



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Máster

Búsqueda de biomarcadores diagnósticos
objetivos en fibromialgia mediante tomografía
de coherencia óptica.

Searching for objective diagnostic biomarkers in
fibromyalgia using optical coherence
tomography.

Autor/es

Álvaro Tello Fernández

Director/es

Elena García Martín

Facultad de Medicina de Zaragoza

Máster Universitario de Iniciación a la Investigación en Medicina

Año 2020-2021

RESUMEN

PROPÓSITO: Evaluar si el uso de tomografía de coherencia óptica y la angiografía mediada por tomografía de coherencia óptica pueden emplearse para encontrar biomarcadores diagnósticos objetivos en la fibromialgia.

MÉTODOS: Se realizó un estudio de casos y controles, que incluyó a 50 pacientes diagnosticados de fibromialgia y 232 controles sanos a los que se exploró la función visual (con medida de la agudeza visual y de la sensibilidad al contraste), la estructura de la neurorretina (mediante imágenes por tomografía de coherencia óptica con segmentación y análisis de espesores de las capas superficiales de la retina), y la densidad de vascularización de los plexos vasculares superficiales (con angiografía mediada por tomografía de coherencia óptica).

RESULTADOS: Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina al comparar los ojos de controles sanos con los de pacientes afectos de fibromialgia (Test de T-Student $p<0,05$). Las mayores diferencias se encontraron en el sector temporal, con una disminución media de $6,48 \mu\text{m}$, un 6,22% menos ($104,17 \pm 12,05$ vs. $97,69 \pm 10,98$, $p = 0,012$). Los valores obtenidos en las pruebas de función visual y de la microvasculatura retiniana al comparar los ojos de controles sanos con los de sujetos con fibromialgia no mostraron diferencias estadísticamente significativas.

CONCLUSIONES: Existe una diferencia de espesores en las capas superficiales de la retina de pacientes con fibromialgia detectable con el uso de aparatos de tomografía de coherencia óptica. Esta afección comparte el patrón de otras enfermedades neurodegenerativas, con mayor compromiso de los sectores temporales. Estos resultados podrían emplearse como potencial biomarcador, pero la diferencia en los datos obtenidos con diferentes dispositivos no permite generalizar su aplicación en la práctica clínica.

Palabras clave: Fibromialgia, capa de fibras nerviosas de la retina, tomografía de coherencia óptica, angiografía por tomografía de coherencia óptica.

ABSTRACT

PURPOSE: To assess whether the application of optical coherence tomography and optical coherence tomography angiography can be used to find objective diagnostic biomarkers in fibromyalgia patients.

METHODS: A case and control study was carried out, including 50 fibromyalgia patients and 232 healthy controls. visual function (with measurement of visual acuity and contrast sensitivity), neuroretinal structure (by optical coherence tomography imaging with segmentation and thickness analysis of superficial retinal layers), and vascularization density of superficial vascular plexuses (with optical coherence tomography-mediated angiography) were explored.

RESULTS: Statistically significant differences in retinal nerve fiber layer thickness were found when comparing eyes of healthy controls with those of fibromyalgia patients (Student's t-test $p<0.05$). The largest differences were found in the temporal sector, with a mean decrease of $6.48 \mu\text{m}$, 6.22% less (104.17 ± 12.05 vs. 97.69 ± 10.98 , $p = 0.012$). Values obtained in visual function and retinal microvasculature tests when comparing eyes of healthy controls with those of subjects with fibromyalgia showed no statistically significant differences.

CONCLUSIONS: There is a thickness difference in the superficial retinal layers of patients with fibromyalgia detectable with the use of optical coherence tomography devices. This condition shares the pattern of other neurodegenerative diseases, with greater involvement of the temporal sectors. These results could be used as a potential biomarker, but the difference in the data obtained with different devices does not allow generalizing their application in clinical practice.

Keywords: Fibromyalgia, retinal nerve fiber layer, optical coherence tomography, optical coherence tomography angiography.

ÍNDICE

RESUMEN	4
ABSTRACT	5
ÍNDICE.....	6
FIGURAS Y TABLAS	7
ABREVIATURAS	9
1.INTRODUCCIÓN	11
1.1 ANTECEDENTES	11
DEFINICIÓN DE FIBROMIALGIA.....	11
TEORÍAS Y MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS	13
1.2 ESTADO ACTUAL DEL TEMA	14
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	18
3.MATERIAL Y MÉTODOS	19
3.1 DISEÑO	19
3.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.....	19
3.3 CUESTIONES ÉTICAS	20
3.4 PROTOCOLO EXPLORATORIO	20
AGUDEZA VISUAL Y SENSIBILIDAD AL CONTRASTE.....	21
TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA	23
ANGIOGRAFÍA MEDIANTE OCT.....	27
RESUMEN DE VARIABLES ESTUDIADAS	28
3.5 CÁLCULO DE TAMAÑO MUESTRAL. RECOGIDA Y ANÁLISIS DE DATOS	29
4. RESULTADOS.....	31
4.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO.....	31
4.1 ANÁLISIS COMPARATIVO ENTRE CASOS Y CONTROLES	32
4.2 ANÁLISIS COMPARATIVO ENTRE TIPOS DE FIBROMIALGIA	35
4.3 MODELOS DE REGRESIÓN LINEAL MÚLTIPLE	37
5. DISCUSIÓN	41
6.CONCLUSIONES.....	45
BIBLIOGRAFÍA	46
ANEXOS.....	51

FIGURAS Y TABLAS

Figura 1: Puntos dolorosos de la Fibromialgia

Figura 2: Escalas de valoración de ACR (American College of Rheumatology)

Figura 3: Esquema de los plexos vasculares retinianos

Figura 4: Imágenes de OCT-A (angiografía mediada por tomografía de coherencia óptica) en face

Figura 5: Optotipo Snellen y concepto de agudeza visual

Figura 6: Test ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) y Pelli Robson

Figura 7: Interferómetro de Michelson

Figura 8: Comparativa OCT (tomografía de coherencia óptica) vs histología de capas de la retina

Figura 9: Exploraciones con OCT (tomografía de coherencia óptica) Spectralis

Figura 10: Protocolo Wide 3D(H) + 5LineCross 12x9mm con tomografía de coherencia óptica Triton

Figura 11: Angiografía mediada por tomografía de coherencia óptica Triton con mapa de flujo y densidad vascular (DV)

Figura 12: Distribución por edades de controles y pacientes con Fibromialgia

Figura 13: Medias de espesor de capa de fibras nerviosas casos y controles con Spectralis

Figura 14: Medias de espesor de capa de fibras nerviosas por subgrupos de Fibromialgia con Spectralis

Figura 15: Curva ROC obtenida con dispositivo Spectralis

Figura 16: Curva ROC obtenida con dispositivo Triton

Tabla 1: Criterios diagnósticos de la fibromialgia según el American College of Rheumatology (ACR) y American Pain Society Taxonomy (ACTTION-AAPT)

Tabla 2: Variables del estudio

Tabla 3: Análisis descriptivo

Tabla 4: Comparativa función visual

Tabla 5: Comparativa de tomografía de coherencia óptica Spectralis

Tabla 6: Comparativa tomografía de coherencia óptica Triton

Tabla 7: Comparativa de angiografía mediada por tomografía de coherencia óptica

Tabla 8: Función visual s por subgrupos

Tabla 9: Tomografía de coherencia óptica por subgrupos con dispositivo Spectralis

Tabla 10: Tomografía de coherencia óptica por subgrupos con dispositivo Triton

Figura 11: Comparación entre subgrupos de angiografía por tomografía de coherencia óptica con Triton

Figura 12: Regresión logística, tomografía de coherencia óptica Spectralis

Figura 13: Regresión logística, tomografía de coherencia óptica Triton

ABREVIATURAS

AAPT: *American Pain Society Taxonomy* (Taxonomía de la Sociedad Americana del Dolor)

ACR: *American College of Rheumatology* (Colegio Americano de Reumatología)

ACTTION: Analgesic, Anesthetic, and Addiction Clinical Trial Translations Innovations Opportunities and Networks (Oportunidades y Redes de Innovaciones en Traducciones de Ensayos Clínicos de Analgésicos, Anestésicos y Adicciones.

AUC: *Area Under the Curve* (Área Bajo la Curva)

ANOVA: *ANalysis of VAriance* (Análisis de Varianzas)

AV: Agudeza Visual

CFNR: Capa de Fibras Nerviosas de la Retina

CSF: *Contrast Sensitivity Function* (Función de Sensibilidad al Contraste)

CVI: *Choroidal Vascularity Index* (Índice de Vascularización Coroidea)

DTM: Disfunción Temporo-mandibular

EM: Esclerosis Múltiple

EPR: Epitelio Pigmentario de la Retina

ETDRS: *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (Estudio del Tratamiento Precoz de la Retinopatía Diabética)

FM: Fibromialgia

fMRI: *Functional Magnetic Resonance Imaging* (Imagen funcional por Resonancia Magnética)

GCL: *Ganglion Cell Layer* (Capa de Células Ganglionares)

HUMS: Hospital Universitario Miguel Servet

LDF: *Linear Discriminant Function* (Función Lineal Discriminante)

logMAR: Logaritmo del Mínimo Ángulo de Resolución

MAVC: Mejor Agudeza Visual Corregida

MR: *Magnetic Resonance* (Resonancia Magnética)

NO: Nervio óptico

OCT: *Optical Coherence Tomography* (Tomografía de Coherencia Óptica)

OCT-A: Angiografía mediada por Tomografía de Coherencia Óptica

PIO: Presión Intraocular

PMB: *Papillomacular Bundle* (Haz Papilo-macular)

rCBF: *regional Cerebral Blood Flow* (Flujo Sanguíneo Cerebral Regional)

RM: Resonancia Magnética

SD-OCT: *Spectral-Domain Optical Coherence Tomography* (Tomografía de Coherencia Óptica de Dominio Espectral)

SPECT: *Single-Photon Emission Computed Tomography* (Tomografía Computerizada por Emisión de Fotón Único)

SS-OCT: *Swept-Source Optical Coherence Tomography* (Tomografía de Coherencia Óptica de Fuente de Barrido)

VD: *Vascular Density* (Densidad Vascular)

WPI: *Widespread Pain Index* (Índice de Dolor Generalizado)

ZAF: Zona Avascular Foveal

1. INTRODUCCIÓN

1.1 ANTECEDENTES

DEFINICIÓN DE FIBROMIALGIA

La fibromialgia (FM) es un trastorno del sistema nervioso central (SNC) englobado dentro de los síndromes de sensibilidad central (1). Es un trastorno común que afecta aproximadamente al 2-4% de la población con una relación hombre-mujer 3:1 (2), cuya manifestación cardinal es un dolor crónico y generalizado (3). Fue descrita originalmente en 1990 por el Colegio Americano de Reumatología (ACR) como un dolor difuso, generalizado y continuo de al menos 3 meses de duración que debía estar presente en al menos 11 de los 18 puntos dolorosos, por encima y por debajo de la cintura y en el lado derecho e izquierdo del cuerpo (4) (Figura 1).

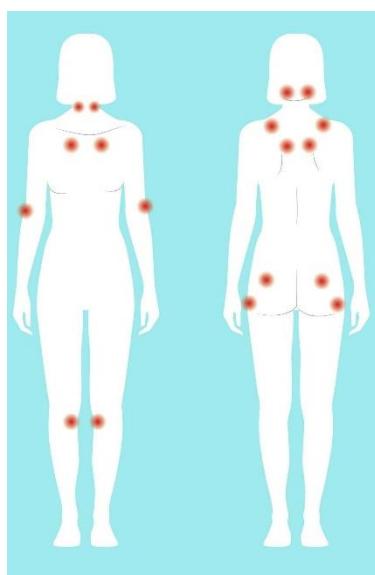


Figura 1. Puntos dolorosos específicos de la Fibromialgia: localización en el plano frontal (derecha) y dorsal (izquierda) de los puntos que desencadenan dolor a la palpación en pacientes con fibromialgia

A pesar de que el diagnóstico sigue siendo exclusivamente clínico, los criterios originales se han ido actualizando, incluyendo síntomas no relacionados con el dolor y mejorando la cuestionable especificidad y practicidad de los puntos dolorosos. El ACR (American College of Rheumatology) publicó una primera actualización en 2010 (5), eliminando los clásicos 18 puntos, y añadiendo dos escalas de valoración: la *Widespread Pain Index (WPI)* y la *Symptom Severity Score (SSS)*. En la primera, se valora la presencia de dolor en los últimos 7 días en 19 regiones diferentes del cuerpo, la puntuación se obtiene sumando un punto por cada región; en la segunda, se valora del 0 al 3 según la gravedad los siguientes ítems: fatiga, problemas de sueño,

síntomas cognitivos, dolor de cabeza, dolor abdominal o depresión con hasta un máximo de 12 puntos (Figura 2).

En 2016, el ACR publicó una revisión del sistema 2010/2011 basado exclusivamente en las dos escalas (6) (Tabla 1), que incluye el criterio necesario de presentar dolor generalizado en 4 de las siguientes 5 regiones: superior derecha, superior izquierda, inferior derecha, inferior izquierda y axial. Aclaraba que el diagnóstico de FM puede realizarse con independencia de otros diagnósticos. Y actualizaba la escala WPI para que pueda ser cumplimentada por el propio paciente (Figura 2).

<p>Índice de dolor generalizado (1 punto por casilla de verificación; rango de puntuación: 0-19 puntos)</p> <p>① Indique si ha tenido dolor o sensibilidad durante los últimos 7 días en las áreas que se muestran a continuación. Marque las casillas del diagrama para cada área en la que haya tenido dolor o sensibilidad.</p>	<p>Severidad de los síntomas (rango de puntuación: 0-12 puntos)</p> <p>② Para cada síntoma que se enumera a continuación, utilice la siguiente escala para indicar la gravedad del síntoma durante los últimos 7 días.</p> <ul style="list-style-type: none"> • No hay problema • Problema leve o leve: generalmente leve o intermitente • Problema moderado: problemas considerables; a menudo presente y / o en un nivel moderado • Problema grave: problemas continuos que perturban la vida <table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <thead> <tr> <th>Puntos</th> <th>0</th> <th>1</th> <th>2</th> <th>3</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A. Fatiga</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>B. Problemas para pensar o recordar</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>C. Despertarse cansado (no descansado)</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> </tbody> </table> <p>③ Durante los últimos 6 meses, ¿ha tenido alguno de los siguientes síntomas?</p> <table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <thead> <tr> <th>Puntos</th> <th>0</th> <th>1</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A. Dolor o calambres en la parte inferior del abdomen.</td> <td><input type="checkbox"/> No</td> <td><input type="checkbox"/> Sí</td> </tr> <tr> <td>B. Depresión</td> <td><input type="checkbox"/> No</td> <td><input type="checkbox"/> Sí</td> </tr> <tr> <td>C. Dolor de cabeza</td> <td><input type="checkbox"/> No</td> <td><input type="checkbox"/> Sí</td> </tr> </tbody> </table> <p>Criterios adicionales (sin puntuación)</p> <p>④ ¿Han estado presentes los síntomas de las preguntas 2 y 3 y el dolor generalizado a un nivel similar durante al menos 3 meses?</p> <p><input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sí</p> <p>⑤ ¿Tiene un trastorno que de otro modo explicaría el dolor?</p> <p><input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sí</p>	Puntos	0	1	2	3	A. Fatiga	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	B. Problemas para pensar o recordar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	C. Despertarse cansado (no descansado)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Puntos	0	1	A. Dolor o calambres en la parte inferior del abdomen.	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Sí	B. Depresión	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Sí	C. Dolor de cabeza	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Sí
Puntos	0	1	2	3																													
A. Fatiga	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																													
B. Problemas para pensar o recordar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																													
C. Despertarse cansado (no descansado)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																													
Puntos	0	1																															
A. Dolor o calambres en la parte inferior del abdomen.	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Sí																															
B. Depresión	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Sí																															
C. Dolor de cabeza	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Sí																															

Figura 2. Escalas de valoración del ACR (American College of Reumatology): WPI (Widespread Pain Index) a la izquierda con los 19 puntos de dolor. SSI (Symptom Severity Index) a la derecha con los síntomas cognitivos y somáticos.

En 2018, un grupo de trabajo internacional esponsorizado por el ACTTION (Analgesic, Anesthetic, and Addiction Clinical Trial Translations Innovations Opportunities and Networks) – iniciativa AAPT (American Pain Society Taxonomy) sugrieron unos nuevos criterios diagnósticos de FM (7) como parte de un proyecto más grande, con el fin de desarrollar un sistema diagnóstico para los trastornos crónicos del dolor. Definieron los síntomas fundamentales de FM como dolor multisistémico añadido a fatiga o problemas de sueño. Otros síntomas como la sensibilización general de tejidos blandos, rigidez y sensibilidad ambiental, son considerados de apoyo, pero son necesarios para el diagnóstico (Tabla 1).

Tabla 1. Comparación de criterios diagnósticos

Criterios	Criterios del American College of Rheumatology 2010/2011 con cambios propuestos para 2016	ACTTION-Iniciativa de taxonomía del dolor de la Sociedad Estadounidense del Dolor
Criterios básicos		
Duración de los síntomas	>3 meses y nivel similar	>3 meses tanto para el dolor en varios sitios como para la fatiga / sueño
Ubicación del dolor	Dolor generalizado: 24 de las 5 regiones del cuerpo (superior izquierda, superior derecha, inferior izquierda, inferior derecha, axial)	Dolor multisitio: 26 de 9 regiones del cuerpo (cabeza, brazo izquierdo, brazo derecho, pecho, abdomen, parte superior de la espalda, parte inferior de la espalda / glúteos, pierna izquierda, pierna derecha)
Puntuación de la escala de fibromialgia	Puntuación WPI 27 y SSS 25 o puntuación WPI de 4-6 y SSS 29	No aplica
Fatiga / sueño	No aplica	Problemas de sueño o fatiga de moderados a graves
Criterios / comentarios adicionales	Un diagnóstico de fibromialgia es válido independientemente de otros diagnósticos	Las características adicionales que no son necesarias pero que respaldan el diagnóstico incluyen sensibilidad, problemas cognitivos, rigidez musculoesquelética, hipersensibilidad ambiental e hipervigilancia.

ACTCIÓN = Oportunidades y redes de innovaciones en traducciones de ensayos clínicos de analgésicos, anestésicos y adicciones; SSS = puntuación de gravedad de los síntomas; WPI = Índice de dolor generalizado.

Tabla1. Comparativa entre los criterios del ACR (izquierda) y ACTTION-AAPT (derecha)

TEORÍAS Y MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS

Diversos estudios han puesto en evidencia la asociación familiar entre pacientes con FM con hasta un 50% de heredabilidad (8), apoyando un posible sustrato genético. La mayoría de los genes implicados están relacionados con el funcionamiento de diversos neurotransmisores en el sistema nervioso central (SNC); tanto en las vías adrenérgicas *ADRB2*, *COMT*, como serotoninérgicas *HTR2A*, *SLC6A4* (9) y dopaminérgicas *DRD3*, *DRD4*, *TAAR* (10). La variante alélica Z del gen *SERPINA1* relacionado con una producción baja de α 1-antitripsina se encontró con mayor frecuencia en cohortes españolas (11) y estadounidenses (12) de pacientes con FM, recalmando una posible alteración en los mecanismos inflamatorios. No obstante, ninguno de los polimorfismos es exclusivo de la patología, ya que muchas variantes son compartidas con sujetos afectos de otras patologías de dolor crónico musculoesquelético como la disfunción temporomandibular (DTM), y otros fenotipos de dolor crónico generalizado distintos a la FM.

Es cada vez más evidente que en este tipo de síndromes existen varios desencadenantes tanto físicos como psicológicos que dan lugar a una amplificación del dolor y a la aparición de trastornos cognitivos y emocionales. Condiciones como la ansiedad y la depresión están presentes en el 25-65% de pacientes con FM según las series (13), compartiendo con éstas varios factores de riesgo modificables como la mala higiene del sueño, inactividad física y obesidad (14,15). Dentro de los factores de riesgo no modificables se encuentra el ser mujer, poseer mutaciones específicas en los genes mencionados en el párrafo anterior, y la presencia de patología dolorosa concomitante (3). Por ejemplo, hay estudios que reportan una incidencia de FM del 20-30% en pacientes con enfermedades inflamatorias como el lupus eritematoso

sistémico o la artritis reumatoide, llevando en algunos casos a fallos en el diagnóstico por asociar los síntomas a un mal control de la enfermedad de base (16). Es frecuente que la FM coexista con otras condiciones crónicas conocidas como síndromes somáticos funcionales con los que podría compartir mecanismos de sensibilización del SNC como la lumbalgia crónica, DTM, migraña, cefalea tensional, cistitis intersticial, dolor pélvico crónico e intestino irritable (3,7,9).

Debido a la heterogeneidad de signos y síntomas que resultan de clasificar a los pacientes con los criterios de la ACR, Giesecke et al. idearon un sistema de clasificación de la FM por subgrupos, atendiendo a I grado de hiperalgesia/sensibilización y criterios psicológicos y cognitivos. Los resultados de su estudio dieron lugar a subgrupos de pacientes diferentes con un perfil psicopatológico muy bien definido, que pudo relacionarse de una forma muy práctica con la forma en que cada uno de los subgrupos de pacientes afrontaba la respuesta al dolor. Subgrupo 1 (atípico): baja sensibilidad, depresión / ansiedad moderada, catastrofismo moderado y control moderado sobre el dolor; Subgrupo 2 (depresivo): alta sensibilidad, alta depresión / ansiedad, alto catastrofismo y bajo control del dolor; y Subgrupo 3 (biológico): alta sensibilidad, baja depresión /ansiedad, bajo catastrofismo y alto control sobre el dolor (17).

Visto que la FM puede presentarse de forma heterogénea, imitando a múltiples trastornos inflamatorios sistémicos o superpuesta a ellos, el diagnóstico puede llegar a suponer un reto en muchas ocasiones. Aunque se asume que en la mayoría de casos una exhaustiva anamnesis y exploración física son suficientes para llegar al diagnóstico, resulta evidente que encontrar biomarcadores específicos que permitan desarrollar pruebas complementarias sería de gran utilidad para la práctica clínica habitual; ya que actualmente se recomienda que las pruebas de imagen y laboratorio solo se empleen cuando se sospechan patologías concretas que entran dentro del diagnóstico diferencial (3).

1.2 ESTADO ACTUAL DEL TEMA

A pesar de que hoy en día el diagnóstico no se apoya en ninguna prueba complementaria, varios autores han puesto de manifiesto la existencia de hallazgos basados en pruebas de imagen, útiles para comprender y ampliar el conocimiento sobre la enfermedad.

Recientemente, las pruebas de imagen funcional han permitido evaluar con gran detalle las bases neuropsicológicas del procesamiento del dolor. Mountz et al. llevaron a cabo una revisión bibliográfica en la que describen las técnicas que se utilizan para medir flujo sanguíneo cerebral regional (rCBF) en el cerebro por tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT), y concluyeron que existe una hipoperfusión bilateral en el tálamo y el núcleo caudado

en mujeres con fibromialgia. Esta misma alteración en el rCBF talámico la encontraron Foerster et al. usando resonancia magnética (MR) con secuencias de perfusión (18). Por su parte, Gracely et al. estudiaron mediante resonancia magnética funcional (fMRI) la activación de diferentes áreas corticales y subcorticales relacionadas con el procesamiento central del dolor en controles y pacientes con FM, resultando a igual estímulo doloroso mayor la actividad cerebral del segundo grupo (19).

García Campayo et al. revisaron la posibilidad de hacer un diagnóstico entre los diferentes síndromes somáticos funcionales y trastornos conversivos. Establecieron un vínculo entre el trastorno somatomorfo y la FM señalando que en ambos hay áreas comunes de activación relacionadas con la catastrofización y su influencia sobre la percepción del dolor. Resaltaron la alteración metabólica neuronal o axonal que se produce en el hipocampo de los pacientes con FM; dado que el hipocampo juega un papel crucial en el mantenimiento de las funciones cognitivas, la regulación del sueño, y la percepción del dolor, de forma que es probable que la disfunción metabólica pueda estar implicada en la sintomatología de esta enfermedad. Sus resultados son concordantes con un estudio que afirma que la cantidad de materia gris en pacientes con FM es 3.3 veces menor, por lo que la FM podría tratarse de una patología en la que el envejecimiento cerebral se encuentra acelerado, si bien el tamaño muestral era pequeño ($n=20$) como sacar conclusiones contundentes (20).

Las razones principales por las que encontramos muestras tan pequeñas en este tipo de estudios son que los equipos con los que se realizan son caros, y que no se encuentran en la mayoría de los centros; por lo tanto resulta difícil aplicar este tipo de pruebas a la práctica clínica habitual. Por dicho motivo, se plantea en este trabajo el empleo de la tomografía de coherencia óptica (OCT) y angiografía por OCT (OCT-A) en la búsqueda de marcadores objetivos, una tecnología disponible en la mayoría de centros que se dedican a la oftalmología y que cada vez está teniendo más alcance con el desarrollo de dispositivos portátiles, domésticos y de bajo coste (21).

La retina y el nervio óptico comparten origen embriológico con el tálamo, hipotálamo y otras estructuras diencefálicas, y se consideran parte del sistema nervioso central (SNC) (22). En particular, el estudio de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR), la estructura más interna de la neurorretina, formada por los axones de las células ganglionares que conforman el nervio óptico ha demostrado ser de utilidad en la evaluación de distintas enfermedades neurodegenerativas. Con la tecnología OCT es posible evaluar y cuantificar mediante imágenes oculares no invasivas, rápidas, objetivas y reproducibles el espesor de la CFNR a nivel de la

mácula (donde representa el 30-35% del espesor total de la retina) y del nervio óptico (con un 90%) (23,24). La pérdida de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) se correlaciona con el grado de discapacidad funcional en pacientes con enfermedades neurodegenerativas, como esclerosis múltiple (25,26), enfermedad de Parkinson (27,28) y enfermedad de Alzheimer (23,29).

Además de su origen común, la retina y otras estructuras del SNC comparten mecanismos de regulación sanguínea muy precisos que permiten mantener flujos altos en un amplio rango de presiones de perfusión (30,31). En el caso de la retina, el aporte vascular viene de dos circuitos separados, la circulación coroidea, que nutre el epitelio pigmentario de la retina (EPR) y los fotorreceptores desde la capa coriocapilar; y la circulación retiniana, que nutre a la retina externa y se divide en tres plexos: plexo superficial (nutre a las células ganglionares), plexo intermedio y plexo profundo (nutren a las células bipolares) (32) (Figura 3).

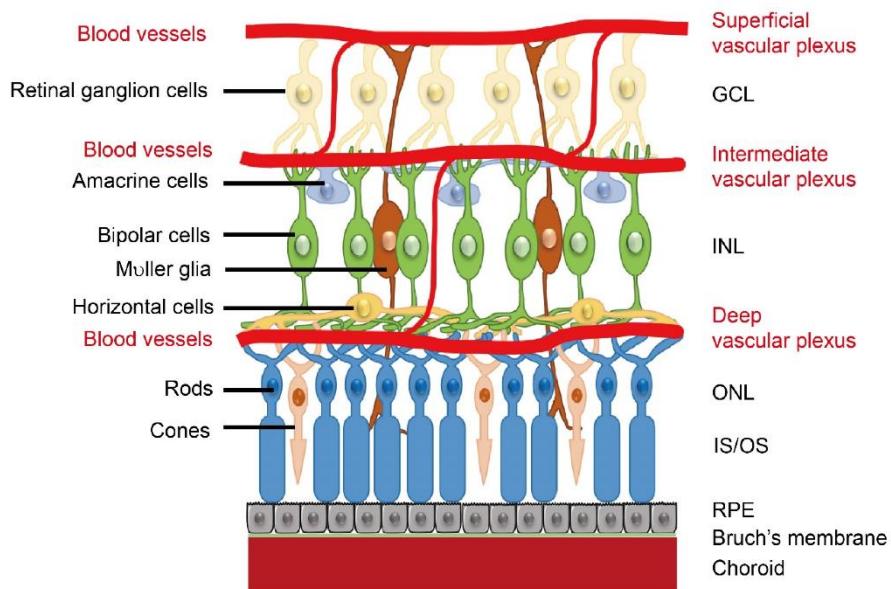


Figura 3. Esquema de los plexos vasculares retinianos: De arriba abajo: plexo superficial, intermedio y profundo. Bajo la membrana de Bruch se encuentra la coriocapilar (no representada).

La configuración de dichos plexos puede ser evaluada con angiografía mediada por OCT (OCT-A), una tecnología que, desde su aprobación por la FDA (Federación Americana del Medicamento) a finales del año 2016, ha supuesto un importante avance en la oftalmología debido a las ventajas que presenta respecto a otras pruebas que evalúan la vascularización retiniana y coroidea como la angiografía fluoresceína. Estas ventajas son su carácter no invasivo, pues no necesita contraste intravenoso por lo que se anula el riesgo de alergias, y su reproductibilidad. Es posible observar de forma independiente los plexos superficial y profundo y la coriocapilar, y en algunos dispositivos también el plexo intermedio. El análisis de las imágenes de OCT-A es subjetivo, no obstante, pueden obtenerse diferentes parámetros objetivos como la valoración de la zona avascular foveal (ZAF), las densidades vasculares (DV) y el índice de vascularización coroideo (CVI) (33) (Figura 4).

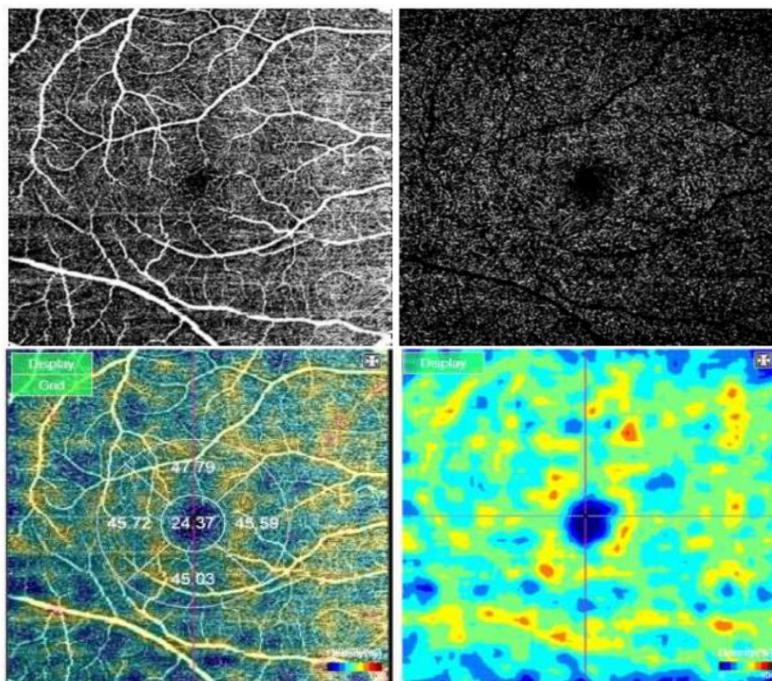


Figura 4. Ejemplos de imágenes de angiografía medida por tomografía de coherencia óptica (OCT-A) en face: plexo superficial (arriba izquierda) y profundo (arriba derecha). Representación de DV (Densidad Vascular) (abajo izquierda) y ZAF (Zona Avascular Foveal) (abajo derecha)

El OCT-A centrándose en la coroides está siendo estudiado como marcador de progresión de enfermedades neurodegenerativas en estadíos preclínicos (34), y como marcador de gravedad en enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, Neuropatía óptica de Leber, y otras enfermedades neurodegenerativas (35) y de severidad en la FM (36).

Por todas estas razones, el actual trabajo se centra en evaluar, además de las capas más internas de la retina mediante OCT, el plexo vascular que las nutre (plexo vascular superficial) mediante OCT-A.

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS

En los pacientes afectos de fibromialgia existen alteraciones en las capas más superficiales de la retina (capa de fibras nerviosas de la retina y capa de células ganglionares) detectables mediante tomografía de coherencia óptica y en el plexo vascular que las nutre (plexo vascular superficial) detectables mediante angiografía por tomografía de coherencia óptica.

OBJETIVOS

Objetivo principal

- Determinar si existen diferencias en las pruebas estructurales de tomografía de coherencia óptica y angiografía mediada por tomografía de coherencia óptica entre sujetos sanos y pacientes con fibromialgia.

Objetivos secundarios

- Estudiar si las diferencias estructurales pueden emplearse para diferenciar entre sujetos sanos y pacientes con fibromialgia como prueba diagnóstica objetiva.
- Estudiar si existen diferencias entre sanos y pacientes con fibromialgia en cuanto a agudeza visual y sensibilidad al contraste.
- Comprobar si existen diferencias tanto en las pruebas estructurales como de función visual entre los diferentes subgrupos de pacientes con fibromialgia.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 DISEÑO

Se trata de un estudio descriptivo, transversal de casos y controles con características similares de edad y distribución de género. Los casos corresponden a pacientes con fibromialgia diagnosticados por un reumatólogo y un psiquiatra especialista en esta patología con los criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR) de 1990.

Para obtener la muestra, los sujetos fueron seleccionados (muestreo consecutivo no probabilístico) a partir de la población perteneciente al proyecto de investigación “*Evaluación de la función visual y valoración de la capa de fibras nerviosas de la retina como marcador de disfunción neurológica en pacientes con fibromialgia*” y como parte de éste.

Cada ojo fue considerado independientemente y se escogió uno por sujeto, de manera aleatoria y siguiendo las recomendaciones para estudios cuantitativos con OCT del *Advised Protocol for OCT Study Terminology and Elements (APOSTEL)*, para eliminar los posibles sesgos derivados de los idénticos condicionantes genéticos y ambientales que tienen ambos ojos en cada sujeto (37).

El estudio fue coordinado y desarrollado por el Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario Miguel Servet.

3.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

1. Criterios de inclusión

- Edad mayor a 18 años.
- Diagnóstico de fibromialgia por un reumatólogo y un psiquiatra especializado en esta patología, para el grupo FM.
- Mejor agudeza visual corregida (MAVC) igual o superior a 0.4 en escala decimal empleando el optotipo Snellen.

2. Criterios de exclusión

- Presión intraocular (PIO) >21 mm Hg o diagnóstico de glaucoma.
- Defectos esféricos de refracción >5D positivas o negativas y/o >3 D de astigmatismo.

- Alteración en la transparencia de medios como cicatrices, distrofias, edemas corneales o cataratas avanzadas (mayor a grado 3 en la clasificación “*Lens Opacity Classification Scheme (LENS)*”).
- Otras patologías oculares retinianas y del nervio óptico.
- Enfermedades psiquiátricas como depresión mayor, trastorno bipolar o esquizofrenia, previas al diagnóstico de FM.
- Enfermedades sistémicas como diabetes, hipertensión mal controlada, demencia u otras enfermedades neurológicas degenerativas que pudieran afectar el sistema visual como esclerosis múltiple o enfermedad de Parkinson.

3.3 CUESTIONES ÉTICAS

El estudio cuenta con el dictamen favorable emitido por el Comité Ético de Investigación de la Comunidad Autónoma de Aragón (CEICA) (Anexo 1) y se realizó siguiendo los principios de la Declaración de Helsinki.

Los sujetos incluidos en el estudio, tanto casos como controles recibieron información sobre su patología, el protocolo exploratorio, el carácter voluntario de su participación, así como el tratamiento de sus datos en la correspondiente hoja de consentimiento (Anexo 2). Este último se realizó conforme a la Ley 3/2018 de Protección de Datos Personales y Garantía de Derechos Digitales, siendo seudonimizados por una parte del equipo investigador posibilitando la reidentificación de los sujetos.

3.4 PROTOCOLO EXPLORATORIO

A todos los sujetos se les realizó una anamnesis detallada incluyendo la fecha de diagnóstico de su enfermedad, duración de ésta, tratamiento que recibían en ese momento, y en el caso de FM el subgrupo o tipo según Giesecke (17). Éstos y otros datos demográficos se comprobaron consultando la historia clínica física o electrónica.

Acto seguido se les realizó una exploración de la agudeza visual con optotipos Snellen y ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) y sensibilidad al contraste (optotipos de Pelli Robson y ETDRS con diferentes niveles de sensibilidad: 100%; 2.5% y 1.25%).

Posteriormente se procedió a realizar una tomografía de coherencia óptica (OCT) de fuente de barrido (SS-OCT) con (Topcon DRI OCT Triton; Topcon, Tokio, Japón) y de dominio espectral (SD-OCT) con (Heidelberg HRA + OCT Spectralis; Heidelberg Engineering, Heidelberg,

Alemania); y una angiografía no invasiva mediante OCT (OCT-A) con la tecnología SS-OCT Angio™ acoplada al Topcon DRI OCT Triton (Topcon, Tokio, Japón). Se rellenó una hoja de protocolo exploratorio por sujeto (Anexo 3). El orden en el que se realizó el examen con los diferentes dispositivos fue aleatorizado para evitar un posible sesgo de fatiga.

AGUDEZA VISUAL Y SENSIBILIDAD AL CONTRASTE

La Agudeza Visual (AV) se define como la capacidad de diferenciar dos estímulos separados por un ángulo (α), y hace referencia por tanto a la capacidad de resolución del sistema óptico. Cuando se evalúa tras corregir los defectos refractivos se denomina mejor agudeza visual corregida (MAVC) y da información del funcionamiento e integridad de la mácula, la vía visual y los centros de interpretación visuales del cerebro.

Para medirla se emplean paneles con letras de prueba o caracteres similares llamados optotipos, siendo cada uno de ellos 5 veces mayor a los trazos individuales o espacios que los componen. Las líneas sucesivamente más pequeñas que forman los paneles de prueba se nombran habitualmente mediante una fracción en la que el numerador expresa la distancia a la que se coloca el test, y el denominador la distancia a la cual el optotipo subtende un ángulo visual de 5 minutos de arco (Figura 5).

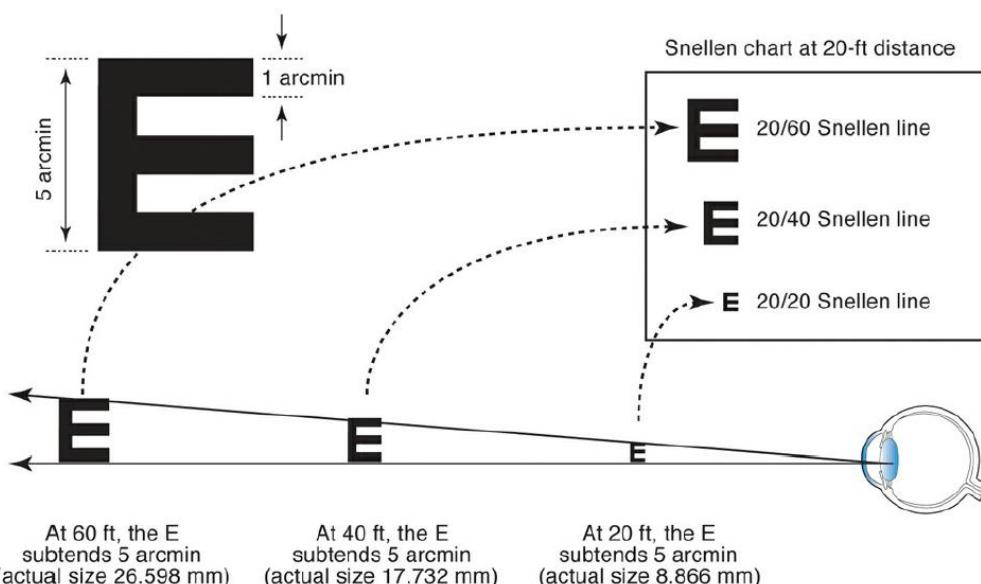


Figura 5: Optotipo Snellen y concepto de agudeza visual. Sacado de BCSC Basic and Clinical Science Course, Section 03: Clinical Optics, American Academy of Ophthalmology, San Francisco, edición 2019-2020.

La sensibilidad al contraste por otro lado, es el inverso del contraste mínimo o umbral que una persona puede llegar a distinguir, conceptualmente hace referencia a la capacidad para diferenciar los estímulos visuales del fondo que los rodea. Poniendo este valor en el eje de

ordenadas, y la frecuencia espacial de los estímulos visuales en las abscisas, se construye la función de sensibilidad al contraste (CSF).

En pacientes con patología oftalmológica como el glaucoma o las cataratas podemos encontrarnos este parámetro alterado con independencia de la agudeza visual, y es por tanto necesario evaluarlo como parte de la función visual (38).

A la hora de evaluar la función visual se emplearon dos optotipos diferentes, el ETDRS y el Pelli Robson. El primero es un tipo específico de prueba que emplea la escala logMAR (logaritmo del mínimo ángulo de resolución). Se van presentando al sujeto letras sucesivamente más pequeñas en cada fila, que por tanto subtienen un ángulo cada vez más pequeño a igual distancia de colocación del test. Al ser una escala logarítmica, cuanto mejor sea la agudeza visual más pequeño será el valor que se obtenga. La representación y separación de caracteres hacen que sea uno de los optotipos de elección en investigación (39) (Figura 6). Para este estudio se emplearon tres láminas ETDRS diferentes, con contraste del 100%, 2,5% y 1,25%, retroiluminadas y colocadas a 4 metros de distancia. Se realizaron las mediciones de forma monocular, con la mejor corrección para lejos y en condiciones de iluminación mesópicas.

El segundo test empleado, fue el Pelli Robson, que consiste en 16 tríos de letras de igual tamaño. Las letras de cada trío tienen el mismo contraste, y el contraste entre tríos sucesivos va disminuyendo progresivamente (factor $1/\sqrt{2}$) desde el 100% hasta el 0,6% (Figura 6). Con este test no se puede calcular una CSF, pero sí valores discretos dentro de la función o umbrales de contraste diferentes para cada grupo de tres letras. Cuando el paciente solo es capaz de ver una de ellas se le asigna el valor umbral del trío inmediatamente anterior. El valor se registra como logaritmo de la sensibilidad al contraste (o logaritmo de 1/contraste umbral). Las mediciones se realizaron a 1 metro de distancia, de forma monocular, con la mejor corrección para lejos y en condiciones fotópicas (40).

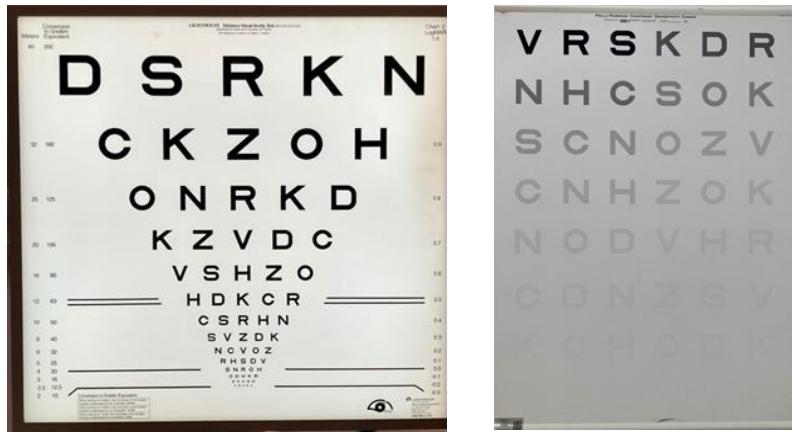


Figura 6 Test ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) (derecha) y Pelli-Robson (izquierda)

TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA

Con la OCT podemos obtener imágenes tomográficas de la retina de forma similar a como lo haríamos en otras partes del cuerpo con la ecografía. Al igual que ésta se basa en la variación de velocidad que experimenta una onda al pasar por las interfases de diferentes medios, empleando en este caso luz láser en vez de ultrasonidos aprovechando los medios ópticos del ojo. Debido a la velocidad a la que viaja la luz, no es posible medir el retraso que experimenta al atravesar los tejidos de forma directa; lo que se hace es comparar los patrones de interferencia entre dos haces de baja coherencia (un haz de referencia de características conocidas y otro de prueba que se dirige al tejido en estudio), lo que se conoce como interferómetro de Michelson (Figura 7). Al analizar las imágenes se obtiene un A-scan resultado de las variaciones del tren de ondas al atravesar el espesor del tejido, un B-scan o imagen en 2D similar a un corte histológico con varios A-scan en línea recta (Figura 8), y un cubo 3D si se analizan varios B-scan en paralelo.

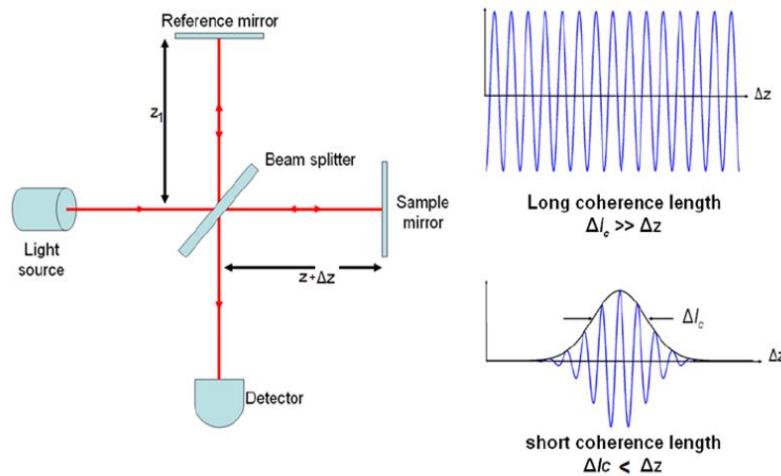


Figura 7 Interferómetro de Michelson

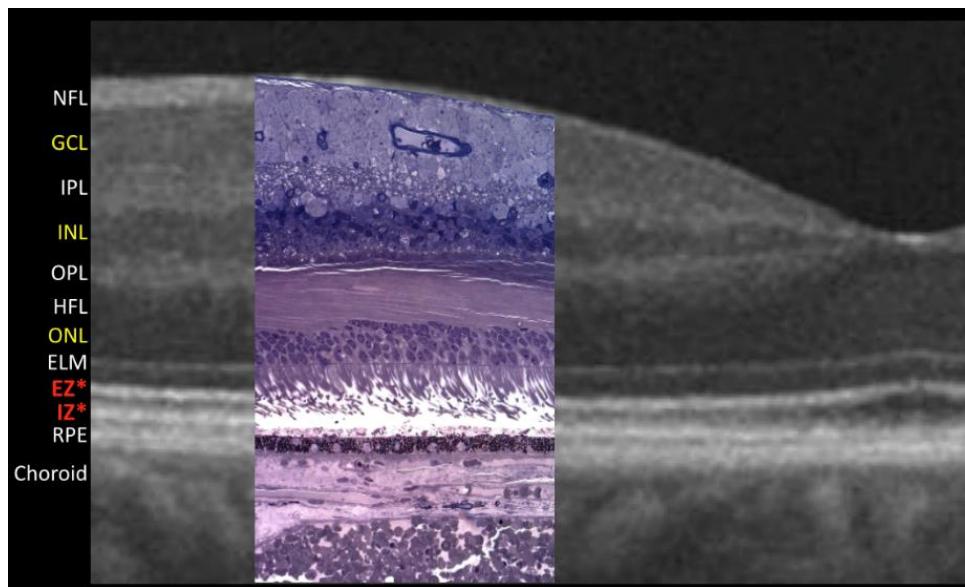


Figura 8: Comparativa entre imagen histológica y por tomografía de coherencia óptica (OCT) de las capas de la retina

Para llevar a cabo este estudio se emplearon dos dispositivos OCT con tecnologías diferentes (Spectralis y Triton). El Spectralis es un OCT de dominio espectral (SD-OCT) también conocido como OCT de dominio Fourier, con un rayo infrarrojo de 870 nm de longitud de onda media. Con él se realizaron dos protocolos de análisis de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR): el protocolo clásico “CFNR” empleado en el estudio del glaucoma y el protocolo “Axonal” diseñado para el estudio de patología neuro-oftalmológica. Ambas generan un mapa del espesor medio de la CFNR peripapilar y de los seis sectores: nasal, nasal inferior, temporal inferior, temporal, temporal superior y nasal superior en los que divide dicha capa. Además, el protocolo Axonal coloca la región temporal en el centro del análisis y calcula dos parámetros adicionales: el espesor del haz papilo-macular (PMB) y la ratio nasal/temporal (N/T) (Figura 9).

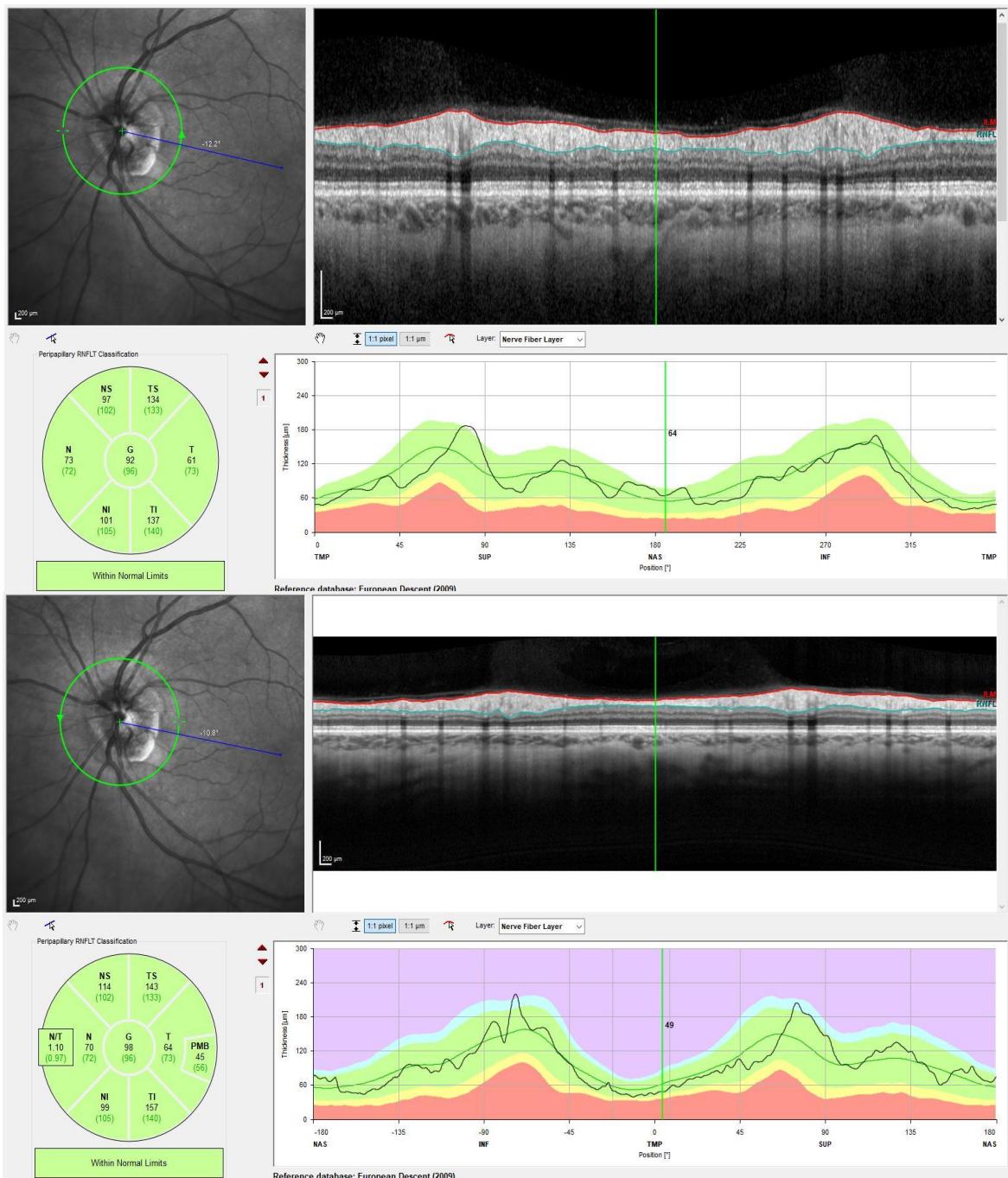


Figura 9: Exploraciones con tomografía de coherencia óptica Spectralis. Protocolo de capa de fibras nerviosas de la retina CFNR “clásico” (arriba): el dispositivo comienza y termina a escanear en la región temporal. La región nasal aparece en el centro del mapa de espesores. Los colores representan valores en relación a la normalidad, comparando los obtenidos en la exploración con los de una base de datos normalizada, de forma que los tonos verdes entran dentro de la normalidad, los amarillos son límitrofes y los rojos se consideran patológicos.

Protocolo Axonal (abajo): el escáner comienza y termina en la región nasal, con la región temporal en el centro del análisis. Además, se muestran los datos del haz papilomacular (PMB) y la ratio N/T (nasal/temporal).

El Triton, por otro lado es un OCT de dominio Swept-Source (SS-OCT) con un láser de frecuencia sintonizable centrado en los 1050 nm. Debido a esta longitud de onda más grande permite visualizar con mayor precisión las estructuras más profundas de retina y coroides (41).

Se empleó la combinación de protocolos “Wide 3D(H) + 5LineCross 12x9mm” que permite estudiar con secciones bidimensionales y en 3 dimensiones tanto el área macular como el área peripapilar (Figura 10), pudiendo evaluar los espesores de múltiples capas de las cuales se seleccionaron para el estudio la CFNR peripapilar y macular y la capa de células ganglionares (GCL) peripapilar y macular.

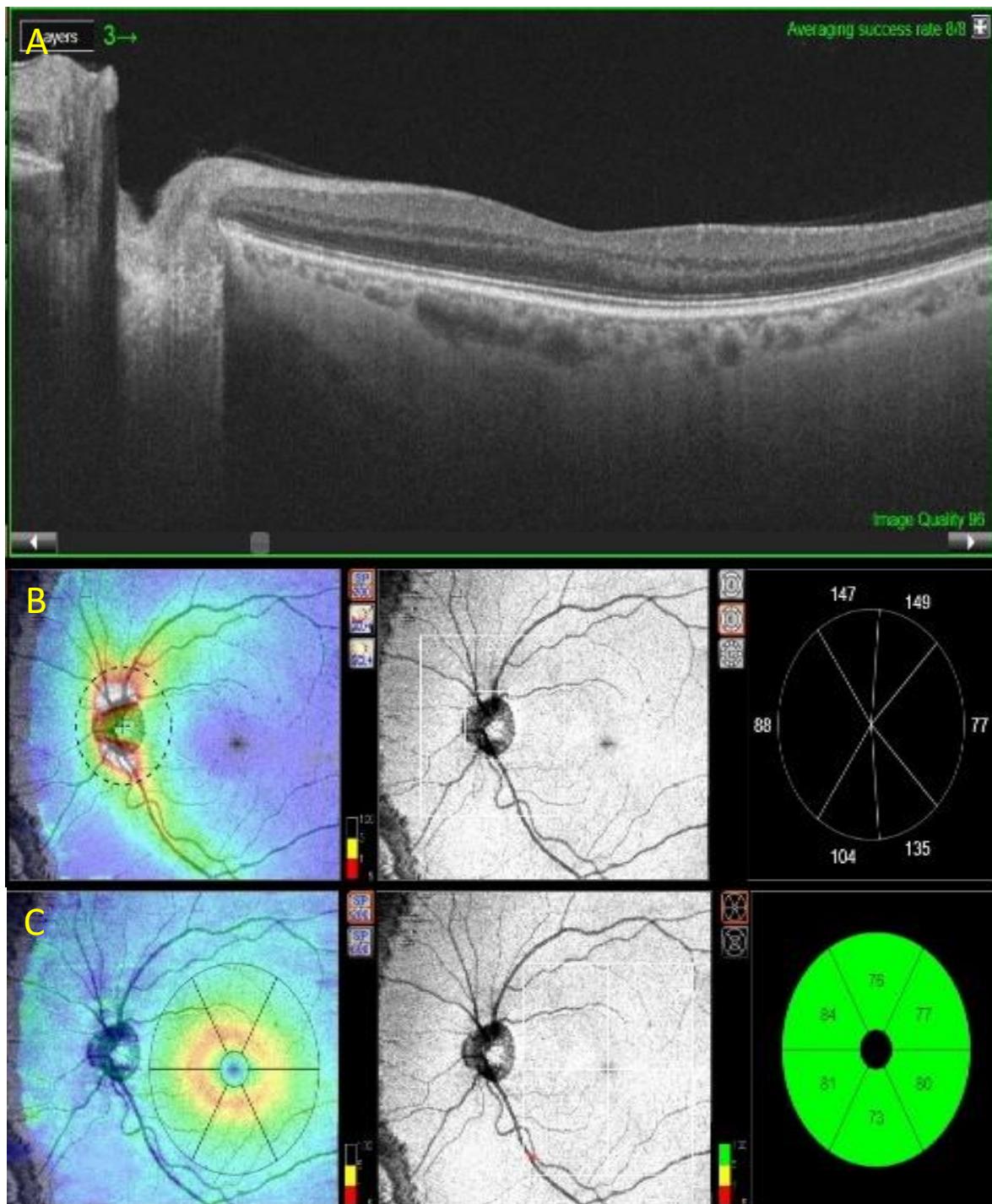


Figura 10: Exploración Wide 3D(H) + 5LineCross 12x9mm con tomografía de coherencia óptica (OCT) Triton: A. B-Scan que muestra el área que abarca la exploración, desde la cabeza del nervio óptico o papila hasta el límite temporal de la mácula. B. Segmentación de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) en el nervio óptico (peripapilar) C. Segmentación de la CFNR en la mácula

ANGIOGRAFÍA MEDIANTE OCT

La angiografía por tomografía de coherencia óptica (OCTA) es una nueva técnica de imagen no invasiva. Compara la señal de descorrelación entre B-scans secuenciales tomados precisamente en la misma sección transversal; ya que los sitios de movimiento entre exploraciones b de OCT repetidas representan estrictamente el movimiento de eritrocitos en los vasos sanguíneos de la retina construye de este modo mapas de flujo sanguíneo volumétrico (42).

Permite visualizar los plexos vasculares localizados en las diferentes profundidades de la retina y coroides mediante imágenes *en-face* para su análisis subjetivo, y también permite obtener parámetros objetivos como las densidades vasculares (VD), la zona avascular foveal (ZAF) o el índice de vascularización coroideo (CVI).

La tecnología empleada fue el SS-OCT Angio™ acoplada al dispositivo Topcon escogiendo el cubo macular 6x6 con una resolución de 320 x 320. El área de la superficie (SA) se midió con el software de la misma casa comercial Topcon IMAGEnet1 (version 1.19) tras una segmentación automática del plexo vascular superficial (SVP) y se calculó la VD.

Este software interpreta la densidad vascular de los vasos sanguíneos en el área de exploración (6 x 6 mm) como el porcentaje de esa área que es ocupado por los lúmenes de los vasos. Proporciona una rejilla circular ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) (3 mm de diámetro) que entrega un porcentaje de densidad vascular en cada una de las secciones que componen esta cuadrícula. La cuadrícula centrada en la fóvea divide la región macular en el área foveal central y un anillo perifoveal dividido en las secciones superior, inferior, nasal y temporal (Figura 11).

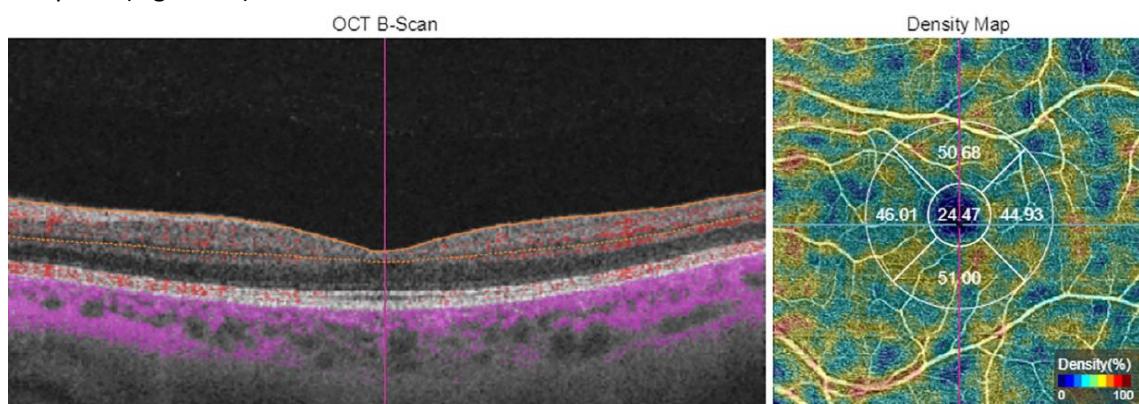


Figura 11: Exploraciones con angiografía mediada por tomografía de coherencia óptica (OCT-A) Triton. Mapa de flujo (izquierda): este tipo de representación ilustra mediante puntos rojos y rosas las áreas de flujo sanguíneo sobre el mapa bidimensional de OCT. Mapa de densidad vascular (derecha): representa el porcentaje de superficie correspondiente al flujo sanguíneo en cada una de las áreas analizadas. La zona central tiene menor densidad vascular al encontrarse dentro la zona avascular foveal.

RESUMEN DE VARIABLES ESTUDIADAS (Tabla 2)

VARIABLES	TIPO Y UNIDADES DE MEDIDA
Demográficos	
Sexo	Categórica dicotómica: Hombre/Mujer
Edad	Cuantitativa continua (años)
Ojo estudiado	Categórica dicotómica: Derecho/Izquierdo
Tipo de Fibromialgia	Categórica policotómica: Biológica/Depresiva/Atípica
Función visual	
Agudeza visual ETDRS	Cuantitativa continua (logMAR)
Sensibilidad al contaste	Cuantitativa continua (unidades logarítmicas)
OCT Spectralis	
Protocolo CFNR (Clásico). Espesor de la CFNR con inicio en región temporal, de sectores: <ul style="list-style-type: none">• Global• Nasal superior• Nasal• Nasal inferior• Temporal inferior• Temporal• Temporal superior	Cuantitativa continua (μm)
Protocolo Axonal. Espesor de la CFNR con inicio en región nasal, de sectores: <ul style="list-style-type: none">• Global• Nasal superior• Nasal• Nasal inferior• Temporal inferior• Temporal• Temporal superior• Haz papilo-macular• Ratio nasal/temporal	Cuantitativa continua (μm)
OCT Triton. Wide 3D + 5 Line Cross 12x9mm	
Espesor de la CFNR peripapilar de sectores: <ul style="list-style-type: none">• Nasal superior• Nasal• Nasal inferior• Temporal inferior• Temporal• Temporal superior	Cuantitativa continua (μm)
Espesor de la GCL peripapilar de sectores: <ul style="list-style-type: none">• Nasal superior• Nasal• Nasal inferior• Temporal inferior• Temporal• Temporal superior	Cuantitativa continua (μm)
Espesor de la CFNR macular de sectores: <ul style="list-style-type: none">• Inferior• Temporal inferior• Temporal superior• Superior• Nasal superior• Nasal inferior	Cuantitativa continua (μm)

Espesor de la GCL macular de sectores	Cuantitativa continua (μm)
<ul style="list-style-type: none"> • Inferior • Temporal inferior • Temporal superior • Superior • Nasal superior • Nasal inferior 	
OCT-A Triton 6x6mm	
Densidades del plexo vascular superficial en los sectores:	Cuantitativa continua (%)
<ul style="list-style-type: none"> • Central • Nasal • Inferior • Temporal • Superior 	

Tabla 2: Variables recogidas y analizadas en el estudio.

Abreviaturas: ETDRS: *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*, logMAR: logaritmo del mínimo ángulo de resolución, CFNR: capa de fibras nerviosas de la retina, CGL Cell Ganglion Layer capa de células ganglionares; OCT, tomografía de coherencia óptica

3.5 CÁLCULO DE TAMAÑO MUESTRAL. RECOGIDA Y ANÁLISIS DE DATOS

En base a estudios previos desarrollados por el grupo de investigación, se determinó que el tamaño muestral necesario para detectar diferencias de al menos 5 μm en el espesor del CFNR medido por OCT, aplicando una prueba bilateral con riesgo α del 5% y riesgo β del 10% (es decir, con una potencia del 90%) sería de 86 sujetos con una ratio casos/controles de 0,5 (43,44). Para aumentar la potencia del estudio se incluyeron un total de 50 casos y 232 controles con una ratio final de 0,21.

El registro de las variables demográficas, de función visual y de OCT se unificó en una base de datos de Microsoft® Excel. Posteriormente, la base fue exportada al programa SPSS versión 20.0 (SPSS Inc., Chicago, United States) para realizar el análisis estadístico.

Se estudió la normalidad en la distribución de las variables cuantitativas con el test de Kolmogorov-Smirnov resultando el p-valor > 0.05 en todas ellas. Por tanto, se emplearon pruebas paramétricas para los análisis posteriores.

Tras ello, se comprobaron los datos de sexo, ojo estudiado, tipo de FM y edad de los sujetos para ver si ambas muestras eran comparables entre sí. Se compararon las medias de las variables a estudio entre sanos y pacientes con FM utilizando la T de Student.

Se compararon también las variables entre los diferentes subgrupos de FM (biológica, depresiva y atípica) utilizando un test de análisis de varianzas (ANOVA) aplicando la corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples. Como método Post Hoc se empleó la prueba de Scheffé para identificar entre qué grupos existían diferencias significativas.

Se analizaron las correlaciones entre variables cuantitativas continuas mediante el test paramétrico de correlación de Pearson.

Finalmente se hizo un análisis de regresión logística con el método Wald forward para estudiar qué parámetros podrían servir para predecir si un sujeto padece o no FM. Se obtuvieron dos funciones lineales discriminantes (LDF), una para cada dispositivo OCT. Se calculó el área bajo la curva (AUC) de cada una de las LDF.

4. RESULTADOS

4.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO

Se estudiaron 282 sujetos, de los cuales 50 corresponden a los pacientes con fibromialgia y 232 a los controles sanos. La Tabla 3 y la Figura 12 muestran la distribución por edad, sexo, ojo estudiado y tipo de Fibromialgia en el grupo de los casos.

VARIABLES DICOTÓMICAS (PORCENTAJES)	SANOS	FIBROMIALGIA	
SEXO	Hombre: 118 (51%) Mujer: 114 (49%)	Hombre: 4 (8%) Mujer: 46 (92%)	
OJO ESTUDIADO	Derecho: 119 (51%) Izquierdo: 113 (49%)	Derecho: 25 (50%) Izquierdo: 25 (50%)	
TIPO DE FIBROMIALGIA		Biológica: 10 (20%) Depresiva: 12 (24%) Atípica: 28 (56%)	
VARIABLES CUANTITATIVAS (MEDIA ± DE)	SANOS	FIBROMIALGIA	p-valor (T-Student)
EDAD	43 ± 9.7	41 ± 8.5	0.737

Tabla 3. Análisis descriptivo

Abreviaturas: DE: Desviación estándar.

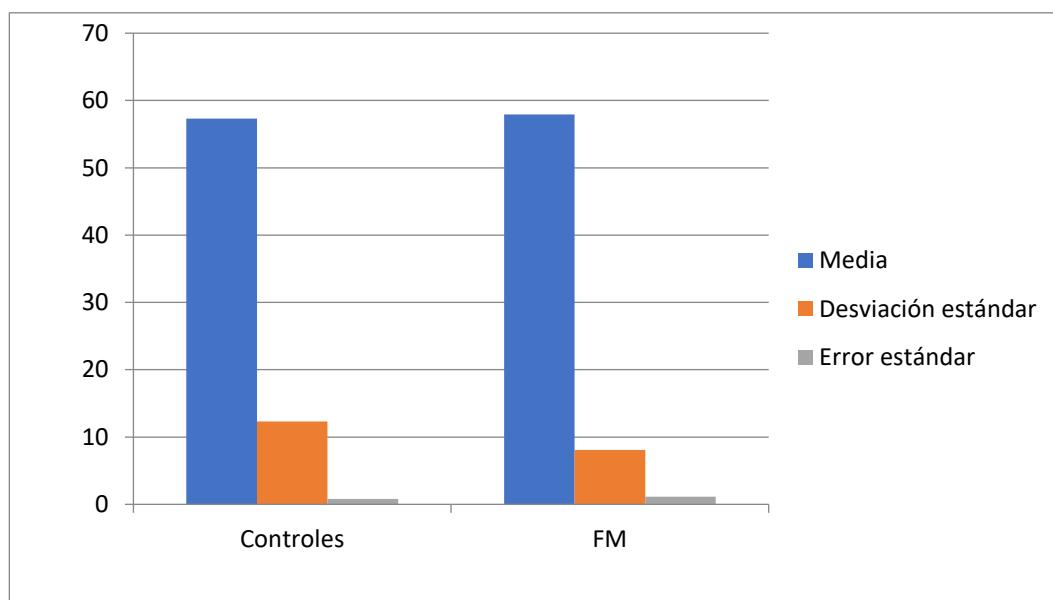


Figura 12: Distribución por edades de controles y pacientes con Fibromialgia

4.1 ANÁLISIS COMPARATIVO ENTRE CASOS Y CONTROLES

Las sucesivas tablas 4 y 5 y la Figura 13 muestran la comparación de las medias de las variables a estudio entre el grupo de sanos y FM. Para todas se empleó el test paramétrico T de Student.

FUNCIÓN VISUAL

	<i>Controles</i> (Media ± DE)	<i>FM</i> (Media ± DE)	<i>Significación estadística (P)</i>
<i>ETDRS</i>	0,07 ± 0,15	0,03 ± 0,19	0,381
<i>ETDRS 1.5 %</i>	0,51 ± 0,20	0,53 ± 0,16	0,700
<i>ETDRS 2.5 %</i>	0,63 ± 0,18	0,56 ± 0,22	0,168
<i>Pelli-Robson</i>	1,86 ± 0,14	1,77 ± 0,16	0,023

Tabla 4. Comparativa de los parámetros de función visual. Las variables estadísticamente significativas se señalan en negrita

Abreviaturas: DE: Desviación estándar, FM: Fibromialgia, ETDRS: *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*

OCT SPECTRALIS

	<i>Protocolo Exploratorio</i>	<i>Controles</i> (Media ± DE)	<i>FM</i> (Media ± DE)	<i>Significación estadística (P)</i>
Protocolo CFNR	General	101,54 ± 11,40	98,60 ± 11,96	0,185
	Nasal Superior	95,51 ± 22,71	67,13 ± 13,27	0,001
	Nasal	98,69 ± 34,73	131,82 ± 20,98	0,001
	Nasal inferior	124,74 ± 29,66	139,11 ± 22,12	0,006
	Temporal inferior	123,93 ± 36,34	80,63 ± 18,64	0,001
	Temporal	88,68 ± 28,92	107,94 ± 27,67	0,001
	Temporal superior	130,24 ± 21,90	118,15 ± 30,73	0,014
	General	104,17 ± 12,05	97,69 ± 10,98	0,012
	Nasal	86,07 ± 18,73	80,48 ± 19,47	0,178
	Temporal inferior	146,39 ± 21,29	136,26 ± 20,36	0,025
Protocolo Axonal	Temporal	74,83 ± 12,16	65,74 ± 15,91	0,003
	Temporal superior	137,37 ± 17,66	128,31 ± 19,71	0,025
	PMB	57,04 ± 9,39	51,19 ± 13,34	0,019

Tabla 5. Comparativa de tomografía de coherencia óptica (OCT) Spectralis. Las variables estadísticamente significativas se señalan en negrita

Abreviaturas: DE: Desviación estándar, FM: Fibromialgia, CFNR: capa de fibras nerviosas de la retina, CGL: *Cell Ganglion Layer* capa de células ganglionares; PMB: haz papilomacular

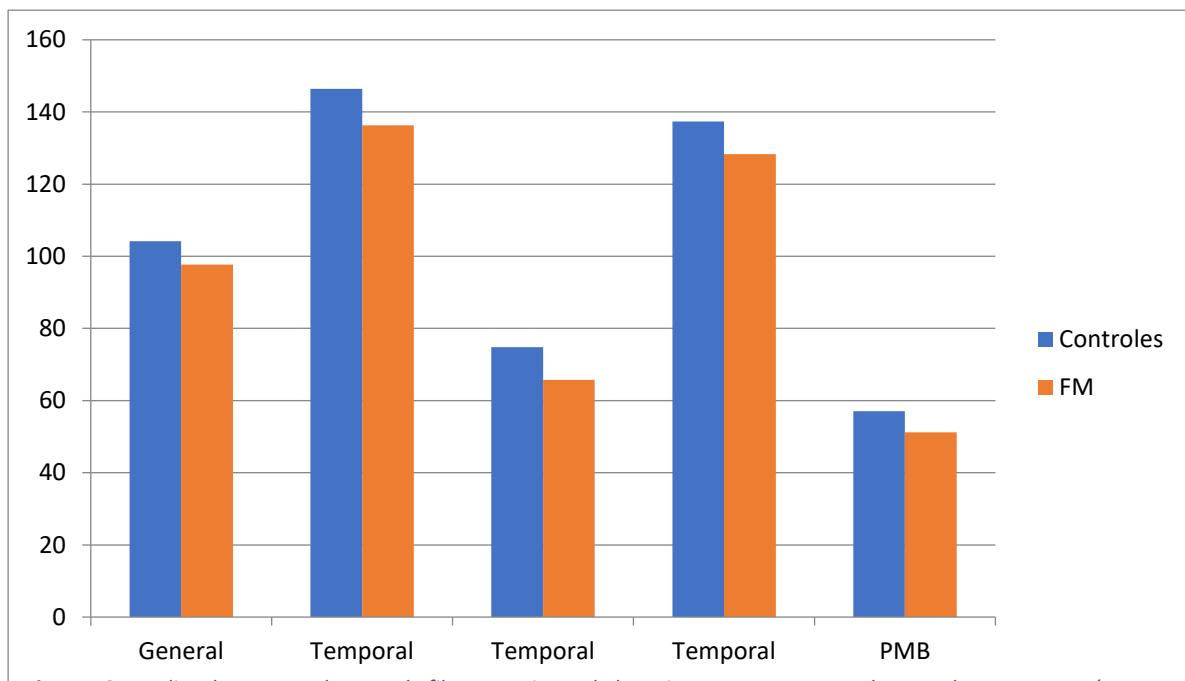


Figura 13: Medias de espesores de capa de fibras nerviosas de la retina en casos y controles para los sectores más relevantes obtenidos con tomografía de coherencia óptica Spectralis

OCT TRITON

El análisis comparativo de las variables proporcionadas por OCT Triton se muestran en la tabla 6 y las variables proporcionadas por la angiografía mediada por este dispositivo se representan en la tabla 7.

	<i>Protocolo Exploratorio</i>	<i>Controles</i> (Media ± DE)	<i>FM</i> (Media ± DE)	<i>Significación estadística</i> (P)
Nervio Óptico	CFNR	Temporal	77,21 ± 10,77	70,53 ± 10,77 0,006
		Temporal Superior	142,84 ± 19,86	133,61 ± 19,12 0,019
		Nasal Superior	115,59 ± 26,33	114,03 ± 28,96 0,77
		Nasal	86,14 ± 16,46	91,12 ± 18,88 0,154
		Nasal Inferior	130,24 ± 30,18	136,81 ± 33,29 0,294
	CGL	Temporal Inferior	146,36 ± 25,33	141,23 ± 20,33 0,270
		Temporal	53,66 ± 5,93	56,85 ± 9,40 0,045
		Temporal Superior	39,37 ± 3,99	36,91 ± 5,68 0,048
		Nasal Superior	41,77 ± 6,98	42,81 ± 9,20 0,50
		Nasal	39,69 ± 4,17	39,03 ± 5,67 0,646
		Nasal Inferior	38,30 ± 5,16	36,38 ± 7,56 0,126
		Temporal Inferior	39,37 ± 3,99	38,91 ± 5,68 0,413

Mácula	CFNR	Temporal Superior	$39,00 \pm 4,94$	$38,49 \pm 5,39$	0,624
		Superior	$39,82 \pm 4,67$	$40,74 \pm 8,32$	0,500
		Nasal Superior	$71,99 \pm 7,91$	$68,24 \pm 8,25$	0,026
		Nasal Inferior	$72,57 \pm 8,50$	$70,39 \pm 6,42$	0,168
		Inferior	$75,15 \pm 10,08$	$70,71 \pm 9,35$	0,029
		Temporal Inferior	$70,28 \pm 8,23$	$67,38 \pm 6,71$	0,066
		Temporal Superior	$71,99 \pm 7,91$	$68,24 \pm 8,25$	0,026
		Superior	$72,57 \pm 8,50$	$70,39 \pm 6,42$	0,168
		Nasal Superior	$74,91 \pm 10,88$	$73,29 \pm 7,23$	0,395
	CGL	Nasal Inferior	$75,15 \pm 10,08$	$70,71 \pm 9,35$	0,029
		Inferior	$70,28 \pm 8,23$	$67,38 \pm 6,71$	0,066
		Temporal Inferior	$72,17 \pm 10,88$	$70,41 \pm 8,33$	0,373

Tabla 6. Comparativa de tomografía de coherencia óptica (OCT) Triton. Las variables estadísticamente significativas se señalan en negrita

Abreviaturas: DE: Desviación estándar, FM: Fibromialgia, CFNR: capa de fibras nerviosas de la retina, CGL Cell Ganglion Layer capa de células ganglionares.

OCTA

	Protocolo Exploratorio	Controles (Media ±DE)	FM (Media ±DE)	Significación estadística (P)
OCT-A	Central	$21,41 \pm 4,35$	$21,19 \pm 4,11$	0,788
	Nasal	$46,20 \pm 3,66$	$45,36 \pm 2,20$	0,165
	Inferior	$49,43 \pm 3,92$	$48,21 \pm 3,00$	0,073
	Temporal	$46,84 \pm 3,74$	$46,12 \pm 2,46$	0,250
	Superior	$48,93 \pm 3,33$	$49,27 \pm 2,00$	0,538

Tabla 7. Comparativa de la angiografía mediada por tomografía de coherencia óptica Triton.

Abreviaturas: DE: Desviación estándar, FM: Fibromialgia, OCT-A: angiografía por tomografía de coherencia óptica

4.2 ANÁLISIS COMPARATIVO ENTRE TIPOS DE FIBROMIALGIA FUNCIÓN VISUAL

El análisis de los grupos de fibromialgia se representa en la tabla 8 (función visual), tabla 9 y figura 14 (estructura neorretiniana con OCT Spectralis) y tablas 10-11 (estructura neorretiniana con OCT Triton y angiografía mediadas por este dispositivo, respectivamente).

	<i>FM biológica^A (Media + DE)</i>	<i>FM depresiva^B (Media + DE)</i>	<i>FM atípica^C (Media + DE)</i>	<i>Significación Estadística (P)</i>
<i>ETDRS</i>	$0,04 \pm 0,23$	$0,01 \pm 0,11$	$0,35 \pm 0,20$	0.884
<i>ETDRS 1.5 %</i>	$0,38 \pm 0,04$	$0,56 \pm 0,12$	$0,53 \pm 0,18$	0.349
<i>ETDRS 2.5 %</i>	$0,55 \pm 0,21$	$0,61 \pm 0,27$	$0,54 \pm 0,20$	0.659
<i>Pelli-Robson</i>	$1,75 \pm 0,16$	$1,89 \pm 0,15$	$1,77 \pm 0,17$	0.799

Tabla 8. Función visual en los diferentes subgrupos de fibromialgia y comparación entre ellos.

Abreviaturas: DE: Desviación estándar, FM: Fibromialgia, ETDRS: *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*

OCT SPECTRALIS

<i>Protocolo Exploratorio</i>	<i>FM biológica^A (Media + DE)</i>	<i>FM depresiva^B (Media + DE)</i>	<i>FM atípica^C (Media + DE)</i>	<i>Significación Estadística (P)</i>	
<i>CFNR</i>	Global	$94,57 \pm 10,11$	$90,82 \pm 10,27$	$102,82 \pm 11,38$	0,009^{B,C}
	Nasal	$121,75 \pm 20,20$	$127,27 \pm 23,92$	$136,85 \pm 19,07$	0,146
	Nasal Inf.	$126,13 \pm 18,89$	$121,73 \pm 13,25$	$150,04 \pm 19,48$	0,001*^{C(A,B)}
	Temporal	$115,38 \pm 23,23$	$94,45 \pm 28,60$	$111,22 \pm 27,56$	0,169
<i>Axonal</i>	Global	$95,25 \pm 9,79$	$92,27 \pm 10,85$	$101,13 \pm 10,56$	0,066
	Nasal	$79,63 \pm 19,38$	$77,36 \pm 24,90$	$82,26 \pm 17,23$	0,791
	Temporal Inf.	$123,25 \pm 16,33$	$124,64 \pm 12,50$	$146,35 \pm 19,52$	0,001*^{C(A,B)}
	Temporal	$64,75 \pm 18,68$	$63,55 \pm 19,50$	$67,13 \pm 13,52$	0,820
	PMB	$53,37 \pm 19,92$	$46,73 \pm 12,36$	$52,56 \pm 11,045$	0,440

Tabla 9. Tomografía de coherencia óptica Spectralis por subgrupos. Las variables estadísticamente significativas se señalan en negrita

Abreviaturas: DE: Desviación estándar, FM: Fibromialgia, CFNR: capa de fibras nerviosas de la retina, CGL: *Cell Ganglion Layer* capa de células ganglionares; Inf: inferior; PMB: haz papilomacular.

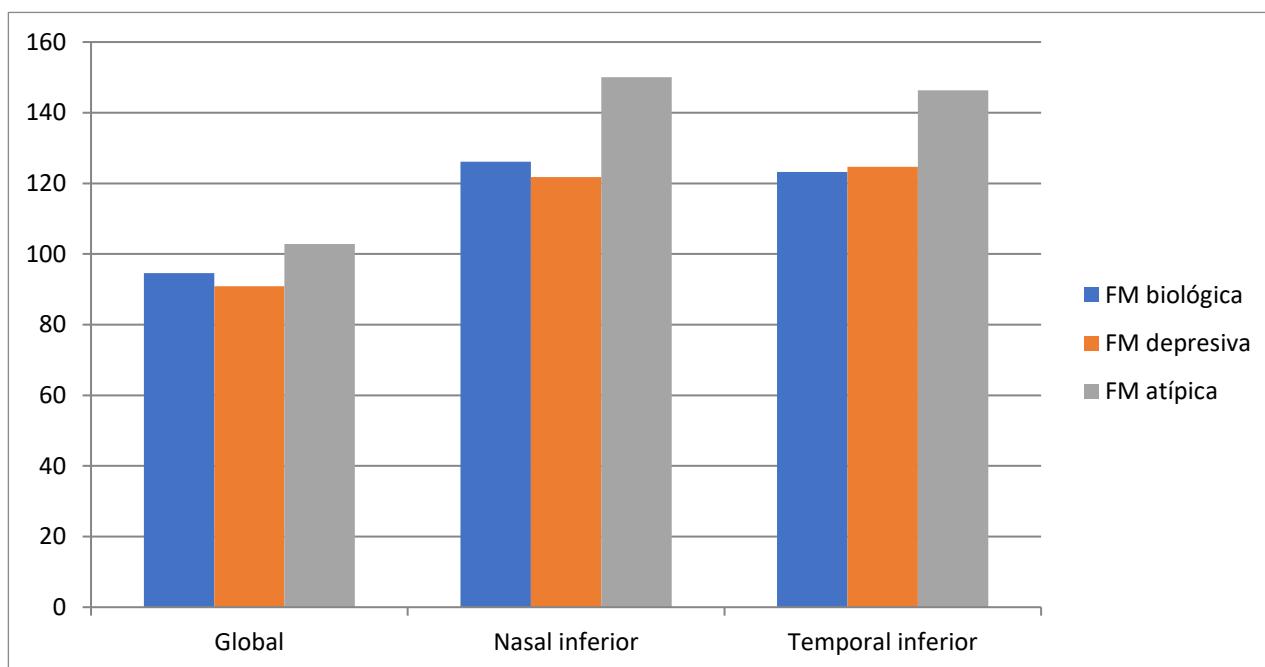


Figura 14: Medias de espesor de capa de fibras nerviosas de la retina entre los diferentes subgrupos de Fibromialgia para los sectores más relevantes obtenidos con tomografía de coherencia óptica Spectralis.

OCT TRITON

Protocolo Exploratorio		FM biológica ^A (Media + DE)	FM depresiva ^B (Media + DE)	FM atípica ^C (Media + DE)	Significación Estadística (P)	
Nervio Óptico	CFNR	Temporal	73,07 ± 20,26	69,92 ± 17,33	70,08 ± 8,35	0,849
		Nasal	87,18 ± 26,38	83,54 ± 19,68	94,53 ± 16,23	0,269
		Temporal inferior	139,69 ± 26,60	124,40 ± 20,89	147,02 ± 15,57	0,011^{B,C}
	CGL	Temporal	63,97 ± 12,38	52,47 ± 11,33	56,48 ± 6,99	0,046^{A,B}
		Temporal superior	53,67 ± 16,66	43,35 ± 10,36	41,64 ± 8,18	0,029^{A,C}
	CFNR	Nasal	41,10 ± 8,81	39,52 ± 5,12	38,24 ± 5,14	0,511
		Superior	38,73 ± 8,22	40,82 ± 5,86	37,68 ± 4,30	0,318
		Inferior	43,52 ± 17,33	40,70 ± 7,95	40,05 ± 4,73	0,625
		Superior	71,18 ± 6,60	66,13 ± 6,70	71,57 ± 5,91	0,078
Mácula	CGL	Nasal superior	73,32 ± 7,69	67,70 ± 8,03	75,08 ± 6,12	0,025^{B,C}
		Nasal inferior	64,70 ± 15,27	66,31 ± 7,46	73,63 ± 6,80	0,018
		Inferior	66,00 ± 8,00	62,67 ± 6,50	69,24 ± 5,79	0,028^{B,C}
	CFNR	Temporal inferior	66,26 ± 12,20	66,16 ± 9,03	72,82 ± 6,07	0,036

Tabla 10. Tomografía de coherencia óptica (OCT) Triton por subgrupos. Las variables estadísticamente significativas se señalan en negrita

Abreviaturas: DE: Desviación estándar, FM: Fibromialgia, CFNR: capa de fibras nerviosas de la retina, CGL Cell Ganglion Layer

OCT-A

<i>Protocolo exploratorio</i>	<i>FM biológica^A</i> (Media + DE)	<i>FM depresiva^B</i> (Media + DE)	<i>FM atípica^C</i> (Media + DE)	<i>Significación</i> <i>Estadística (P)</i>
OCTA	Central	20.53 ± 3.03	22.09 ± 4.56	21.07 ± 4.27
	Nasal	45.18 ± 2.15	45.18 ± 2.50	0.942
	Inferior	47.62 ± 4.15	48.83 ± 2.66	0.756
	Temporal	45.15 ± 4.03	46.37 ± 2.02	0.705
	Superior	50.42 ± 1.58	48.45 ± 1.90	0.237

Tabla 11. Parámetros de la angiografía mediada por tomografía de coherencia óptica (OCT-A) Triton por subgrupos.

Abreviaturas: DE: Desviación estándar, FM: Fibromialgia, OCT-A: angiografía mediada por tomografía de coherencia óptica

4.3 MODELOS DE REGRESIÓN LINEAL MÚLTIPLE

REGRESIÓN LOGÍSTICA CON OCT SPECTRALIS

Se realizó una regresión logística con las variables proporcionadas por la OCT Spectralis, para construir una función lineal discriminantes (LDF) (tabla 12 y figura 15).

		B	S.E.	Wald	Sig.	Exp (B)
CFNR	Global	1,468	1,008	2,120	0,145	4,339
	Nasal Superior	-0,483	0,258	3,500	0,061	0,617
	Nasal	-0,246	0,141	3,049	0,081	0,782
	Nasal Inferior	-0,124	0,141	0,772	0,380	0,883
	Temporal Inferior	-0,390	0,237	2,715	0,099	0,677
	Temporal	-0,137	0,137	0,997	0,318	0,872
	Temporal Superior	-0,093	0,110	0,725	0,395	0,911
Axonal	Global	0,924	1,666	0,308	0,579	2,521
	Nasal Superior	-0,189	0,211	0,799	0,371	0,828
	Nasal	-0,303	0,427	0,503	0,478	0,739
	Nasal Inferior	-0,195	0,204	0,906	0,341	0,823
	Temporal Inferior	-0,092	0,212	0,188	0,665	0,912
	Temporal	-0,301	0,456	0,435	0,509	0,740

	Temporal Superior	-0,166	0,209	0,628	0,428	0,847
	Haz papilomacular	-0,075	0,118	0,404	0,525	0,928
	Constante	33,009	11,648	8,031	0,005	216668685183761,620

Tabla 12. Regresión logística con los datos de tomografía de coherencia óptica Spectralis. Variables seleccionadas para elaborar la recta de regresión. En la tabla se expresa el valor de significación de cada variable y su peso dentro de la ecuación. Se resaltan las variables con mayor peso.

Abreviaturas: SE: Standard Error, CFNR: capa de fibras nerviosas de la retina, PMB: haz papilo-macular

De estos datos se obtiene la Función Lineal Discriminante (LDF) del dispositivo:

$$\text{FLD SPEC} = 33.099 - (0.075 * \text{PMB}) - (0.166 * \text{SPEC AXONAL TS}) - (0.301 * \text{SPEC AXONAL T}) - (0.092 * \text{SPEC AXONAL TI}) - (0.195 * \text{SPEC AXONAL NI}) - (0.303 * \text{SPEC AXONAL N}) - (0.189 * \text{SPEC AXONAL NS}) + (0.924 * \text{SPEC AXONAL G}) - (0.093 * \text{SPEC CFNR TS}) - (0.137 * \text{SPEC CFNR T}) - (0.390 * \text{SPEC CFNR TI}) - (0.124 * \text{SPEC CFNR NI}) - (0.246 * \text{SPEC CFNR N}) - (0.483 * \text{SPEC CFNR NS}) + (1.468 * \text{SPEC CFNR G})$$

Con la siguiente curva ROC (figura 15):

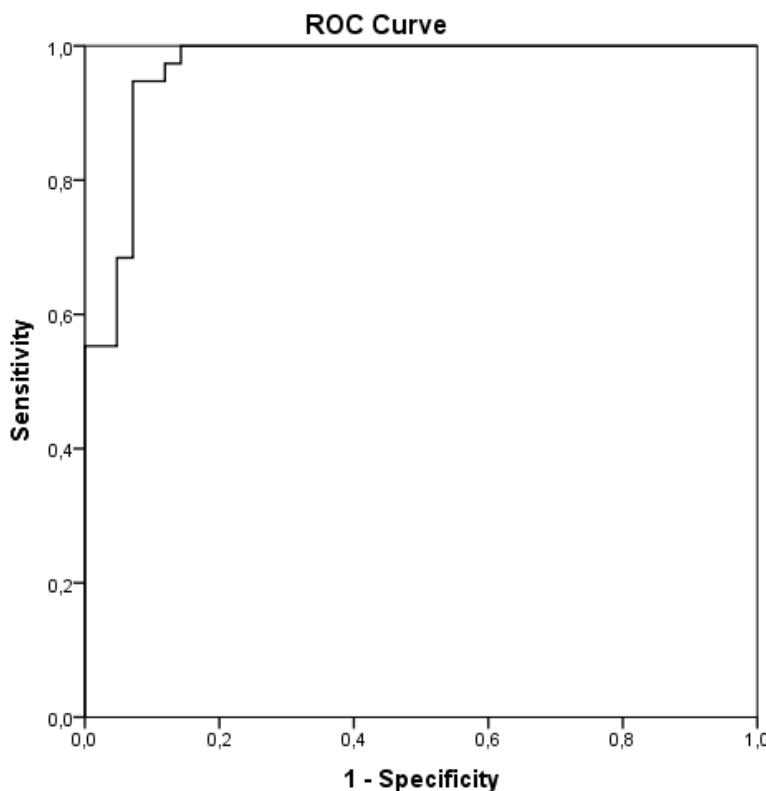


Figura 15. Representación gráfica del área bajo la curva ROC de la función lineal discriminante creada con los datos de tomografía de coherencia óptica Spectralis.

REGRESIÓN LOGÍSTICA CON TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA TRITON

Se realizó una regresión logística con las variables proporcionadas por la OCT Spectralis, para construir una función lineal discriminantes (LDF) (tabla 13 y figura 16).

	B	S.E.	Wald	Sig.	Exp (b)
GCL NO T	0,118	0,048	5,961	0,015	1,126
Constant	-6,187	2,697	5,261	0,022	0,002
CFNR NO T	-0,066	0,033	4,102	0,043	0,936
GCL NO T	0,115	0,051	5,156	0,023	1,122
Constant	-1,356	3,553	0,146	0,703	0,258
CFNR NO T	-0,157	0,057	7,423	0,006	0,855
GCL NO T	0,092	0,056	2,653	0,103	1,096
CFNR M I	0,261	0,123	4,529	0,033	1,299
Constant	-3,851	4,245	0,823	0,364	0,021
CFNR NO T	-0,164	0,054	9,430	0,002	0,848
CFNR M I	0,281	0,112	6,242	0,012	1,324
Constant	0,991	2,872	0,119	0,730	2,695
CFNR NO T	-0,220	0,074	8,761	0,003	0,803
CFNR NO N	0,088	0,038	5,434	0,020	1,092
CFNR M I	0,434	0,173	6,281	0,012	1,543
Constante	-9,102	5,714	2,537	0,111	0,000

Tabla 13. Regresión logística con tomografía de coherencia óptica Triton. Variables seleccionadas para elaborar la recta de regresión. En la tabla se expresa el valor de significación de cada variable y su peso dentro de la ecuación. Se resaltan las variables con mayor peso.
Abreviaturas: SE: Standard Error, CFNR: capa de fibras nerviosas de la retina, CGL: capa de células ganglionares

Con la siguiente LDF:

$$\text{FLD TRI} = -9.102 + (0.434 * \text{TRI CFNR M I}) + (0.088 * \text{TRI CFNR NO N}) \\ - (0.220 * \text{TRI CFNR NO T})$$

Al aplicar la FLD de Triton, se obtuvo la siguiente curva ROC (Figura 16):

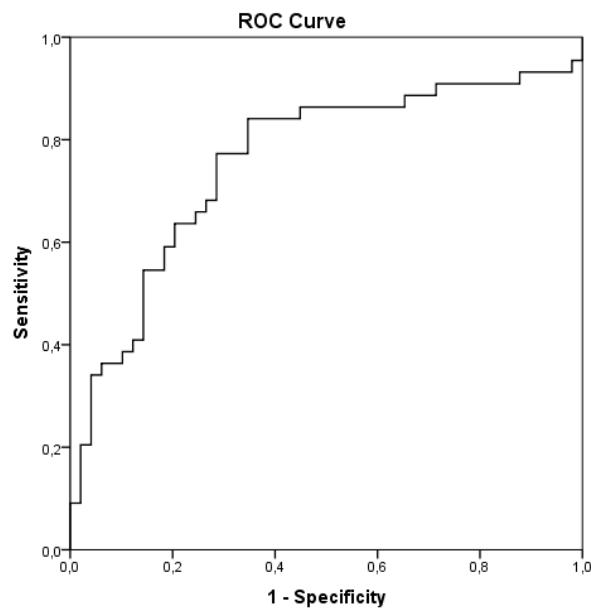


Figura 16. Representación gráfica del área bajo la curva ROC de la función lineal discriminante creada con los datos de tomografía de coherencia óptica Triton.

5. DISCUSIÓN

Hoy en día el diagnóstico de FM sigue siendo un diagnóstico clínico, prácticamente de exclusión, sin apoyo de pruebas complementarias. Sin embargo, varios estudios basados en neuroimagen han puesto en evidencia variaciones en las áreas del sistema nervioso central responsables del procesamiento del dolor en pacientes afectos de éste y otros síndromes relacionados con el dolor crónico y la sensibilización central, estableciendo la teoría de que podría tratarse de una enfermedad en la que el envejecimiento del cerebro se encuentra acelerada (19,20). Algunos autores proponen que la fisiopatología de la FM es supuestamente una interacción entre la hipersensibilidad del sistema nervioso central, la disfunción autonómica y el dolor periférico; pero de todos los subsistemas en que se encuentra principalmente alterado en las poblaciones con FM estudiadas es el central (45,46). En consonancia con estos hallazgos, la evaluación de la neurorretina y el plexo vascular superficial medidos con OCT y OCT-A muestran una pérdida de espesores en las capas más internas de los pacientes con FM frente a los controles sugiriendo un daño axonal.

En cuanto a la selección de la muestra, se escogieron grupos lo suficientemente grandes como para que las diferencias encontradas no fueran debidas exclusivamente al azar, problema que tenían algunos estudios caros de neuroimagen en los que se estudiaban pocos sujetos (20). Se eligió más de un control para cada caso para aumentar la potencia del análisis y se compararon grupos en los que la distribución de la edad era similar, no así la del sexo. Este último factor y el hecho de que el muestreo no fuera probabilístico puede ser mejorado en futuras investigaciones para evitar sesgos de selección, si bien estudios previos no han encontrado diferencias en los espesores de la CFNR entre varones y mujeres. En el diseño del estudio no se tuvieron en cuenta los posibles tratamientos que seguían los pacientes, un factor importante que puede ser un potencial modificador de la historia natural de la enfermedad. Además, los casos fueron clasificados como tales antes de que la ACR publicase sus últimos criterios, lo que introduce un posible sesgo de información.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a agudeza visual entre los grupos. Únicamente en la prueba de Pelli-Robson de sensibilidad al contraste los controles obtuvieron mejores resultados (1.86 vs 1.77), diferencia no significativa a nivel clínico. Estos resultados nos sugieren que las pruebas subjetivas de función visual no resultan útiles a la hora de diferenciar entre pacientes con FM y sujetos sanos. No obstante, no es posible evaluar

al completo la función visual solo con estas pruebas; existen patologías en las que la agudeza visual se mantiene estable durante mucho tiempo mientras lo que se va deteriorando es el campo de visión, el paradigma sería el glaucoma que, en esencia, es una enfermedad neurodegenerativa (47). La evaluación del campo visual mediante perimetria automatizada y su correlación con las pruebas estructurales sería de gran interés en futuros estudios (48). Sería también interesante evaluar la función visual de forma objetiva con pruebas electrofisiológicas como los potenciales evocados visuales (49); ya que la realización de pruebas subjetivas está influenciada por la motivación (50), factor que puede actuar como confusor en pacientes con FM debido a sus características psicopatológicas

Los resultados estructurales en capas internas de la retina mostraron diferencias entre sanos y pacientes con FM. El dispositivo Triton mostró diferencias únicamente en los sectores temporal y temporal superior de la CFNR (mayor diferencia 77,21 micras en sanos frente 70,53 micras en pacientes con FM) y capa de células ganglionares (CGL) peripapilares, y en los sectores temporal superior y nasal inferior de la CGL macular. De entre estas diferencias, la media de espesor de la CGL del sector temporal peripapilar fue mayor en el grupo de FM (56,85 micras en pacientes con FM vs 53,66 micras en sujetos sanos), lo que iría en principio en contra de la teoría neurodegenerativa de esta patología.

Los datos del dispositivo Spectralis mostraron diferencias estadísticamente significativas entre grupos en casi todos los sectores; con el protocolo CFNR se obtuvieron espesores mayores en los sanos en los sectores nasal superior, temporal inferior y temporal superior, y espesores mayores para el grupo de pacientes con FM en el resto de los sectores; si bien el espesor general no mostró diferencias estadísticamente significativas. Con el protocolo Axonal se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas con espesores disminuidos en el grupo de FM en los valores de todos los sectores salvo el nasal, siendo el sector temporal el más afectado. La diferencia del espesor general medio fue del de 6,476 μm , un 6,22% menos ($104,17 \pm 12,05$ micras vs. $97,69 \pm 10,98$ micras, $p = 0,012$) y el del haz papilo-macular de 5.853 μm , un 10.97% inferior. Este patrón de adelgazamiento en las áreas temporales y en el haz papilomacular es característico de pacientes afectados de enfermedades neurodegenerativas (23,28,29), por lo que estos hallazgos de nuestro estudio apoyan la teoría de alteración del SNC en la FM y la diferencian de otras patologías en las que se afectan primariamente los sectores superior e inferior como el glaucoma (51). En este sentido, se han encontrado asociaciones entre el espesor medio de la CFNR medido con OCT y el volumen de afectación del parénquima cerebral con resonancia magnética (RM) en pacientes con esclerosis múltiple (EM) (52,53); mostrando una superioridad del OCT frente a la RM para detectar el daño axonal en estos pacientes (54,55).

Estos resultados apoyan la utilidad del OCT como prueba de imagen en patologías del SNC, pero debemos tener en cuenta que en la EM existe una clara afectación de la vía visual (56) resultando más coherente o plausible encontrar un daño directo medible a través de la CFNR. En el caso de la FM, las teorías fisiopatológicas actuales respaldadas con pruebas de neuroimagen localizan el daño en áreas responsables del procesamiento del dolor(18–20). Esto no quiere decir que la hipótesis del daño cuantificable en el nervio óptico en pacientes con FM deba desecharse, pero hay que tener en cuenta el contexto global de la enfermedad y tener precaución a la hora de analizar los datos.

Por otro lado, el análisis de la microvasculatura del plexo superficial mediante OCT-A, mostró que las diferencias entre grupos no eran estadísticamente significativas en ningún sector (Central P=0,788; Nasal P=0,165; Inferior P=0,073; Temporal P=0,250; Superior P=0,538). Encontrar estos resultados no debería hacer perder la atención sobre el estudio del plexo superficial, ya que la tecnología OCT-A es relativamente novedosa y hoy en día el software de procesamiento de las imágenes solo nos permite el estudio del polo posterior. Como ya mencionan Tsokolas et al. (35), no poder evaluar la retina periférica nos hace perder información importante que podría ayudarnos en el futuro a hacer un mejor diagnóstico y pronóstico de múltiples enfermedades.

Tanto las pruebas de función visual como OCT y OCT-A se compararon entre los diferentes subgrupos de FM según la clasificación de Giesecke (17). No se encontraron diferencias en agudeza visual ni sensibilidad al contraste entre ninguno de los grupos. Para el dispositivo Triton, en los sectores en los que se encontraron diferencias estadísticamente significativas, los pacientes con FM depresiva mostraron espesores menores al resto en CFNR y CGL peripapilares, siendo el grupo de FM atípica el que mostraba mayores espesores en el sector temporal inferior de la CFNR. El grupo de FM atípica mostró también los mayores espesores en la CGL macular. El dispositivo Spectralis arrojó datos similares en cuanto al sector temporal inferior medido con protocolo Axonal, siendo nuevamente el grupo de FM atípica el que mostraba los resultados de mayor espesor; tendencia que se encontró también en el sector global y nasal inferior medidos con el protocolo CFNR. Estos resultados indican que, en caso de un proceso degenerativo, los pacientes del subgrupo atípico se verían menos afectados. Sin embargo, este estudio no se diseñó específicamente para evaluar las diferencias entre subgrupos, y las poblaciones correspondientes a cada tipo de FM no son necesariamente homogéneas respecto a otros factores potencialmente confusores ni están compuestas por una cantidad de sujetos que garantice que las diferencias no se deban meramente al azar. En un estudio anterior, Garcia-Martin et al. encontraron que el grupo con mayores espesores era el depresivo (43). En el

análisis de la microvasculatura del plexo superficial con OCT-A no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (Central P=0,822; Nasal P=0,942; Inferior P=0,756; Temporal P=0,705; Superior P=0,237) entre subgrupos. Por tanto, estos hallazgos sugieren que es necesario el diseño de estudios enfocados a evaluar las diferencias entre los diferentes subtipos de FM.

Teniendo en consideración que las diferencias entre casos de FM y controles se dan exclusivamente en las pruebas estructurales medidas con OCT, se elaboraron dos funciones lineales discriminantes (FLD) mediante regresión logística, una por cada dispositivo, con sus respectivas curvas ROC para evaluar qué parámetros podrían constituir un potencial biomarcador de la enfermedad. Con el Spectralis se obtuvo una FLD formada por 15 variables predictoras derivadas de las dos exploraciones (CFNR y Axonal) con un área bajo la curva ROC de 0.968. En el caso del Triton, la FLD se construyó con dos variables independientes correspondientes a la CFNR peripapilar, y una correspondiente a la CFNR macular, con un área bajo la curva ROC de 0.758. Parece lógico pensar que, siendo dispositivos que emplean tecnología tanto de adquisición como de procesamiento de imágenes diferente, los datos no puedan ser comparables (57,58). Esto puede suponer un problema inicialmente si se pretende universalizar el uso de la OCT como método diagnóstico en la FM, ya que en algunos centros se dispone de SD-OCT y en otros de SS-OCT. Por tanto, aunque ambos dispositivos obtengan y procesen los datos de forma diferente sería conveniente obtener LDFs para los dos tipos de tecnología con un área bajo la curva ROC lo suficientemente alta, y con una cantidad de variables independiente que permita establecer puntos de corte claros en las curvas ROC.

6.CONCLUSIONES

- I. En los pacientes afectos de fibromialgia existen alteraciones en las capas más superficiales de la retina (capa de fibras nerviosas de la retina y capa de células ganglionares) detectables mediante tomografía de coherencia óptica.
- II. No existen diferencias en los resultados de la angiografía mediada por tomografía de coherencia óptica entre sujetos sanos y pacientes con fibromialgia.
- III. Existen las diferencias estructurales en la tomografía de coherencia óptica capaces de diferenciar entre sujetos sanos y pacientes con fibromialgia, por lo que parece ser una prueba diagnóstica objetiva.
- IV. La determinación de la agudeza visual y la sensibilidad al contraste mediante pruebas subjetivas empleadas en la práctica clínica diaria no ha mostrado ser de utilidad a la hora de diferenciar a pacientes de FM. No obstante, la función visual está compuesta de más elementos como la discriminación de los colores, la amplitud del campo visual o la capacidad de adaptación a la luz y oscuridad, cuyo análisis podría ser de interés para futuras investigaciones.
- V. No se detectan diferencias significativas en las pruebas estructurales ni funcionales entre los diferentes subgrupos de pacientes con fibromialgia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mountz JM, Bradley LA, Alarcón GS. Abnormal functional activity of the central nervous system in fibromyalgia syndrome. *Am J Med Sci.* junio de 1998;315(6):385-96.
2. Jones GT, Atzeni F, Beasley M, Flüß E, Sarzi-Puttini P, Macfarlane GJ. The prevalence of fibromyalgia in the general population: a comparison of the American College of Rheumatology 1990, 2010, and modified 2010 classification criteria. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ.* febrero de 2015;67(2):568-75.
3. Clauw DJ. Fibromyalgia: a clinical review. *JAMA.* 16 de abril de 2014;311(15):1547-55.
4. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum.* febrero de 1990;33(2):160-72.
5. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles M-A, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P, et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res.* mayo de 2010;62(5):600-10.
6. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles M-A, Goldenberg DL, Häuser W, Katz RL, et al. 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Semin Arthritis Rheum.* diciembre de 2016;46(3):319-29.
7. Arnold LM, Bennett RM, Crofford LJ, Dean LE, Clauw DJ, Goldenberg DL, et al. AAPT Diagnostic Criteria for Fibromyalgia. *J Pain.* junio de 2019;20(6):611-28.
8. Kerr JI, Burri A. Genetic and epigenetic epidemiology of chronic widespread pain. *J Pain Res.* 2017;10:2021-9.
9. Diatchenko L, Fillingim RB, Smith SB, Maixner W. The phenotypic and genetic signatures of common musculoskeletal pain conditions. *Nat Rev Rheumatol.* junio de 2013;9(6):340-50.
10. Smith SB, Maixner DW, Fillingim RB, Slade G, Gracely RH, Ambrose K, et al. Large candidate gene association study reveals genetic risk factors and therapeutic targets for fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* febrero de 2012;64(2):584—593.
11. Blanco I, Arbesú D, Kassam DA, J de Serres F, Fernández-Bustillo E, Rodríguez C. Alpha1-Antitrypsin Polymorphism in Fibromyalgia Syndrome Patients from the Asturias Province in Northern Spain: A Significantly Higher Prevalence of the PI*Z Deficiency Allele in Patients Than in the General Population. *J Musculoskelet Pain.* 1 de enero de 2006;14(3):5-12.
12. Schmechel DE, Edwards CL. Fibromyalgia, mood disorders, and intense creative energy: A1AT polymorphisms are not always silent. *Neurotoxicology.* diciembre de 2012;33(6):1454-72.
13. Løge-Hagen JS, Sæle A, Juhl C, Bech P, Stenager E, Mellentin AI. Prevalence of depressive disorder among patients with fibromyalgia: Systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord.* 15 de febrero de 2019;245:1098-105.

14. Skarpsno ES, Nilsen TIL, Sand T, Hagen K, Mork PJ. The joint effect of insomnia symptoms and lifestyle factors on risk of self-reported fibromyalgia in women: longitudinal data from the HUNT Study. *BMJ Open*. 22 de agosto de 2019;9(8):e028684.
15. Mork PJ, Vasseljen O, Nilsen TIL. Association between physical exercise, body mass index, and risk of fibromyalgia: longitudinal data from the Norwegian Nord-Trøndelag Health Study. *Arthritis Care Res*. mayo de 2010;62(5):611-7.
16. Fitzcharles M-A, Perrot S, Häuser W. Comorbid fibromyalgia: A qualitative review of prevalence and importance. *Eur J Pain Lond Engl*. octubre de 2018;22(9):1565-76.
17. Giesecke T, Williams DA, Harris RE, Cupps TR, Tian X, Tian TX, et al. Subgrouping of fibromyalgia patients on the basis of pressure-pain thresholds and psychological factors. *Arthritis Rheum*. 1 de octubre de 2003;48(10):2916-22.
18. Foerster BR, Petrou M, Harris RE, Barker PB, Hoeffner EG, Clauw DJ, et al. Cerebral Blood Flow Alterations in Pain-Processing Regions of Patients with Fibromyalgia Using Perfusion MR Imaging. *Am J Neuroradiol*. noviembre de 2011;32(10):1873-8.
19. Gracely RH, Petzke F, Wolf JM, Clauw DJ. Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. *Arthritis Rheum*. mayo de 2002;46(5):1333-43.
20. García-Campayo J, Fayed N, Serrano-Blanco A, Roca M. Brain dysfunction behind functional symptoms: neuroimaging and somatoform, conversive, and dissociative disorders: *Curr Opin Psychiatry*. marzo de 2009;22(2):224-31.
21. Chopra R, Wagner SK, Keane PA. Optical coherence tomography in the 2020s—outside the eye clinic. *Eye*. enero de 2021;35(1):236-43.
22. Chatterjee M, Li JYH. Patterning and Compartment Formation in the Diencephalon. *Front Neurosci [Internet]*. 2012 [citado 21 de julio de 2021];6. Disponible en: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fnins.2012.00066/abstract>
23. Larrosa JM, Garcia-Martin E, Bambo MP, Pinilla J, Polo V, Otin S, et al. Potential New Diagnostic Tool for Alzheimer's Disease Using a Linear Discriminant Function for Fourier Domain Optical Coherence Tomography. *Investig Ophthalmology Vis Sci*. 8 de mayo de 2014;55(5):3043.
24. Noval S, Contreras I, Muñoz S, Oreja-Guevara C, Manzano B, Rebollo G. Optical coherence tomography in multiple sclerosis and neuromyelitis optica: an update. *Mult Scler Int*. 2011;2011:472790.
25. Garcia-Martin E, Rodriguez-Mena D, Herrero R, Almarcegui C, Dolz I, Martin J, et al. Neuro-ophthalmologic evaluation, quality of life, and functional disability in patients with MS. *Neurology*. 2 de julio de 2013;81(1):76-83.
26. Saidha S, Sotirchos ES, Oh J, Syc SB, Seigo MA, Shiee N, et al. Relationships Between Retinal Axonal and Neuronal Measures and Global Central Nervous System Pathology in Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol*. 1 de enero de 2013;70(1):34.

27. Satue M, Seral M, Otin S, Alarcia R, Herrero R, Bambo MP, et al. Retinal thinning and correlation with functional disability in patients with Parkinson's disease. *Br J Ophthalmol.* marzo de 2014;98(3):350-5.
28. Kiss S, Jane S. Myung, Grant D. Aaker, Henchcliffe C, Mujtaba Mohammed. Detection of retinal changes in Parkinson's disease with spectral-domain optical coherence tomography. *Clin Ophthalmol.* diciembre de 2010;1427.
29. Polo V, Garcia-Martin E, Bambo MP, Pinilla J, Larrosa JM, Satue M, et al. Reliability and validity of Cirrus and Spectralis optical coherence tomography for detecting retinal atrophy in Alzheimer's disease. *Eye.* junio de 2014;28(6):680-90.
30. Tani T, Nagaoka T, Nakabayashi S, Yoshioka T, Yoshida A. Autoregulation of Retinal Blood Flow in Response to Decreased Ocular Perfusion Pressure in Cats: Comparison of the Effects of Increased Intraocular Pressure and Systemic Hypotension. *Investig Ophthalmology Vis Sci.* 20 de enero de 2014;55(1):360.
31. Armstead WM. Cerebral Blood Flow Autoregulation and Dysautoregulation. *Anesthesiol Clin.* septiembre de 2016;34(3):465-77.
32. Campbell JP, Zhang M, Hwang TS, Bailey ST, Wilson DJ, Jia Y, et al. Detailed Vascular Anatomy of the Human Retina by Projection-Resolved Optical Coherence Tomography Angiography. *Sci Rep.* marzo de 2017;7(1):42201.
33. Kashani AH, Chen C-L, Gahm JK, Zheng F, Richter GM, Rosenfeld PJ, et al. Optical coherence tomography angiography: A comprehensive review of current methods and clinical applications. *Prog Retin Eye Res.* septiembre de 2017;60:66-100.
34. Katsuno M, Sahashi K, Iguchi Y, Hashizume A. Preclinical progression of neurodegenerative diseases. *Nagoya J Med Sci.* agosto de 2018;80(3):289—298.
35. Tsokolas G, Tsaoasis KT, Diakonis VF, Matsou A, Tyradellis S. Optical Coherence Tomography Angiography in Neurodegenerative Diseases: A Review. *Eye Brain.* julio de 2020;Volume 12:73-87.
36. Ulusoy MO, Kal A, Işık-Ulusoy S, Kal Ö. Choroidal thickness in patients with fibromyalgia and correlation with disease severity. *Indian J Ophthalmol.* marzo de 2018;66(3):428-32.
37. Cruz-Herranz A. The APOSTEL recommendations for reporting quantitative optical coherence tomography studies. 2016;9.
38. KELLY DH. Visual Contrast Sensitivity. *Opt Acta Int J Opt.* 1 de febrero de 1977;24(2):107-29.
39. Bailey I, Lovie J. New Design Principles for Visual Acuity Letter Charts*. *Optom Vis Sci.* 1976;53:74P_745.
40. Soler García A, González Gómez A, Figueroa-Ortiz LC, García-Ben A, García-Campos J. Relationship between contrast sensitivity test and disease severity in multiple sclerosis patients. *Arch Soc Esp Oftalmol Engl Ed.* septiembre de 2014;89(9):347-51.
41. Stanga PE, Tsamis E, Papayannis A, Stringa F, Cole T, Jalil A. Swept-Source Optical Coherence Tomography Angio™ (Topcon Corp, Japan): Technology Review. En:

Developments in Ophthalmology [Internet]. 2016. p. 13-7. Disponible en:
<https://www.karger.com/DOI/10.1159/000442771>

42. de Carlo TE, Romano A, Waheed NK, Duker JS. A review of optical coherence tomography angiography (OCTA). *Int J Retina Vitr.* abril de 2015;1(1):5.
43. Garcia-Martin E, Garcia-Campayo J, Puebla-Guedea M, Ascaso FJ, Roca M, Gutierrez-Ruiz F, et al. Fibromyalgia Is Correlated with Retinal Nerve Fiber Layer Thinning. Vavvas DG, editor. *PLOS ONE.* 1 de septiembre de 2016;11(9):e0161574.
44. Cordon B, Vilades E, Orduna E, Satue M, Perez-Velilla J, Sebastian B, et al. Angiography with optical coherence tomography as a biomarker in multiple sclerosis. Grulkowski I, editor. *PLOS ONE.* 8 de diciembre de 2020;15(12):e0243236.
45. Hazra S, Venkataraman S, Handa G, Yadav SL, Wadhwa S, Singh U, et al. A Cross-Sectional Study on Central Sensitization and Autonomic Changes in Fibromyalgia. *Front Neurosci.* 4 de agosto de 2020;14:788.
46. Latremoliere A, Woolf CJ. Central Sensitization: A Generator of Pain Hypersensitivity by Central Neural Plasticity. *J Pain.* septiembre de 2009;10(9):895-926.
47. Matsuura M, Hirasawa K, Murata H, Asaoka R. The Relationship Between Visual Acuity and the Reproducibility of Visual Field Measurements in Glaucoma Patients. *Investig Ophthalmology Vis Sci.* 26 de agosto de 2015;56(9):5630.
48. Phu J, Khuu SK, Yapp M, Assaad N, Hennessy MP, Kalloniatis M. The value of visual field testing in the era of advanced imaging: clinical and psychophysical perspectives. *Clin Exp Optom.* 1 de julio de 2017;100(4):313-32.
49. Hemptonne C, Liu-Shuang J, Yuksel D, Rossion B. Rapid Objective Assessment of Contrast Sensitivity and Visual Acuity With Sweep Visual Evoked Potentials and an Extended Electrode Array. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1 de febrero de 2018;59(2):1144-57.
50. Power TE, Swartzman LC, Robinson JW. Cognitive-emotional decision making (CEDM): A framework of patient medical decision making. *Patient Educ Couns.* 1 de mayo de 2011;83(2):163-9.
51. Leung CK, Yu M, Weinreb RN. Progression Patterns of Retinal Nerve Fiber Layer (RNFL) Defects in Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 26 de marzo de 2012;53(14):234-234.
52. Almarcegui C, Dolz I, Pueyo V, Garcia E, Fernandez FJ, Martin J, et al. Correlation between functional and structural assessments of the optic nerve and retina in multiple sclerosis patients. *Neurophysiol Clin Clin Neurophysiol.* junio de 2010;40(3):129-35.
53. Pulicken M, Gordon-Lipkin E, Balcer LJ, Frohman E, Cutter G, Calabresi PA. Optical coherence tomography and disease subtype in multiple sclerosis. *Neurology.* 27 de noviembre de 2007;69(22):2085-92.
54. Grazioli E, Zivadinov R, Weinstock-Guttman B, Lincoff N, Baier M, Wong JR, et al. Retinal nerve fiber layer thickness is associated with brain MRI outcomes in multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 15 de mayo de 2008;268(1-2):12-7.

55. Garcia-Martin E, Polo V, Larrosa JM, Marques ML, Herrero R, Martin J, et al. Retinal layer segmentation in patients with multiple sclerosis using spectral domain optical coherence tomography. *Ophthalmology*. febrero de 2014;121(2):573-9.
56. Jasse L, Vukusic S, Durand-Dubief F, Vartin C, Piras C, Bernard M, et al. Persistent visual impairment in multiple sclerosis: prevalence, mechanisms and resulting disability. *Mult Scler J*. octubre de 2013;19(12):1618-26.
57. Laíns I, Wang JC, Cui Y, Katz R, Vingopoulos F, Staurenghi G, et al. Retinal applications of swept source optical coherence tomography (OCT) and optical coherence tomography angiography (OCTA). *Prog Retin Eye Res*. 28 de enero de 2021;100951.
58. Castro Lima V, Rodrigues EB, Nunes RP, Sallum JF, Farah ME, Meyer CH. Simultaneous Confocal Scanning Laser Ophthalmoscopy Combined with High-Resolution Spectral-Domain Optical Coherence Tomography: A Review. *J Ophthalmol*. 2011;2011:1-6.
59. Mahmut Oguz Ulusoy, Ali Kal, Selenlşik-Ulusoy Ö. Choroidal thickness in patients with fibromyalgia and correlation with disease severity. *Indian J Ophthalmol*. 66(3):428-32.
60. Garcia-Martin E, Garcia-Campayo J, Puebla-Guedea M, Ascaso FJ, Roca M, Gutierrez-Ruiz F, et al. Fibromyalgia is correlated with retinal nerve fiber layer thinning. *PLoS ONE*. 2016;11(9).
61. Pilar Bambo M, Garcia-Martin E, Gutierrez-Ruiz F, Magallon R, Roca M, Garcia-Campayo J, et al. Study of perfusion changes in the optic disc of patients with fibromyalgia syndrome using new colorimetric analysis software. *J Fr Ophtalmol*. 2015;38(7):580-7.
62. Zdebik N, Zdebik A, Bogusławska J, Przeździecka-Dołyk J, Turno-Kręcicka A. Fibromyalgia syndrome and the eye—A review. *Surv Ophthalmol*. enero de 2021;66(1):132-7.

ANEXO 1



Comité de Ética de la Investigación de la CA de Aragón Informe sobre Trabajos académicos

Dña. María González Hinjos, Secretaria del CEI Aragón (CEICA)

CERTIFICA

1º. Que el CEIC Aragón (CEICA) ha recibido la declaración relativa al trabajo académico:

Alumno: Álvaro Tello Fernández
Tutora: Elena García Martín

2º. Que, según consta en la declaración del tutor, dicho trabajo se enmarca íntegramente dentro de los objetivos del proyecto de investigación ya evaluado:

Título: Evaluación de la función visual y capa de fibras nerviosas de la retina como marcador de disfunción neurológica en pacientes con Fibromialgia

Revisado por el CEICA

3º. Considera que

- El Tutor/Director garantiza el cumplimiento de los principios éticos y legales aplicables, la confidencialidad de la información, la obtención del permiso para el acceso a los datos (si procede), el adecuado tratamiento de los datos en cumplimiento de la legislación vigente y la correcta utilización de los recursos materiales necesarios para su realización.

4º. Por lo que este CEI considera adecuada la realización del trabajo académico en estas condiciones.

Lo que firmo en Zaragoza

GONZALEZ Firmado digitalmente
HINJOS MARIA por GONZALEZ HINJOS
DNI 03857456B - MARIA - DNI 03857456B
Fecha: 2021.01.27
09:40:46 +01'00'

María González Hinjos
Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

ANEXO 2

Evaluación de la función visual y valoración de la capa de fibras nerviosas de la retina como marcador de disfunción neurológica en pacientes con Fibromialgia
Versión 2, fecha de 29/Julio/2012

HOJA DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Título del estudio: “Evaluación de la función visual y valoración de la capa de fibras nerviosas de la retina como marcador de disfunción neurológica en pacientes con Fibromialgia”.

Lea detenidamente la información y pregunte a su médico cualquier duda que tenga.

La fibromialgia es una enfermedad caracterizada por un grupo de síntomas y trastornos músculoesqueléticos poco entendidos, que se caracteriza fundamentalmente por fatiga extrema, dolor persistente, rigidez de intensidad variable de los músculos, tendones y tejido blando circundante, y un amplio rango de otros posibles síntomas psicológicos, como dificultades para dormir, rigidez matutina, dolores de cabeza y problemas con el pensamiento y la memoria, que suelen impedir el funcionamiento rutinario del sujeto. Puesto que, aun hoy en día, su diagnóstico y tratamiento sigue siendo tema de controversia; pretendemos con este estudio ayudar a esclarecer las causas que intervienen en esta enfermedad mediante la evaluación estructural del nervio óptico y si existe algún tipo de alteración en la función y calidad visual de estos pacientes.

Se le realizarán una serie de pruebas oftalmológicas que implicarán su colaboración y dilatación de la pupila en algunos casos. No serán dolorosas ni suponen ningún riesgo para usted o para sus ojos. Las pruebas funcionales como la evaluación de la agudeza visual, test de visión de colores o de sensibilidad al contraste pueden tardar en realizarse entre 3 y 7 minutos, mientras que las pruebas de imagen se completan en unos pocos segundos. En todo momento será informado sobre su estado y sobre los hallazgos encontrados en las pruebas.

Su participación en este estudio es totalmente voluntaria y puede negarse a participar así como retirarse libremente en cualquier momento sin tener que dar explicaciones. Su participación o no en el estudio no condicionará la calidad de la atención médica que pueda requerir. Aunque los datos de las pruebas sean almacenados y analizados por ordenador, se mantendrá una estricta confidencialidad en todo momento de su historia clínica. En caso de publicarse los resultados de este estudio, no se utilizarán su nombre o sus datos personales.

HOJA DE INFORMACIÓN PARA EL CONTROL SANO

Título del estudio: "Evaluación de la función visual y valoración de la capa de fibras nerviosas de la retina como marcador de disfunción neurológica en pacientes con Fibromialgia".

Lea detenidamente la información y pregunte a su médico cualquier duda que tenga.

La fibromialgia es una enfermedad caracterizada por un grupo de síntomas y trastornos músculoesqueléticos poco entendidos, que se caracteriza fundamentalmente por fatiga extrema, dolor persistente, rigidez de intensidad variable de los músculos, tendones y tejido blando circundante, y un amplio rango de otros posibles síntomas psicológicos, como dificultades para dormir, rigidez matutina, dolores de cabeza y problemas con el pensamiento y la memoria, que suelen impedir el funcionamiento rutinario del sujeto. Puesto que, aun hoy en día, su diagnóstico y tratamiento sigue siendo tema de controversia; pretendemos con este estudio ayudar a esclarecer las causas que intervienen en esta enfermedad mediante la evaluación estructural del nervio óptico y si existe algún tipo de alteración en la función y calidad visual de estos pacientes.

Usted va a participar como control sano, de tal manera que los resultados obtenidos durante la exploración oftalmológica se compararán con la de los pacientes afectos de fibromialgia para ver si existe algún tipo de diferencia relevante.

Se le realizarán una serie de pruebas oftalmológicas que implicarán su colaboración y dilatación de la pupila en algunos casos. No serán dolorosas ni suponen ningún riesgo para usted o para sus ojos. Las pruebas funcionales como la evaluación de la agudeza visual, test de visión de colores o de sensibilidad al contraste pueden tardar en realizarse entre 3 y 7 minutos, mientras que las pruebas de imagen se completan en unos pocos segundos. En todo momento será informado sobre su estado y sobre los hallazgos encontrados en las pruebas.

Su participación en este estudio es totalmente voluntaria y puede negarse a participar así como retirarse libremente en cualquier momento sin tener que dar explicaciones. Su participación o no en el estudio no condicionará la calidad de la atención médica que pueda requerir. Aunque los datos de las pruebas sean almacenados y analizados por ordenador, se mantendrá una estricta confidencialidad en todo momento de su historia clínica. En caso de publicarse los resultados de este estudio, no se utilizarán su nombre o sus datos personales.

Evaluación de la función visual y valoración de la capa de fibras nerviosas de la retina como marcador de disfunción neurológica en pacientes con Fibromialgia
Versión 2, fecha de 29/Julio/2012

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del proyecto: "Evaluación de la función visual y valoración de la capa de fibras nerviosas de la retina como marcador de disfunción neurológica en pacientes con Fibromialgia".

Yo, (nombre y apellidos) he leído la hoja de información que se me ha entregado, he podido hacer preguntas sobre el estudio, habiendo recibido suficiente información sobre el estudio.

Comprendo que mi participación es voluntaria y que puedo retirarme del estudio en el momento en que lo desee, sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

De este modo, presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y para que mis datos clínicos sean revisados para los fines del mismo, consciente de que este consentimiento es revocable.

Firma del paciente

DNI:

Fecha:

Firma del representante legal:

DNI:

Fecha:

Como investigador del estudio he explicado la naturaleza y el propósito del mismo al paciente mencionado.

Firma del investigador

Nº Colegiado:

Fecha:

ANEXO 3

ESTUDIO NEURO-OFTALMOLÓGICO EN FIBROMIALGIA

Fecha:

Datos de filiación del paciente:

Nombre

HC

Tfno

Fecha de nacimiento

Antecedentes personales

¿Tiene diagnóstico de Fibromialgia?

Tipo de Fibromialgia:

¿Desde cuando?

Tratamientos:

OCT SPECTRALIS. No pasar los datos

- Axonal, Glaucoma
- Angio OCT
- Posterior pole

OCT TRITON (No pasar datos)

- Protocolo Wide 3D(H) + 5LineCross 12x9mm+ 9mm Overlap 8
- Angio OCT

AV DE LEJOS CON ETDRS EN FOTOPICA (Con corrección de lejos, anotar logmar)

	Contraste normal	Contraste al 2,5%	Contraste al 1,25%
OD			
OI			

PELLI-ROBSON (A 1 METRO) Con corrección de lejos o intermedia

PELLI-ROBSON en condiciones fotópicas y con corrección	
OD:	OI:

