes by light microscopy. Transmission electron microscopy may assist in obtaining such measurements; however, all our specimens have been histopathologically processed for light microscopy and no remaining tissue is available from our subjects to perform such studies.

We applaud Dr. González and his colleagues for their observation and are grateful for their interest in our work.

RICARDO SANTAELLA, MD
TERRY KIM, MD
Durham, North Carolina

References

1. Diehl DL, Robin AL, Wand M. The influence of iris pigmentation on the miotic effect of thymoxamine. *Am J Ophthalmol* 1991;111:351-5.
2. Stjernschantz JW, Albert DM, Hu DN, et al. Mechanism and clinical significance of prostaglandin-induced iris pigmentation. *Surv Ophthalmol* 2002;47(Suppl 1):S162-75.

13 Bibliografía

1. Chang DF, Campbell JR. Intraoperative floppy iris syndrome associated with tamsulosin. *J Cataract Refract Surg* 2005;31(4):664-73.
2. Chang DF. Use of malyugin pupil expansion device for intraoperative floppy-iris syndrome: Results in 30 consecutive cases. *J Cataract Refract Surg* 2008;34(5):835-41.
3. Chang DF, Braga-Mele R, Mamalis N, et al. ASCRS white paper: Clinical review of intraoperative floppy-iris syndrome. *J Cataract Refract Surg* 2008;34(12):2153-62.
4. Blouin MC, Blouin J, Perreault S, et al. Intraoperative floppy-iris syndrome associated with alpha1-adrenoreceptors: Comparison of tamsulosin and alfuzosin. *J Cataract Refract Surg* 2007;33(7):1227-34.
5. Muramatsu I, Suzuki F, Tanaka T, et al. Alpha1-adrenoceptor subtypes and alpha1-adrenoceptor antagonists. *Yakugaku Zasshi* 2006;126 Spec no.187-98.
6. Suzuki F, Taniguchi T, Nakamura S, et al. Distribution of alpha-1 adrenoceptor subtypes in RNA and protein in rabbit eyes. *Br J Pharmacol* 2002;135(3):600-8.
7. Palea S, Chang DF, Rezik M, et al. Comparative effect of alfuzosin and tamsulosin on the contractile response of isolated rabbit prostatic and iris dilator smooth muscles: Possible model for intraoperative floppy-iris syndrome. *J Cataract Refract Surg* 2008;34(3):489-96.

8. Prata TS, Palmiero PM, Angelilli A, et al. Iris morphologic changes related to alpha(1)-adrenergic receptor antagonists implications for intraoperative floppy iris syndrome. *Ophthalmology* 2009;116(5):877-81.
9. Santaella RM, Destafeno JJ, Stinnett SS, et al. The effect of alpha(1)-adrenergic receptor antagonist tamsulosin (flomax) on iris dilator smooth muscle anatomy. *Ophthalmology* 2010;.
10. Friedman AH. Tamsulosin and the intraoperative floppy iris syndrome. *JAMA* 2009;301(19):2044-5.
11. Bell CM, Hatch WV, Fischer HD, et al. Association between tamsulosin and serious ophthalmic adverse events in older men following cataract surgery. *JAMA* 2009;301(19):1991-6.
12. Amin K, Fong K, Horgan SE. Incidence of intra-operative floppy iris syndrome in a U.K. district general hospital and implications for future workload. *Surgeon* 2008;6(4):207-9.
13. Brian G, Taylor H. Cataract blindness--challenges for the 21st century. *Bull World Health Organ* 2001;79(3):249-56.
14. Perez-Silguero D, Ramallo-Farina Y, Perez-Silguero MA, et al. Comparison of the effectiveness of two different pharmacologic approaches to prevent intraoperative floppy iris syndrome. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2009;84(11):549-56.

15. Schwinn DA, Afshari NA. Alpha(1)-adrenergic receptor antagonists and the iris: New mechanistic insights into floppy iris syndrome. *Surv Ophthalmol* 2006;51(5):501-12.
16. Chang DF, Braga-Mele R, Mamalis N, et al. Clinical experience with intraoperative floppy-iris syndrome. results of the 2008 ASCRS member survey. *J Cataract Refract Surg* 2008;34(7):1201-9.
17. Gallenga PE, Lobefalo L. Postoperative finding in the intraoperative floppy-iris syndrome. *J Cataract Refract Surg* 2007;33(10):1811-2.
18. Oshika T, Ohashi Y, Inamura M, et al. Incidence of intraoperative floppy iris syndrome in patients on either systemic or topical alpha(1)-adrenoceptor antagonist. *Am J Ophthalmol* 2007;143(1):150-1.
19. Takmaz T, Can I. Intraoperative floppy-iris syndrome: Do we know everything about it? *J Cataract Refract Surg* 2007;33(6):1110-2.
20. Gotoh M, Kamihira O, Kinukawa T, et al. Comparison of tamsulosin and naftopidil for efficacy and safety in the treatment of benign prostatic hyperplasia: A randomized controlled trial. *BJU Int* 2005;96(4):581-6.
21. Cheung CM, Awan MA, Sandramouli S. Prevalence and clinical findings of tamsulosin-associated intraoperative floppy-iris syndrome. *J Cataract Refract Surg* 2006;32(8):1336-9.
22. Chadha V, Borooah S, Tey A, et al. Floppy iris behaviour during cataract surgery: Associations and variations. *Br J Ophthalmol* 2007;91(1):40-2.

23. Pringle E, Packard R. Antipsychotic agent as an etiologic agent of IFIS. *J Cataract Refract Surg* 2005;31(12):2240,1; author reply 2241.
24. Villa L. *Medimecum*. 12ª Edición ed. España: EINSA, ediciones informatizadas S.A.; 2007:386.
25. Lawrentschuk N, Bylsma GW. Intraoperative 'floppy iris' syndrome and its relationship to tamsulosin: A urologist's guide. *BJU Int* 2006;97(1):2-4.
26. Gonzalez Martin-Moro J, Martinez Silva V. Treatment with tamsulosin. should the cataract be operated before? *Arch Esp Urol* 2008;61(8):921-2.
27. Abdel-Aziz S, Mamalis N. Intraoperative floppy iris syndrome. *Curr Opin Ophthalmol* 2009;20(1):37-41.
28. Gonzalez Martin-Moro J, Santos Arrontes D, Izquierdo Rodriguez C, et al. I guess you take tamsulosin. *Actas Urol Esp* 2010;34(6):562-4.
29. Settas G, Fitt AW. Intraoperative floppy iris syndrome in a patient taking alfuzosin for benign prostatic hypertrophy. *Eye* 2006;20(12):1431-2.
30. Chadha V, Borooah S. Variations in intake of tamsulosin. *J Cataract Refract Surg* 2007;33(3):362-3.
31. Calotti F, Steen D. Labetalol causing intraoperative floppy-iris syndrome. *J Cataract Refract Surg* 2007;33(1):170-1.

32. Ugarte M, Leong T, Rassam S, et al. Intraoperative floppy-iris syndrome, alpha1-adrenergic antagonists, and chronic intake of mianserin: Is there an association? *J Cataract Refract Surg* 2007;33(1):170.
33. Issa SA, Dagres E. Intraoperative floppy-iris syndrome and finasteride intake. *J Cataract Refract Surg* 2007;33(12):2142-3.
34. Fine IH, Dworetzky J, Hoffman RS, et al. Range of drugs associated with IFIS. *J Cataract Refract Surg* 2009;35(1):202.
35. Yeu E, Grostern R. Saw palmetto and intraoperative floppy-iris syndrome. *J Cataract Refract Surg* 2007;33(5):927-8.
36. Seth A, Truscott S, Chew J. Health supplement associated with intraoperative floppy-iris syndrome. *J Cataract Refract Surg* 2010;36(6):1050-1.
37. Issa SA, Hadid OH, Baylis O, et al. Alpha antagonists and intraoperative floppy iris syndrome: A spectrum. *Clin Ophthalmol* 2008;2(4):735-41.
38. Neff KD, Sandoval HP, Fernandez de Castro LE, et al. Factors associated with intraoperative floppy iris syndrome. *Ophthalmology* 2009;116(4):658-63.
39. Muqit MM, Menage MJ. Intraoperative floppy iris syndrome. *Ophthalmology* 2006;113(10):1885,6; author reply 1886.
40. Doménech Massons JM. Fundamentos de diseño y estadística. investigación científica: Diseño de estudios. 2009;825.

41. Shannon R, Chaudhry M. Effect of alpha1-adrenergic receptors in cardiac pathophysiology. *Am Heart J* 2006;152(5):842-50.
42. Zhong H, Minneman KP. Alpha1-adrenoceptor subtypes. *Eur J Pharmacol* 1999;375(1-3):261-76.
43. Manvikar S, Allen D. Cataract surgery management in patients taking tamsulosin staged approach. *J Cataract Refract Surg* 2006;32(10):1611-4.
44. Shah N, Tendulkar M, Brown R. Should we anticipate intraoperative floppy iris syndrome (IFIS) even with very short history of tamsulosin? *Eye* 2009;23(3):740.
45. Norris JH, Mall S, Burnett CA. Floppy iris syndrome hull hooks (FISH hooks): A new technique for managing IFIS in trabeculectomy surgery. *Eye* 2009;23(3):743-4.
46. Au L, Wechsler D, Fenerty C. Alpha antagonists and intraoperative floppy iris syndrome (IFIS) during trabeculectomy. *Eye* 2007;21(5):671-2.
47. Shapiro BL, Petrovic V, Lee SE, et al. Choroidal detachment following the use of tamsulosin (flomax). *Am J Ophthalmol* 2007;143(2):351-3.
48. Kerimoglu H, Zengin N, Ozturk B, et al. Unilateral chemosis, acute onset myopia and choroidal detachment following the use of tamsulosin. *Acta Ophthalmol* 2009;.
49. Martin-Moro JG, Botin DM, Munoz-Negrete FJ. Possible effect of systemic sympatholytic drugs on apraclonidine test. *Can J Ophthalmol* 2009;44(4):463; author reply 463-4.

50. Waqar S, Simcock P. Lower lid entropion secondary to treatment with alpha-1a receptor antagonist: A case report. *J Med Case Reports* 2010;477.
51. Takmaz T, Can I. Clinical features, complications, and incidence of intraoperative floppy iris syndrome in patients taking tamsulosin. *Eur J Ophthalmol* 2007;17(6):909-13.
52. Chang DF, Osher RH, Wang L, et al. Prospective multicenter evaluation of cataract surgery in patients taking tamsulosin (flomax). *Ophthalmology* 2007;114(5):957-64.
53. Lim LA, Frost A. Iris tears secondary to intraoperative floppy-iris syndrome associated with tamsulosin. *J Cataract Refract Surg* 2006;32(10):1777.
54. Gaynes BI. Tamsulosin and ophthalmic adverse events after cataract surgery. *JAMA* 2009;302(10):1055; author reply 1055.
55. Ponce-de-Leon S. Tamsulosin and ophthalmic adverse events after cataract surgery. *JAMA* 2009;302(10):1054; author reply 1055.
56. Gurbaxani A, Packard R. Intracameral phenylephrine to prevent floppy iris syndrome during cataract surgery in patients on tamsulosin. *Eye* 2007;21(3):331-2.
57. Schulze R,Jr. Epi-shugarcaine with plain balanced salt solution for prophylaxis of intraoperative floppy-iris syndrome. *J Cataract Refract Surg* 2010;36(3):523.
58. Myers WG, Shugar JK. Optimizing the intracameral dilation regimen for cataract surgery: Prospective randomized comparison of 2 solutions. *J Cataract Refract Surg* 2009;35(2):273-6.

59. Shugar JK. Prophylaxis for IFIS. *J Cataract Refract Surg* 2007;33(6):942-3.
60. Chen AA, Kelly JP, Bhandari A, et al. Pharmacologic prophylaxis and risk factors for intraoperative floppy-iris syndrome in phacoemulsification performed by resident physicians. *J Cataract Refract Surg* 2010;36(6):898-905.
61. Agarwal A, Malyugin B, Kumar DA, et al. Modified malyugin ring iris expansion technique in small-pupil cataract surgery with posterior capsule defect. *J Cataract Refract Surg* 2008;34(5):724-6.
62. Bendel RE, Phillips MB. Preoperative use of atropine to prevent intraoperative floppy-iris syndrome in patients taking tamsulosin. *J Cataract Refract Surg* 2006;32(10):1603-5.
63. Masket S, Belani S. Combined preoperative topical atropine sulfate 1% and intracameral nonpreserved epinephrine hydrochloride 1:4000 [corrected] for management of intraoperative floppy-iris syndrome. *J Cataract Refract Surg* 2007;33(4):580-2.
64. Pong JC, Tang WW, Lai JS. Toxic endothelial cell destruction syndrome after intraocular lens repositioning with intracameral epinephrine. *J Cataract Refract Surg* 2008;34(11):1990-1.
65. Storr-Paulsen A, Norregaard JC, Borne KK, et al. Intraoperative floppy iris syndrome (IFIS): A practical approach to medical and surgical considerations in cataract extractions. *Acta Ophthalmol* 2009;.

66. Goldman JM, Karp CL. Adjunct devices for managing challenging cases in cataract surgery: Capsular staining and ophthalmic viscosurgical devices. *Curr Opin Ophthalmol* 2007;18(1):52-7.
67. Goldman JM, Karp CL. Adjunct devices for managing challenging cases in cataract surgery: Pupil expansion and stabilization of the capsular bag. *Curr Opin Ophthalmol* 2007;18(1):44-51.
68. Kershner RM. Management of the small pupil for clear corneal cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 2002;28(10):1826-31.
69. Graether JM. Graether pupil expander for managing the small pupil during surgery. *J Cataract Refract Surg* 1996;22(5):530-5.
70. Tint NL, Yeung AM, Alexander P. Management of intraoperative floppy-iris syndrome-associated iris prolapse using a single iris retractor. *J Cataract Refract Surg* 2009;35(11):1849-52.
71. Oetting TA, Omphroy LC. Modified technique using flexible iris retractors in clear corneal cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 2002;28(4):596-8.
72. Lockington D, Gavin MP. Intraoperative floppy-iris syndrome: Role of the bimanual approach. *J Cataract Refract Surg* 2009;35(6):964.
73. Hu YJ, Hou P. Managing iris prolapse. *J Cataract Refract Surg* 2010;36(6):1064; author reply 1064-5.

74. Goodyear MD, Krleza-Jeric K, Lemmens T. The declaration of helsinki. *BMJ* 2007;335(7621):624-5.
75. Carlson RV, Boyd KM, Webb DJ. The revision of the declaration of helsinki: Past, present and future. *Br J Clin Pharmacol* 2004;57(6):695-713.
76. Heyworth P, Thompson GM, Tabandeh H, et al. The relationship between clinical classification of cataract and lens hardness. *Eye (Lond)* 1993;7 (Pt 6)(Pt 6):726-30.
77. MacLachlan C, Howland HC. Normal values and standard deviations for pupil diameter and interpupillary distance in subjects aged 1 month to 19 years. *Ophthalmic Physiol Opt* 2002;22(3):175-82.
78. Roarty JD, Keltner JL. Normal pupil size and anisocoria in newborn infants. *Arch Ophthalmol* 1990;108(1):94-5.
79. Richman JE, McAndrew KG, Decker D, et al. An evaluation of pupil size standards used by police officers for detecting drug impairment. *Optometry* 2004;75(3):175-82.
80. Hashemi H, Yazdani K, Khabazkhoob M, et al. Distribution of photopic pupil diameter in the tehran eye study. *Curr Eye Res* 2009;34(5):378-85.
81. Bradley JC, Anderson JE, Xu KT, et al. Comparison of colvard pupillometer and infrared digital photography for measurement of the dark-adapted pupil diameter. *J Cataract Refract Surg* 2005;31(11):2129-32.

82. Brown SM, Khanani AM, Bradley JC. Burst-shot infrared digital photography for measuring low-light pupil. *J Cataract Refract Surg* 2007;33(9):1502; author reply 1502-3.
83. Yang H, Lee M, Kim JB, et al. Burst-shot infrared digital photography to determine scotopic pupil diameter. *J Cataract Refract Surg* 2006;32(12):2113-7.
84. Kohnen EM, Zubcov AA, Kohnen T. Scotopic pupil size in a normal pediatric population using infrared pupillometry. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2004;42(1):18-23.
85. Rosen ES. Quantify. *J Cataract Refract Surg* 2002;28(2):203-4.
86. Colvard M. Defining mesopic and scotopic. *J Cataract Refract Surg* 2003;29(1):6-7.
87. Ratanapakorn T, Yospaiboon Y, Chaisrisawadsuk N. Single dose of 1% tropicamide and 10% phenylephrine for pupil dilation. *J Med Assoc Thai* 2006;89(11):1934-9.
88. Yospaiboon Y, Luanratanakorn P, Noppawinyoowong C. Randomized double-blind study of phenylephrine 2.5% vs 10% on pupillary dilation. *J Med Assoc Thai* 2004;87(11):1380-4.
89. Wong TY, Klein BE, Klein R, et al. Refractive errors, intraocular pressure, and glaucoma in a white population. *Ophthalmology* 2003;110(1):211-7.
90. Klein BE, Klein R, Sponsel WE, et al. Prevalence of glaucoma. the beaver dam eye study. *Ophthalmology* 1992;99(10):1499-504.

91. Beynat J, Soichot P, Bidot S, et al. Iris heterochromia in acquired horner's syndrome. *J Fr Ophtalmol* 2007;30(7):e19.
92. Byrne P, Clough C. Hypochromia iridis in acquired horner's syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55(5):413.
93. Iris colour and relationship of tyrosinase activity to adrenergic innervation. *Nature* 1975;255(5504):152-3.
94. Imesch PD, Wallow IH, Albert DM. The color of the human eye: A review of morphologic correlates and of some conditions that affect iridial pigmentation. *Surv Ophthalmol* 1997;41 Suppl 2S117-23.
95. Laties AM. Ocular melanin and the adrenergic innervation to the eye. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1974;72:560-605.
96. Mendhekar DN. Imipramine monotherapy-induced hyperpigmentation in an adolescent girl. *Indian J Med Sci* 2005;59(9):405-6.
97. Atkin DH, Fitzpatrick RE. Laser treatment of imipramine-induced hyperpigmentation. *J Am Acad Dermatol* 2000;43(1 Pt 1):77-80.
98. Sicari MC, Lebowhl M, Baral J, et al. Photoinduced dermal pigmentation in patients taking tricyclic antidepressants: Histology, electron microscopy, and energy dispersive spectroscopy. *J Am Acad Dermatol* 1999;40(2 Pt 2):290-3.
99. Domarus D. Adrenochrome deposits in the cornea ("black cornea"). A clinical-pathological case report. *Ophthalmologica* 1977;175(3):166-70.

100. REINECKE RD, KUWABARA T. Corneal deposits secondary to topical epinephrine. *Arch Ophthalmol* 1963;70:170-2.
101. Kaiser PK, Pineda R, Albert DM, et al. 'Black cornea' after long-term epinephrine use. *Arch Ophthalmol* 1992;110(9):1273-5.
102. Pfeiffer N, Grierson I, Goldsmith H, et al. Histological effects in the iris after 3 months of latanoprost therapy: The mainz 1 study. *Arch Ophthalmol* 2001;119(2):191-6.
103. Grierson I, Pfeiffer N, Cracknell KP, et al. Histology and fine structure of the iris and outflow system following latanoprost therapy. *Surv Ophthalmol* 2002;47 Suppl 1S176-84.
104. Arranz-Marquez E, Teus MA, Saornil MA, et al. Analysis of irises with a latanoprost-induced change in iris color. *Am J Ophthalmol* 2004;138(4):625-30.
105. Lamminen H, Voipio V, Manninen T, et al. Effects of latanoprost in iris bioidentification. *Acta Ophthalmol* 2009;87(5):529-31.
106. Liesegang TJ. Herpes zoster virus infection. *Curr Opin Ophthalmol* 2004;15(6):531-6.
107. Van der Lelij A, Ooijman FM, Kijlstra A, et al. Anterior uveitis with sectoral iris atrophy in the absence of keratitis: A distinct clinical entity among herpetic eye diseases. *Ophthalmology* 2000;107(6):1164-70.

108. Diez MR, De la Rosa G, Pascual R, et al. Prophylaxis of postoperative endophthalmitis with intracameral cefuroxime: A five years' experience. Arch Soc Esp Oftalmol 2009;84(2):85-9.

109. Endophthalmitis Study Group, European Society of Cataract & Refractive Surgeons. Prophylaxis of postoperative endophthalmitis following cataract surgery: Results of the ESCRS multicenter study and identification of risk factors. J Cataract Refract Surg 2007;33(6):978-88.

110. Barry P, Seal DV, Gettinby G, et al. ESCRS study of prophylaxis of postoperative endophthalmitis after cataract surgery: Preliminary report of principal results from a european multicenter study. J Cataract Refract Surg 2006;32(3):407-10.

111. Montan PG, Wejde G, Koranyi G, et al. Prophylactic intracameral cefuroxime. efficacy in preventing endophthalmitis after cataract surgery. J Cataract Refract Surg 2002;28(6):977-81.

112. Garcia-Saenz MC, Arias-Puente A, Rodriguez-Caravaca G, et al. Effectiveness of intracameral cefuroxime in preventing endophthalmitis after cataract surgery ten-year comparative study. J Cataract Refract Surg 2010;36(2):203-7.

113. Yaycioglu O, Altan-Yaycioglu R. Intraoperative floppy iris syndrome: Facts for the urologist. Urology 2010;.

114. Michel MC, Pfeiffer N, Hofner K. What does "intraoperative floppy iris" syndrome mean for urologists? Urologe A 2006;45(12):1547-8.

115. Tiwari A. Floppy iris syndrome associated with tamsulosin: What are the implications for urologists? *Nat Clin Pract Urol* 2005;2(12):594-5.
116. Sallam A, Gunasekera V, Kashani S, et al. Awareness of IFIS among primary care physicians. *J Cataract Refract Surg* 2008;34(6):882.
117. Friedman AH. Alpha1-adrenergic blockers and intraoperative floppy-iris syndrome. *Arch Ophthalmol* 2009;127(11):1538-9.
118. Chang DF. Floppy iris syndrome: Why BPH treatment can complicate cataract surgery. *Am Fam Physician* 2009;79(12):1051, 1055-6.
119. Esmaeli-Gutstein B, Hewlett BR, Pashby RC, et al. Distribution of adrenergic receptor subtypes in the retractor muscles of the upper eyelid. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 1999;15(2):92-9.
120. Altan-Yaycioglu R, Yaycioglu O, Gul U, et al. The effects of two systemic alpha1-adrenergic blockers on pupil diameter: A prospective randomized single-blind study. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2007;375(3):199-203.