

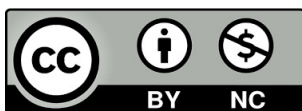
María José Vicente Altabas

Análisis estructural y funcional de la neuroretina en pacientes con fibromialgia

Director/es

Satué Palacián, María
García Martín, Elena

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>



Universidad de Zaragoza
Servicio de Publicaciones

ISSN 2254-7606



Universidad
Zaragoza

Tesis Doctoral

ANÁLISIS ESTRUCTURAL Y FUNCIONAL DE LA NEURO-RETINA EN PACIENTES CON FIBROMIALGIA

Autor

María José Vicente Altabas

Director/es

Satué Palacián, María
García Martín, Elena

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA
Escuela de Doctorado

Programa de Doctorado en Medicina

2024



Universidad Zaragoza

Tesis Doctoral

ANÁLISIS ESTRUCTURAL Y FUNCIONAL DE LA NEURO-RETINA EN PACIENTES CON FIBROMIALGIA

Autora

M^a José Vicente Altabás

Directoras

**Elena García Martín
María Satué Palacián**

Facultad de Medicina

2024



Facultad de Medicina
Universidad Zaragoza

Universidad de Zaragoza

Facultad de Medicina

Departamento de Cirugía, Obstetricia y Ginecología

Servicio de Oftalmología

Trabajo de investigación presentado por la Graduada en Medicina

M^a José Vicente Altabás

Para optar al Grado de Doctor

DIRECTORES

Dra. Elena García Martín

Servicio de Oftalmología

Hospital Universitario Miguel Servet

Dra. María Satué Palacián

Servicio de Oftalmología

Hospital Universitario Miguel Servet

AGRADECIMIENTOS

A Elena y a María,
por guiarme y ayudarme en este camino.

A mis compañeros del H. Miguel Servet,
por los momentos compartidos.

A mi familia y entorno más cercano,
por no soltarme de la mano nunca.

Todos sois un pedazo de esto, y todos sois un pedazo de mí.

GRACIAS



Escuela
de Doctorado
Universidad Zaragoza

D^a. ELENA GARCIA MARTIN, Doctora en Medicina y Cirugía, facultativo especialista en Oftalmología del Hospital Universitario Miguel Servet, y profesora titular de la Universidad de Zaragoza

Certifica:

Que el trabajo de investigación titulado “Análisis estructural y funcional de la neuro-retina en pacientes con fibromialgia” que presenta MARÍA JOSÉ VICENTE ALTABÁS, Graduada en Medicina, para optar al GRADO DE DOCTOR, fue realizado bajo mi dirección, no existiendo impedimento alguno para su defensa como tesis doctoral.

Y para que conste a los efectos oportunos, firmo el presente en Zaragoza, a 15 de Febrero de 2024.

Fdo: Dra. Elena García-Martín



Escuela
de Doctorado
Universidad Zaragoza

D^ª. MARÍA SATUÉ PALACIÁN, Doctora en Medicina y Cirugía, facultativo especialista en Oftalmología del Hospital Universitario Miguel Servet, y profesora asociada de la Universidad de Zaragoza

Certifica:

Que el trabajo de investigación titulado “Análisis estructural y funcional de la neuro-retina en pacientes con fibromialgia” que presenta MARÍA JOSÉ VICENTE ALTABÁS, Graduada en Medicina, para optar al GRADO DE DOCTOR, fue realizado bajo mi dirección, no existiendo impedimento alguno para su defensa como tesis doctoral.

Y para que conste a los efectos oportunos, firmo el presente en Zaragoza, a 15 de Febrero de 2024.

Fdo: Dra. María Satué Palacián

ÍNDICE

1. ABREVIATURAS	1
2. RESUMEN.....	3
3. INTRODUCCIÓN	5
3.1 Definición	5
3.2 Epidemiología.....	6
3.3 Etiología	6
3.4 Biomarcadores diagnósticos	7
3.5 Tratamiento.....	7
3.6 Fibromialgia y oftalmología	8
3.7 Estado actual del tema	9
4. HIPÓTESIS	11
5. OBJETIVOS	11
6. METODOLOGÍA	13
6.1 Sujetos de estudio	13
6.2 Protocolo exploratorio.....	14
6.2.1 Evaluación de la función visual	15
6.2.2 Estudio estructural retiniano	17
6.2.3 Cuestionarios de calidad de vida en fibromialgia	19
6.2.4 Tomografía de coherencia óptica.....	20
6.2.5 Evaluación psiquiátrica	23
6.3 Variables.....	24
6.4 Recogida y análisis de datos.....	25
ESTUDIO 1: Análisis de las capas retinianas en pacientes con fibromialgia utilizando el protocolo premium de la tomografía de coherencia óptica Spectralis.	25
ESTUDIO 2: Diagnóstico objetivo de fibromialgia usando la evaluación neuroretiniana y la inteligencia artificial.	26
ESTUDIO 3: Disfunción visual progresiva y neurodegeneración retiniana en pacientes afectados de fibromialgia.....	27
7. RESULTADOS.....	29
7.1 Análisis de las capas retinianas en pacientes con fibromialgia utilizando el protocolo premium de la tomografía de coherencia óptica Spectralis.....	29

7.2. Diagnóstico objetivo de fibromialgia usando la evaluación neurorretiniana y la inteligencia artificial.....	43
7.3 Disfunción visual progresiva y neurodegeneración retiniana en pacientes afectos de fibromialgia.....	49
8. DISCUSIÓN	55
Análisis de las capas retinianas en pacientes con fibromialgia mediante tomografía de coherencia óptica	55
Diagnóstico objetivo de fibromialgia utilizando la evaluación neurorretiniana y la inteligencia artificial	58
Disfunción visual progresiva y neurodegeneración retiniana en pacientes afectos de fibromialgia	61
9. LIMITACIONES DEL ESTUDIO	65
10. CONCLUSIONES	67
11. APORTACIONES DEL DOCTORANDO	69
12. ANEXOS.....	71
Anexo I: Dictamen favorable del Comité Ético de Investigaciones Clínicas de Aragón (CEICA)	71
Anexo II: Consentimientos informados.....	73
Anexo III: Artículos que han sido publicados antes de la fecha de lectura de la tesis doctoral	77
13. BIBLIOGRAFÍA	101

1. ABREVIATURAS

- ANOVA: análisis de las varianzas
- AUC: área bajo la curva
- AV: agudeza visual
- BCVA: mejor agudeza visual corregida
- CCG: capa de células ganglionares
- CEICA: comité ético de investigación clínica de Aragón
- CFNR: capa de fibras nerviosas de la retina
- C-index: índice de confusión
- Conf angle: ángulo de confusión
- CPI: capa plexiforme interna
- CSV: visión de sensibilidad al contraste
- EQ-5D: EuroQol 5 dimensiones
- ETDRS: Estudio del tratamiento precoz de la retinopatía diabética (*early treatment diabetic retinopathy study*)
- FIQ: cuestionario del impacto de la fibromialgia (*fibromyalgia impact questionnaire*)
- FM: fibromialgia
- I: inferior
- IN: sector interno, parafoveal
- N: nasal
- OCT: tomografía de coherencia óptica
- OCTA: angiografía por tomografía de coherencia óptica
- OD: ojo derecho
- OI: ojo izquierdo
- OUT: sector externo, perifoveal
- PPole: polo posterior (*posterior pole*)
- S: superior
- SD: desviación estándar
- SD-OCT: tomografía de coherencia óptica de dominio espectral

- S-index: índice Scatter
- SNC: sistema nervioso central
- SPA: sistema de posicionamiento anatómico
- SS-OCT: tomografía de coherencia óptica de fuente de barrido
- T: temporal
- TD-OCT: tomografía de coherencia óptica de dominio tiempo

2. RESUMEN

La etiopatogenia de la fibromialgia todavía sigue siendo controvertida. Las últimas teorías sobre su génesis apuntan hacia un posible componente neurodegenerativo que se manifestaría tanto en los síntomas clínicos como en la discapacidad funcional consecuencia del mismo.

En otras enfermedades neurodegenerativas como la esclerosis múltiple, la enfermedad del Alzheimer y el Parkinson, se ha demostrado un adelgazamiento de la capa de fibras nerviosas de la retina y de la capa de células ganglionares mediante el análisis con tomografía de coherencia óptica.

Puesto que la retina es una parte del sistema nervioso central fácilmente accesible para el examen clínico y que la capa de fibras nerviosas de la retina se compone de axones no mielinizados de las células ganglionares de la retina, planteamos que las mediciones del espesor de las diferentes capas retinianas podrían proporcionar una evaluación directa de los axones y/o del daño neuronal.

La piedra angular de los cuatro proyectos que componen esta tesis, es el estudio de parámetros estructurales y funcionales de la retina en pacientes que padecen fibromialgia, tratando de evaluar posibles alteraciones en estos ámbitos, y su correlación con el subtipo y gravedad de la enfermedad.

Los resultados obtenidos sugieren que los pacientes con fibromialgia presentan una reducción en el espesor de las capas internas de la retina en el área macular. Esta degeneración se correlaciona directamente con la gravedad de la enfermedad y con la reducción de la calidad de vida en estos pacientes. Los hallazgos de adelgazamiento de la capa de fibras nerviosas de la retina objetivados a través de tomografía de coherencia óptica en pacientes con fibromialgia podrían ayudar a establecer herramientas cuantificables que ayudasen a conocer los mecanismos fisiopatológicos subyacentes, al diagnóstico, a la monitorización de la progresión, a identificar pacientes con peor pronóstico o con mayor riesgo de pérdida de calidad de vida y a valorar la efectividad de los tratamientos, siendo además una herramienta no invasiva, costoefectiva, rápida y cómoda.

3. INTRODUCCIÓN

3.1 Definición

La Fibromialgia (FM) fue descrita por primera vez por el Colegio Americano de Reumatología en 1990 como dolor durante más de 3 meses de forma continua, difusa y generalizada por toda la superficie corporal, a ambos lados del cuerpo y por encima y debajo de la cintura. Clínicamente se caracterizó por la palpación de 11 puntos dolorosos de un total de 18¹. Es una entidad reconocida por la Organización Mundial de la Salud desde 1992, momento en que se registró en la Clasificación Internacional de Enfermedades (9ª edición). Actualmente se clasifica en el CIE – 10 con el código M79.7.



Figura 1. Puntos dolorosos establecidos por el Colegio Americano de Reumatología en 1990. Imagen obtenida de <https://grupovitamed.com/que-es-la-fibromialgia/>.

En 2016 se publicaron nuevos criterios diagnósticos en los que se incluían, además del dolor, otros síntomas acompañantes: alteraciones del sueño, del estado de ánimo, disfunción cognitiva, fatiga, síndrome del intestino irritable y disfunción temporo-mandibular. Se eliminó la necesidad de palpar los puntos dolorosos, estableciendo en su lugar el concepto de regiones dolorosas, siendo necesario obtener un resultado positivo en 4 de las 5 regiones². Se han descrito síntomas oculares como sensación de cuerpo extraño, irritación, visión borrosa, sequedad ocular y sensibilidad corneal disminuida³.

Dada la heterogénea sintomatología de los pacientes con FM se hizo evidente la necesidad de clasificarlos. Giesecke et al describieron 3 subgrupos en función de si la sintomatología característica se relacionaba con otros factores biológicos, psicológicos o cognitivos. Un primer subgrupo presentaba dolor intenso sin asociarse a alteraciones psicológicas ni cognitivas, un segundo grupo se caracterizaba por dolor moderado o leve y tampoco presentaba grandes alteraciones en el estado de ánimo ni otras disfunciones cognitivas, y un tercer grupo en el cual los factores psicológicos y cognitivos suponían una gran influencia en el desarrollo del dolor⁴.

3.2 Epidemiología

La prevalencia mundial de la FM en 2017 fue del 1,78%⁵. Estudios más recientes muestran cifras en Europa del 2,64%, en Estados Unidos del 2,41% y en España del 2,45%^{6,7}. No obstante, existe una gran variabilidad en función de la muestra que se analice y de los métodos utilizados. Hay una mayor prevalencia en el sexo femenino (proporción mujer: hombre de 3:1), situándose el pico máximo entre los 50 y los 59 años, con un descenso de la prevalencia a partir de los 80. La edad media de debut se encuentra entre los 30 y los 50 años.

3.3 Etiología

Debido al desconocimiento de la etiopatogenia y la presencia de un abanico tan amplio de síntomas, muchos de ellos considerados funcionales al no encontrar una explicación anatomopatológica, clásicamente la FM ha sido una entidad de diagnóstico clínico y de exclusión.

Hay una importante asociación familiar en pacientes afectos de FM⁸, lo cual sugiere una etiología genética. Por ejemplo, los genes *HTR2A*, *RGS4* y *GRIA4* se han asociado a la FM y a alteraciones en la percepción del dolor⁹. Se encontraron variantes alélicas con mayor presencia en pacientes afectos con FM en los genes responsables del receptor de serotonina 5-HT_{2A}, del transportador de la serotonina, del receptor 4 de la dopamina y de la catecolaminmetil transferasa¹⁰. Estos estudios muestran una posible base genética de disfunción del sistema nervioso central (SNC) en términos de

neurotransmisión y procesamiento del dolor.

Existe consenso para afirmar que la principal alteración en los pacientes afectados de FM se sitúa a nivel del SNC, catalogándose dentro de los trastornos de sensibilización central. La presencia de alteraciones funcionales en pruebas de imagen a nivel de SNC hace que la FM sea clasificada dentro de las enfermedades con componente neurodegenerativo¹¹.

3.4 Biomarcadores diagnósticos

Actualmente, el diagnóstico de FM se basa únicamente en una evaluación clínica completa. A pesar de que en 2016 se revisaron los criterios para disminuir la probabilidad de un diagnóstico incorrecto de FM, la variabilidad fenotípica individual y la coexistencia de otras patologías pueden conducir a un diagnóstico impreciso. En la actualidad no existen biomarcadores específicos, por lo que la investigación se dirige a estudiar nuevos indicadores para el diagnóstico objetivo de los individuos afectados a través de la identificación de los factores genéticos, ambientales y epigenéticos que subyacen en la fisiopatología de la FM¹². Sin embargo, los hallazgos genéticos son todavía ambiguos y la FM no se ha relacionado de manera certera con ningún gen¹².

Así mismo, resultaría de gran interés el hallazgo de un marcador en sangre que ayudase al diagnóstico de esta entidad. Se han llevado a cabo varias investigaciones para tratar de detectar un marcador serológico pero los resultados son todavía contradictorios¹².

3.5 Tratamiento

Los pacientes con FM producen niveles más elevados de radicales libres dañinos que las personas sanas, y poseen una menor capacidad antioxidante, contribuyendo todo ello a potenciar el estrés oxidativo. El tratamiento con antioxidantes y vitaminas, en combinación con antidepresivos y análogos estructurales del ácido gamma-aminobutírico, podrían ser capaces de modular los síntomas floridos. Algunos grupos de compuestos derivados de plantas medicinales han demostrado actividad analgésica y antioxidante que beneficiaría a estos pacientes¹².

Sanada et al¹³ señalan también que las intervenciones consistentes en ejercicio físico podrían actuar como un tratamiento antiinflamatorio, especialmente en lo relativo a la disminución de la producción de citoquinas proinflamatorias.

Pese a todo ello, no existe un tratamiento claramente efectivo. Un mejor conocimiento de la fisiopatología de esta enfermedad permitiría una mejora en el hallazgo de dianas terapéuticas.

3.6 Fibromialgia y oftalmología

La retina y el nervio óptico se consideran parte del SNC ya que tienen el mismo origen embriológico: el diencefalo. Estas estructuras constituyen una ventana accesible a través de la cual poder estudiar el SNC. Mediante la OCT podemos examinarlas de forma no invasiva y analizar de esta manera de forma indirecta el resto del SNC, aspecto de gran importancia sobre todo en enfermedades neurodegenerativas. Existen múltiples estudios que han encontrado pérdida axonal a nivel de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) en procesos neurodegenerativos como la esclerosis múltiple^{14, 15}, la enfermedad de Alzheimer^{16, 17} y la enfermedad de Parkinson^{18,19,20}. Así mismo, se ha observado daño axonal y adelgazamiento de la CFNR en pacientes afectados de FM incluso en fases precoces de la enfermedad²¹.

La coroides es la fuente de vascularización de la retina externa. Debido a su gran influencia sobre la vascularización retiniana es responsable de múltiples procesos fisiopatológicos cuando está alterada²². El espesor coroideo medido mediante tomografía de coherencia óptica ha sido analizado en patologías neurodegenerativas como la esclerosis múltiple²³, el Parkinson²⁴ o la enfermedad de Alzheimer²⁵. En estudios previos se han demostrado alteraciones en la perfusión del nervio óptico en pacientes con FM mediante el uso de software de análisis colorimétrico²⁶. Además, el estudio coroideo en FM ha permitido hallar alteraciones vasculares que podrían ser fuente de biomarcadores, útiles para el diagnóstico, la estadificación de la severidad de la enfermedad y el seguimiento²⁷.

Así mismo, se han demostrado alteraciones en la función visual en patologías neurodegenerativas^{28,29}. Su estudio en pacientes con fibromialgia todavía es muy escaso²¹.

3.7 Estado actual del tema

Las técnicas de neuroimagen cerebral funcional han provocado una revolución en el entendimiento del dolor crónico ayudando a tratar de entender las bases neurofisiológicas del procesamiento del dolor.

Aunque la fisiopatología de esta enfermedad todavía no es bien conocida, las teorías actuales sugieren que se trata de una alteración central más que de una disfunción periférica. Se ha señalado un posible desajuste en biomarcadores inflamatorios³⁰, así como cambios en la perfusión cerebral y alteraciones estructurales y funcionales en la respuesta al dolor. En este sentido, Mountz et al.³¹ objetivaron con tomografía de emisión de fotón único la existencia de hipoperfusión en el tálamo y núcleo caudado de pacientes con FM. Gracely et al.³², mediante el uso de resonancia magnética funcional, observaron que frente al mismo estímulo doloroso existen diferencias significativas en la hiperseñal de áreas relacionadas con el dolor en pacientes con FM en comparación con controles sanos. Además, Foerster et al.³³, a través estudios de neuroimagen, apreciaron alteraciones vasculares en pacientes con FM, predominantemente en el tálamo. De la misma manera, García-Campayo et al.³⁴ encontraron hallazgos en las imágenes neuroradiológicas, en las que se demostraba alteraciones en los niveles de glutamato, sobre todo a nivel del área cingular en el cerebro, que podrían identificar diferentes subgrupos de pacientes con fibromialgia y que ayudaría a permitir un tratamiento personalizado. Se ha propuesto además un estado de amplificación anormal del dolor^{35,36}. Sin embargo, estas técnicas de neuroimagen funcional son caras y no están disponibles en la práctica clínica rutinaria.

Los estudios sobre alteraciones oftalmológicas en FM todavía son escasos. Bambó et al²⁶ evaluaron la perfusión de la cabeza del nervio óptico de pacientes con FM usando un software de análisis colorimétrico y observaron que los niveles de hemoglobina estaban disminuidos en pacientes con FM, especialmente en el anillo neurorretiniano. Ulusoy et al²⁷ detectaron adelgazamiento coroideo en el área macular de pacientes con esta enfermedad. Así mismo, Garcia-Martin et al observaron daño axonal y adelgazamiento de la CFNR en pacientes afectados de FM incluso en fases precoces de la enfermedad²¹.

Actualmente no existen test específicos ni definitivos en los que basar el diagnóstico de la FM ni la elección de tratamientos. Resultaría de gran ayuda hallar biomarcadores cuantificables y objetivos que ayudasen a conocer los mecanismos fisiopatológicos subyacentes, al diagnóstico, a la monitorización de la progresión, a identificar pacientes con peor pronóstico o con mayor riesgo de pérdida de calidad de vida y a valorar la efectividad de los tratamientos. Puesto que el estudio de la neuroretina nos aporta información directa del estado del sistema nervioso central, resulta de importancia trabajar en esta línea, pudiendo contar además como novedad, con la ayuda de la inteligencia artificial aplicada.

4. HIPÓTESIS

La fibromialgia es una enfermedad en la que existe una pérdida neuronal detectable mediante el análisis de las distintas capas de la retina (espesor total, capa de células ganglionares y capa de fibras nerviosas de la retina) utilizando la Tomografía de Coherencia Óptica.

5. OBJETIVOS

- I- Analizar posibles alteraciones en el espesor de la capa de fibras nerviosas y de la capa de células ganglionares de la retina en pacientes con fibromialgia mediante el uso de tomografía de coherencia óptica.
- II- Correlacionar las medidas estructurales de la retina con la severidad de la patología y con la afectación de la calidad de vida subjetiva en pacientes con diagnóstico de fibromialgia.
- III- Detectar alteraciones en la función visual utilizando la medición de la agudeza visual, la sensibilidad al contraste y la visión cromática en pacientes con fibromialgia frente a controles sanos; y analizar si esas alteraciones de la función visual se correlacionan con las alteraciones estructurales a nivel de la neuroretina en estos pacientes.
- IV- Analizar si existen alteraciones en el espesor coroideo en pacientes con fibromialgia respecto a controles sanos.
- V- Detectar si existen diferencias en la afectación neuroretiniana y en la función visual entre los distintos subgrupos de fibromialgia según la clasificación de Giesecke.
- VI- Discriminar el mejor protocolo de tomografía de coherencia para diferenciar entre sujetos sanos y pacientes con fibromialgia.
- VII- Hallar biomarcadores objetivos de fibromialgia mediante la aplicación de algoritmos de inteligencia artificial sobre datos estructurales de la neuro-retina

obtenidos mediante tomografía de coherencia óptica de fuente de barrido, que puedan ayudar al diagnóstico y monitorización de la fibromialgia.

VIII- Analizar si se produce un adelgazamiento progresivo en la capa de células ganglionares de pacientes con fibromialgia tras 5 años de seguimiento, comparando los resultados con los de sujetos sanos de la misma edad y sexo.

6. METODOLOGÍA

Los 4 proyectos que forman parte de esta tesis doctoral son el resultado de varios trabajos que se llevaron a cabo en el Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza, con la colaboración del Grupo de Investigación en FM de Atención Primaria de Zaragoza, del Servicio de Psiquiatría del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza y del Grupo de Ingeniería Biomédica de la Universidad de Alcalá de Henares.

El diseño de estos estudios siguió los principios de la Declaración de Helsinki, y el protocolo fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón (CEICA) (Anexo I).

Se incluyó en estos trabajos tan solo un ojo por sujeto seleccionado de forma randomizada a menos que uno de los ojos cumpliera criterios de exclusión.

De acuerdo con la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, se usaron datos enmascarados. A cada ojo randomizado se le asignó un número específico único, para proteger su identidad en los análisis estadísticos.

6.1 Sujetos de estudio

Desde el Grupo de Investigación en FM de Atención Primaria de Zaragoza, se reclutaron pacientes diagnosticados de FM en base a los criterios del Colegio Americano de Reumatología de 1990¹. Todos ellos firmaron un consentimiento informado en el que se detallaba el objetivo del estudio y las pruebas del protocolo exploratorio, así como la capacidad autónoma de abandonarlo cuando lo desearan (Anexo II).

Para el proyecto 1, publicado en la revista *Current Eye Research*, se incluyeron 55 pacientes con FM y 74 sujetos sanos. En el proyecto 2, publicado en *International Journal of Clinical and Health Psychology*, participaron 29 pacientes y 32 controles sanos, y en el caso del proyecto 3, formaron parte 85 pacientes y 41 controles sanos.

Los criterios de inclusión fueron:

- Agudeza visual >20/50 según escala de Snellen (<0,4 LogMAR)
- Presión intraocular < 21 mmHg
- Diagnóstico definitivo de fibromialgia en el grupo de pacientes

Los criterios de exclusión fueron:

- Error refractivo significativo (>5 dioptrías de equivalente esférico o 3 de astigmatismo)
- Presión intraocular \geq 21 mmHg
- Enfermedades oftalmológicas concomitantes
- Historia de glaucoma o patología retiniana
- Opacidad de medios
- Condiciones sistémicas que pudieran afectar al sistema visual (especialmente procesos neurodegenerativos)

Los individuos sanos fueron voluntarios procedentes de personal trabajador del hospital, familiares de los mismos y familiares de los pacientes que participaron en el estudio. No presentaban ninguno de los criterios de exclusión mencionados anteriormente ni historia o evidencia de ninguna enfermedad neurológica o visual.

6.2 Protocolo exploratorio

El protocolo exploratorio realizado constó de evaluación oftalmológica y evaluación psiquiátrica que se detalla a continuación.

6.2.1 Evaluación de la función visual

6.2.1.1 Mejor agudeza visual corregida Snellen

Se determinó como la mejor agudeza visual, a la obtenida tras la mejor refracción esferocilíndrica subjetiva, medida con el optotipo Snellen proyectado a 6 m en condiciones mesópicas ($<15\text{cd/m}^2$, con el luxómetro colocado en el centro de la pantalla de proyección, con el proyector y luces apagados) en una sala de iluminación controlada (Figura 2).



Figura 2. Proyector y mando del optotipo proyectado.

6.2.1.2 Mejor agudeza visual corregida ETDRS

Se registró la mejor AV, tras la mejor refracción esferocilíndrica subjetiva, medida con el optotipo ETDRS colocado a 4m y en condiciones mesópicas (Figura 3).

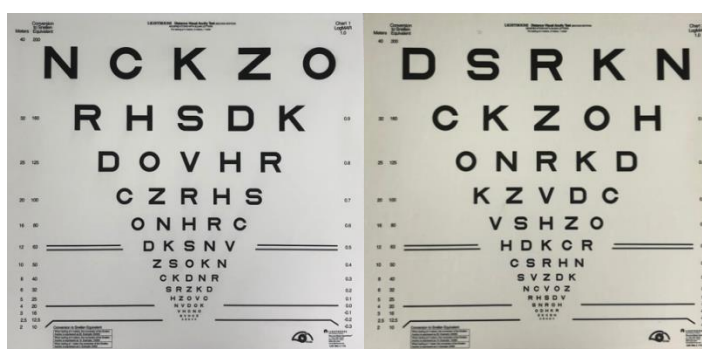


Figura 3. Lámina 1 (izquierda) y lámina 2 (derecha). Cada fila contiene 5 letras, el espacio entre ellas es proporcional al espacio de las letras, así como el espacio entre filas.

Se utilizó la lámina R (“refracción”) para determinar la refracción subjetiva y la AV del ojo derecho (OD) con la lámina 1 y la del ojo izquierdo (OI) con la lámina 2 para evitar el efecto memoria. Se determinó la AV en escala logMAR (logaritmo del mínimo ángulo de resolución) como la última línea en la que el paciente fue capaz de leer 3 o más letras (0,02 unidades logarítmicas por cada letra leída).

6.2.1.3 Sensibilidad al contraste: Pelli Robson

La sensibilidad al contraste fue determinada con el test Pelli Robson. Este test está formado por líneas horizontales de letras mayúsculas organizadas en grupos de tres. El contraste corresponde a una frecuencia espacial de 1 ciclo por grado y decrece progresivamente de un triplete a otro.

Todos los pacientes fueron evaluados en visión monocular a una distancia de 1 metro de la lámina y bajo condiciones fotópicas controladas (85 cd/m²). La puntuación correspondió a la del último triplete de letras que el paciente fue capaz de leer (Figura 4).

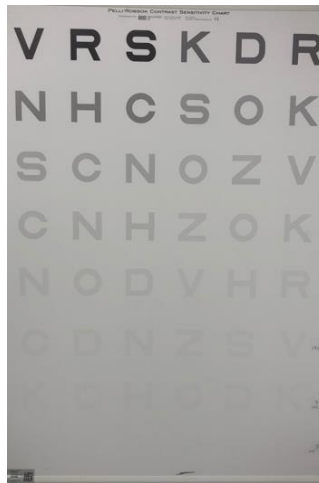


Figura 4. Test de sensibilidad al contraste Pelli Robson

6.2.1.4 Visión de color: Farnsworth D15 y Lanthony D15

Mediante el programa informático Color Vision Recorder se analizó la discriminación cromática usando el test Farnsworth D-15 y el test Lanthony D-15.

El test Farnsworth D-15 detecta defectos severos y permite identificar pérdidas rojo-verde y azul-amarillo. El test Lanthony D-15 permite identificar sujetos con

discromatopsias leves. La dinámica de ambos test es igual: el paciente debe colocar los círculos de colores en orden sucesivo de tonalidad (Figura 5). La mayoría de sujetos con una visión normal del color pueden completar ambos test en apenas un minuto.

Se analizaron los siguientes parámetros: índice de confusión ajustado por edad (C-index, que representa la relación entre el radio o la distancia entre picos), el ángulo de confusión (Conf angle, que representa el eje de la deficiencia del color) y el índice Scatter (S-index, que representa el paralelismo de los vectores de confusión con el ángulo de confusión personal). Estos parámetros evalúan la severidad de la discromatopsia, de manera que cuanto mayor es la puntuación mayor es la severidad de esta.

Los test se llevaron a cabo en visión monocular con la mejor corrección y condiciones fotópicas.



Figura 5. Test Farnsworth D15 y Lanthony D15

6.2.2 Estudio estructural retiniano

6.2.2.1 Tomografía de coherencia óptica de dominio espectral: Cirrus y Spectralis

La OCT está basada en el interferómetro de Michelson, analizando las interferencias entre la señal de un objeto bajo investigación y una señal de referencia local.

En comparación con los antiguos TD-OCT (OCT de dominio tiempo) los actuales SD-OCT (OCT de dominio espectral), presentan un esquema muy similar, pero basado en la espectrometría. El espejo de referencia móvil ahora se inmoviliza y el detector se

reemplaza por un espectrómetro. Y aquí es donde intervienen las transformadas de Fourier, ya que una medición espectral producirá un perfil de exploración similar al obtenido en un TD-OCT. Sin embargo, en este caso, la contribución de la señal de dos o más interfaces se puede recopilar simultáneamente, ya que contribuyen sobre diferentes componentes de oscilación espectral. Dos de los dispositivos de OCT de dominio espectral son Cirrus y Spectralis (Figura 6).



Figura 6. Dispositivo OCT Spectralis.

6.2.2.2 Tomografía de coherencia óptica de barrido: Triton

La nueva generación de OCT añade una mejora sobre el SD-OCT, incorporando un láser de barrido como fuente de luz y un detector de fotodiodo único, y se denomina Swept Source (SS-OCT). Esta mejora permite velocidades de escaneo más rápidas, unos 100.000 Hz, lo que proporciona imágenes tridimensionales más precisas de la retina e incluso de la coroides, con resoluciones axiales y transversales de 8 y 20 μm en el tejido, respectivamente.

SS-OCT posee una longitud de onda de 1.050nm, permitiendo una visualización en profundidad del ojo desde la retina hasta la esclerótica incluso en sujetos con cataratas moderadas a severas. Los sistemas SS-OCT tienen la capacidad de obtener imágenes simultáneas de la retina y la coroides con mayor eficiencia de detección, ya que son menos propensos a la dispersión. Uno de los dispositivos que utiliza esta tecnología es el OCT Triton (Figura 7).



Figura 7. OCT Triton.

6.2.3 Cuestionarios de calidad de vida en fibromialgia

6.2.3.1 EuroQol (EQ-5D)

En este cuestionario se evalúan 5 dimensiones: movilidad, autocuidado, realización de actividades cotidianas, dolor o disconfort y ansiedad o depresión. Cada una de estas dimensiones posee un coeficiente y la suma de dichos coeficientes aporta un valor cuyo rango oscila entre un valor de 1 (que equivale al mejor estado posible de salud) y un valor de 0 (estado de muerte).

6.2.3.2 Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ)

El cuestionario FIQ valora 10 áreas: función física, sentirse bien, ausencia laboral, trabajo, dolor, fatiga, cansancio matutino, rigidez, ansiedad y depresión. Se asigna un valor entre 0 y 100, siendo un valor más alto en la puntuación indicativo de un mayor impacto de la enfermedad.

6.2.4 Tomografía de coherencia óptica

Los sujetos fueron sometidos a una evaluación oftalmológica con OCT macular mediante el protocolo PPole que se usó para obtener medidas estructurales de la retina. En este protocolo, el espesor macular se mide utilizando 61 líneas en el área central de 20º en cada ojo. El Sistema de Posicionamiento Anatómico (SPA) usa una línea horizontal que se sitúa entre el eje de la fovea y la entrada de la membrana de Bruch asegurando una posición precisa de la mácula para cada individuo basada en la inclinación de su cabeza y su ciclotorsión ocular. Esta línea marca la referencia para las 61 exploraciones paralelas que forman el área explorada de la retina. El análisis muestra un mapa de espesor a color con una cuadrícula de 8x8 centrada en la depresión foveal dividida en pequeñas celdas de área de 3x3 que corresponden a poco menos de una región de 1mm de la retina, mostrando el espesor medio de la retina para cada una de esas regiones (Figura 8).

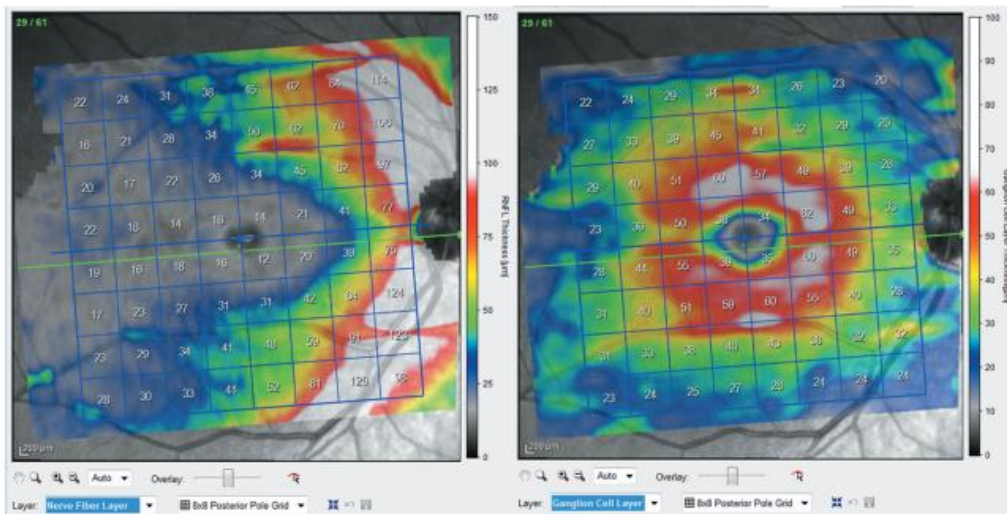


Figura 8. Imagen el PPole. Imagen de la derecha: mapa de espesor a color de los 64 sectores medidos, y de la cuadrícula de 8x8 posicionada en la mácula para la CFNR. Imagen de la izquierda: mapa de espesor a color de los 64 sectores medidos, y de la cuadrícula de 8x8 posicionada en la mácula para la CCG.

Las celdas se denominan por fila y columna empezando desde izquierda a derecha y desde inferior hacia superior. La celda 1.1 corresponde a la situada en la esquina inferior izquierda y la celda 1.8 en la esquina inferior derecha. Las celdas de la izquierda corresponden al área temporal de la retina y las de la derecha al área nasal.

El OCT Spectralis posee una resolución axial de 3.9 μm y el valor del espesor es obtenido de la media del área de cada celda (1x1mm). Además, este protocolo aporta un mapa en escala de colores con cambios visuales de 10-15 μm en esta escala de colores, permitiendo una mejor detección de pequeñas pérdidas de tejido que podrían pasar desapercibidas a la inspección visual del mapa de espesor retiniano. Se evaluó la CFNR y la CCG correspondientes a la neuro-retina. Una sola persona, ciega respecto al resto de valoraciones, recogió los datos descriptivos de las medidas tanto de la CFNR como de la CCG de las 64 celdas de cada ojo. Artefactos y puntuaciones de calidad menores de 25/40 en los análisis fueron excluidos.

Además se realizó un OCT macular y de nervio óptico. El espesor de las estructuras retinianas fue valorado a través de imágenes adquiridas usando el protocolo Wide (incluyendo tanto mácula como nervio, con un campo de análisis de 12x9mm) del Deep Range Imaging (DRI) del sistema Triton (Topcon, Tokyo, Japón), la cual es una estrategia multimodal de SS-OCT, con una cámara de fondo de ojo a color sin necesidad de midriasis y que obtiene una resolución axial en el tejido de 8 μm .

Las medidas tomadas fueron el espesor completo de la retina, el espesor de las 3 capas retinianas [capa de células ganglionares (CCG+), CCG++ (entre la membrana limitante interna y los límites de la capa nuclear interna) y la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR)] y el espesor de la coroides en 9 áreas alrededor de la mácula. El espesor completo de la retina fue delimitado desde la membrana limitante interna hasta el límite del epitelio pigmentario. La CFNR fue delimitada entre la membrana limitante interna y los límites de la capa de células ganglionares. La CCG+ fue delimitada entre la CFNR y los límites de la capa nuclear interna incluyendo los cuerpos de las células ganglionares y los astrocitos retinianos. La CCG++ fue delimitada entre la membrana limitante interna y la capa nuclear interna incluyendo los somas de las células horizontales, bipolares y amacrinas. Los límites de la coroides se establecieron entre la membrana de Bruch y la interfaz coroides-esclera.

El software DRI-OCT incorporado (v 10.1.3.43469) se usó para segmentar las estructuras y crear los mapas topográficos. Para cada una de las estructuras segmentadas el valor del espesor medio fue obtenido en las 9 regiones definidas por el Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS): el círculo central foveal (1mm de diámetro), el círculo parafoveal (IN) (3mm de diámetro) y el círculo perifoveal (OUT) (6mm de diámetro). Las regiones para y perifoveales fueron subdivididas en superior (S), inferior (I), nasal (N) y temporal (T) (Figura 9).

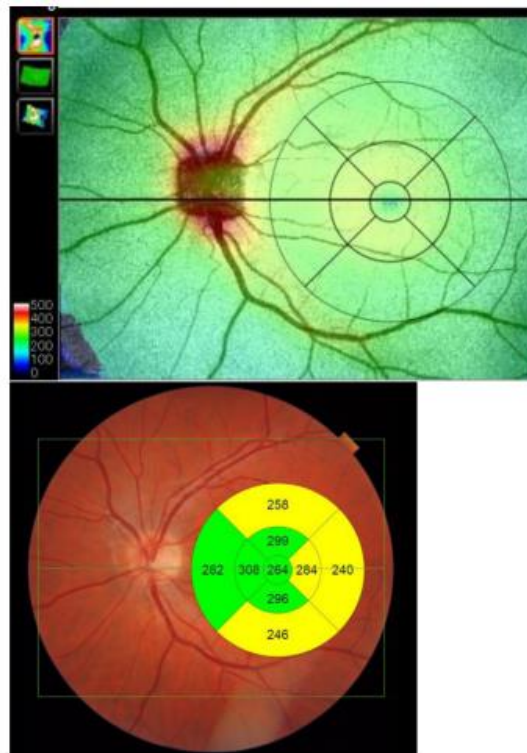


Figura 9. Imagen de una adquisición macular con OCT. La figura muestra las 9 regiones definidas por el Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS).

Así mismo, se adquirieron medidas estructurales de la retina usando el Cirrus HD-OCT 3000 (Carl Zeiss, California). Las medidas maculares fueron adquiridas usando el protocolo Cirrus Macular Cube 200x200. Cada escáner fue analizado usando la aplicación de análisis de CCG para medir el punto medio y mínimo de la capa plexiforme interna, la fovea, y los cuatro cuadrantes maculares así como las subdivisiones nasal superior, nasal inferior, temporal superior y temporal inferior. Se usó un objetivo interno para la fijación de la mirada para tratar de conseguir el mayor

nivel de reproducibilidad y el resultado del OCT no se corrigió manualmente.

Solo las imágenes analizadas con una puntuación de calidad >7 fueron seleccionadas. Aquellas con baja calidad fueron rechazadas del análisis y se repitió la adquisición.

Todas las imágenes fueron tomadas por el mismo operador experto ciego respecto a la evaluación oftalmológica y psiquiátrica.

6.2.5 Evaluación psiquiátrica

Un psiquiatra especializado en FM evaluó a los pacientes, siendo ciego respecto a la valoración oftalmológica. El psiquiatra recogió las variables de tipo de FM, duración de la enfermedad y edad al diagnóstico. Se clasificó a los pacientes en tres diferentes subgrupos en base a la clasificación de Giesecke et al⁴: Biológico: con sensibilidad alta, depresión/ansiedad baja, catastrofismo bajo y control alto sobre el dolor; Depresivo: con mucha sensibilidad, alto nivel depresión/ansiedad, gran catastrofización y poco control del dolor; y Atípico: con poca sensibilidad, depresión/ansiedad moderada, catastrofización intermedia y control moderado del dolor.

Se les realizó dos cuestionarios validados sobre calidad de vida: el EuroQol (EQ-5D) y el Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ) para tratar de clasificar el impacto de la FM en la calidad de vida de estos pacientes.

6.3 Variables

Tabla 1. Las variables seleccionadas en los proyectos de la tesis doctoral.

DEMOGRÁFICAS	Sexo	Hombre/Mujer	
		Edad	Años
OFTALMOLÓGICAS	AV Snellen	Puntuación decimal	
	AV ETDRS	Puntuación log MAR	
	Pelli Robson	Puntuación log MAR	
	Farnsworth D15	C-index	
	Lanthony D15	S-index	
		Conf angle	
	Presión intraocular	mmHg	
	Espesores con OCT Cirrus (CCG macular)		Fóvea (μm)
			Superior (μm)
			Nasal superior (μm)
			Nasal inferior (μm)
			Inferior (μm)
			Temporal superior (μm)
			Temporal inferior (μm)
			Media CCG-CPI (μm)
			Mínimo CCG-CPI (μm)
		Espesores con OCT Triton	
			CFNR (μm)
			CCG+ (μm)
			CCG++ (μm)
Espesores con OCT Spectralis		Coroides (μm)	
		CCG (μm) en cada una de las 64 celdas	
		CFNR (μm) en cada una de las 64 celdas	
PSIQUIÁTRICAS	Edad al diagnóstico	Años	
	Duración de la enfermedad	Años	
	Fenotipo de la FM	Depresivo/Biológico/Atípico	
	Escala EQ-5D		
	Escala FIQ		

Abreviaturas: AV: agudeza visual; OCT: tomografía de coherencia óptica; CCG: capa de células ganglionares; CPI: capa plexiforme interna; CFNR: capa de fibras nerviosas de la retina; CCG+: entre capa de fibras nerviosas de la retina y los límites de la capa nuclear interna; CCG++: entre la membrana limitante interna y los límites de la capa nuclear interna; FM: fibromialgia; EQ-5D: EuroQol 5 dimensiones; FIQ: cuestionario del impacto de la fibromialgia.

6.4 Recogida y análisis de datos

Todas las variables fueron registradas en bases de datos elaboradas con el programa Excell 2010 de Microsoft Office.

Para los análisis estadísticos se utilizó el programa SPSS versión 20.0 (SPSS Inc., Chicago, United States).

A continuación se detalla el análisis estadístico en los 3 estudios o análisis que se desarrollaron en la presente tesis doctoral:

ESTUDIO 1: Análisis de las capas retinianas en pacientes con fibromialgia utilizando el protocolo premium de la tomografía de coherencia óptica Spectralis.

Este trabajo consistió en un estudio transversal en el que se incluyeron a 55 pacientes con FM y a 74 controles sanos. Se trató de evaluar las capas internas de la retina en pacientes con fibromialgia en comparación con sujetos sanos, mediante el análisis del protocolo del polo posterior (PPole) utilizando tomografía de coherencia óptica, y correlacionar las medidas estructurales de la retina con la calidad de vida subjetiva.

Mediante el test de Kolmogorov-Smirnov se identificó que las variables del estudio no tenían una distribución normal. Se utilizó el test de la U de Mann-Whitney para realizar las comparaciones entre el grupo de FM y el grupo control. Las diferencias entre los diferentes fenotipos de FM se analizaron mediante el test ANOVA de un factor y análisis post hoc.

Debido al alto número de variables, se utilizó la corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples, y se consideró significativo un valor de $p < 0,001$.

Los datos numéricos obtenidos mediante el programa SPSS se analizaron con MATLAB (R2020a, Mathworks, Massachusetts, USA), que permite representaciones en matriz usando lenguaje M. Este programa ha sido previamente usado en investigaciones sobre tejidos biológicos³⁷ y en oftalmología³⁸. Debido a que el protocolo Ppole se basa en el análisis de una cuadrícula de 8x8, que funciona como una matriz, los datos numéricos pueden ser procesados en MATLAB.

ESTUDIO 2: Diagnóstico objetivo de fibromialgia usando la evaluación neurorretiniana y la inteligencia artificial.

Se trata de un estudio transversal que tiene como objetivo identificar biomarcadores objetivos de FM mediante la aplicación de algoritmos de inteligencia artificial sobre datos estructurales de la neuro-retina obtenidos mediante tomografía de coherencia óptica de fuente de barrido (SS-OCT).

La cohorte del estudio estuvo compuesta por 29 pacientes con FM y 32 sujetos de control.

La normalidad de la distribución de las variables continuas se comprobó usando el test Shapiro-Wilk. Los valores fueron expresados como media \pm desviación estándar (SD) para las variables con distribución normal, y mediante cuartiles para las variables con distribución no normal.

La diferencia entre variables fue evaluada usando el test t de Student para las variables con distribución normal, y usando el test Mann-Whitney para las variables con distribución no ajustada a la normalidad. Para el análisis de las variables cualitativas se usó el test de Chi cuadrado. Para todos los test se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$. Para establecer la correlación entre variables se usó el coeficiente de correlación de Pearson.

El área bajo la curva (AUC) se empleó para valorar la capacidad discriminante de cada una de las herramientas propuestas en el estudio. El proceso de clasificación se resumió en una matriz de confusión con sensibilidad, especificidad y parámetros

analíticos ROC (receiver operating characteristic).

Las características no informativas aumentan sustancialmente el error de clasificación en los algoritmos de clasificación. Una estrategia para superar esta limitación es combinar múltiples clasificadores en un conjunto que a menudo funciona mejor que aprendizajes individuales, especialmente en presencia de características poco discriminativas³⁹.

Entre las opciones disponibles en la aplicación Classification Learner de MATLAB (ver. R2020a), se obtuvieron los mejores resultados con un conjunto de árboles de decisión débiles obtenido usando el algoritmo RUSBoost. RUSBoost combina datos aleatorios de submuestreo con algoritmos de impulso⁴⁰. Los algoritmos de decisión son un método de aprendizaje supervisado no paramétrico con una estructura como un diagrama de flujo que trata de encontrar la relación entre la clase objetivo y las funciones de entrada.

ESTUDIO 3: Disfunción visual progresiva y neurodegeneración retiniana en pacientes afectados de fibromialgia.

Se trata de un estudio longitudinal prospectivo, cuyo objetivo fue cuantificar los cambios en los parámetros de la función visual y la capa de células ganglionares maculares de pacientes con FM durante 5 años, en comparación con los controles sanos. Participaron 85 pacientes con FM y 41 sujetos sanos.

Todos los sujetos fueron reevaluados 5 años después de la exploración basal y se calculó el cambio en 5 años por sujeto en cada variable. La normalidad de la distribución de la muestra se evaluó mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Dado que la mayoría de las variables no siguieron una distribución normal, se utilizaron pruebas no paramétricas para los cálculos. Las puntuaciones de la enfermedad, los parámetros de la función visual y el espesor de la CCG se compararon entre el inicio y la visita de los 5 años utilizando la prueba de Wilcoxon para datos pareados. Los cambios registrados durante el seguimiento se calcularon para cada sujeto en cada variable y se compararon entre pacientes con FM y controles sanos mediante la

prueba U de Mann Whitney. Debe enfatizarse que la variable "cambio" como se muestra en las tablas no es un cálculo derivado de los valores medios de referencia y de seguimiento, y los valores significativos deben analizarse por separado. Un valor de $p \leq 0,05$ se consideró estadísticamente significativo. Se aplicó la corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples con el objetivo de evitar sesgos.

Se realizó un análisis adicional en los fenotipos de FM: los cambios observados en los diferentes fenotipos de FM se compararon entre subgrupos mediante ANOVA y análisis post hoc, para analizar si algún subgrupo presentó mayor cambio en el tiempo en comparación con los otros subgrupos.

Las posibles asociaciones entre los cambios estructurales y funcionales y los parámetros de FM (tipo de FM, impacto de la enfermedad y puntuación EQ-5D) se analizaron mediante la prueba de correlación de Spearman.

7. RESULTADOS

7.1 Análisis de las capas retinianas en pacientes con fibromialgia utilizando el protocolo premium de la tomografía de coherencia óptica Spectralis.

El estudio estuvo compuesto por 74 ojos de sujetos sanos (10 varones (13,5%) y 64 mujeres (86,5%)), así como por 55 ojos de pacientes con FM (7 hombres (12,7%) y 48 mujeres (87,3%)).

La media de edad de la muestra fue de $53,97 \pm 14,16$ años, no existiendo diferencias de edad entre grupos ($p = 0,085$).

No se encontraron diferencias en los valores de PIO ($p = 0,990$ y $p = 0,911$).

La distribución por fenotipos de FM fue: Grupo 1 con FM biológica, 14 pacientes (10,90%); Grupo 2 con FM depresiva, 10 pacientes (7,8%); Grupo 3 con FM atípica, 18 pacientes (14%).

La puntuación media del FIQ fue $61,49 \pm 17,96$. La puntuación media del EQ-5D fue $38,20 \pm 13,68$ (Tabla 2).

Tabla 2. Datos demográficos en controles y subgrupos de fibromialgia.

	Control	FM		
		1	2	3
	N = 74	N = 14	N = 10	N = 18
EDAD (años)	$55,12 \pm 14,25$	$57,00 \pm 8,89$	$54,60 \pm 7,07$	$56,54 \pm 9,82$
PIO (mmHg)	$15,36 \pm 1,95$	$15,64 \pm 2,27$	$15,50 \pm 1,51$	$15,94 \pm 1,51$
Género	10 (V)/ 64 (M)	3 (V)/ 11 (M)	2 (V)/ 8 (M)	2 (V)/ 16 (M)
FIQ	-	$69,12 \pm 19,53$	$75,08 \pm 9,49$	$49,88 \pm 13,56$
EQ-5D	-	$36,00 \pm 10,22$	$40,00 \pm 13,74$	$39,33 \pm 16,13$

Abreviaturas: FM: fibromialgia; PIO: presión intraocular; FIQ: cuestionario del impacto de la fibromialgia; EQ-5D: EuroQol 5 dimensiones; 1: subgrupo biológico; 2: subgrupo depresivo; 3: subgrupo atípico; V: varón; M: mujer.

Capa de fibras nerviosas de la retina

Los pacientes con FM presentaron un adelgazamiento significativo en el espesor de la CFNR en comparación con los controles sanos en 17/64 celdas ($p < 0,05$). (Tabla 3) (Figura 10).

Tabla 3. Media y desviación estándar del grosor de la CFNR en las 64 celdas del protocolo de polo posterior en controles y pacientes con fibromialgia, y su significación estadística.

	CONTROLES		FM		U Mann- Withney P
	N = 74		N = 57		
	Media(μ m)	Desv. \pm	Media(μ m)	Desv. \pm	
Celda 1.1 CFNR	31,08	6,31	30,8	13,5	0,226
Celda 1.2 CFNR	36,7	7,66	35,53	9,74	0,699
Celda 1.3 CFNR	43,58	9,25	40,53	11,89	0,256
Celda 1.4 CFNR	51,14	11,05	47,4	14,08	0,122
Celda 1.5 CFNR	62,97	15,24	58,67	19,49	0,128
Celda 1.6 CFNR	84,58	20,08	76,58	25,05	0,085
Celda 1.7 CFNR	99,58	19,19	87,53	20,45	0,001*
Celda 1.8 CFNR	86,62	16,88	77,95	24,73	0,077
Celda 2.1 CFNR	26,55	5,25	24,78	5,71	0,253
Celda 2.2 CFNR	30,12	5,02	28,25	5,91	0,142
Celda 2.3 CFNR	34,3	5,04	32,75	7,26	0,15
Celda 2.4 CFNR	38,93	5,44	36,87	7,48	0,067
Celda 2.5 CFNR	45,2	6,65	41,82	9,38	0,014
Celda 2.6 CFNR	57,91	11,17	53,85	15,09	0,034
Celda 2.7 CFNR	89,34	19,62	80,93	25,3	0,042
Celda 2.8 CFNR	123,04	20,1	105,02	23,96	<0,001*
Celda 3.1 CFNR	21,39	3,91	21,55	5,69	0,811
Celda 3.2 CFNR	23,95	3,62	23,07	4,78	0,129
Celda 3.3 CFNR	27,32	3,66	26,18	6,14	0,12
Celda 3.4 CFNR	31,39	4,28	29,93	6,69	0,078
Celda 3.5 CFNR	35,69	5,43	33,96	7,26	0,087
Celda 3.6 CFNR	43,65	6,86	41,45	9,44	0,112
Celda 3.7 CFNR	60,47	10,2	56,8	16,05	0,042
Celda 3.8 CFNR	105,62	20,3	97,64	29,72	0,063
Celda 4.1 CFNR	17,7	2,34	18,24	3,04	0,44

Celda 4.2 CFNR	17,92	2,06	18,53	3,28	0,807
Celda 4.3 CFNR	18,97	2,25	19,05	3,34	0,472
Celda 4.4 CFNR	17,15	1,85	16,8	1,98	0,241
Celda 4.5 CFNR	16,84	2,09	16,91	2,99	0,921
Celda 4.6 CFNR	25,14	4,77	24,76	6,6	0,329
Celda 4.7 CFNR	40,41	7	39,31	10,29	0,166
Celda 4.8 CFNR	69,22	12,75	67,72	21,48	0,179
Celda 5.1 CFNR	17,7	2,57	19,65	9,93	0,588
Celda 5.2 CFNR	17,12	2,66	20,09	8,76	0,001*
Celda 5.3 CFNR	15,51	1,84	17,24	5,93	0,017
Celda 5.4 CFNR	15,49	1,74	15,62	2,4	0,961
Celda 5.5 CFNR	16,28	1,96	16,38	2,47	0,805
Celda 5.6 CFNR	25,74	4,41	24,91	6,82	0,083
Celda 5.7 CFNR	42,5	6,97	40,04	7,73	0,055
Celda 5.8 CFNR	69,49	11,71	65,59	17,58	0,03
Celda 6.1 CFNR	16,73	1,97	17,13	3,78	0,915
Celda 6.2 CFNR	17,88	2,25	17,95	2,71	0,747
Celda 6.3 CFNR	20,86	2,88	19,87	2,92	0,027
Celda 6.4 CFNR	26,24	3,88	24,44	4,16	0,017
Celda 6.5 CFNR	32,41	5	30,64	5,75	0,084
Celda 6.6 CFNR	41,57	6,56	39,51	8,1	0,125
Celda 6.7 CFNR	55,78	8,67	53,07	11,42	0,058
Celda 6.8 CFNR	84,45	15,13	79,98	20,77	0,085
Celda 7.1 CFNR	18,15	3,83	18,02	3,19	0,852
Celda 7.2 CFNR	20,82	4,46	19,96	3,6	0,37
Celda 7.3 CFNR	25,32	5,28	23,82	4,57	0,082
Celda 7.4 CFNR	31,19	5,97	29,29	6,28	0,038
Celda 7.5 CFNR	40,03	7,55	37,09	8,51	0,01
Celda 7.6 CFNR	49,08	8,96	47,11	11,54	0,064
Celda 7.7 CFNR	64,01	13,64	62,67	18,56	0,142
Celda 7.8 CFNR	95,65	19,7	89,78	27,93	0,031
Celda 8.1 CFNR	22,58	1,59	19,61	4,85	<0,001*
Celda 8.2 CFNR	24,93	6,5	23,02	6,05	0,148
Celda 8.3 CFNR	29,86	7,54	27,98	6,88	0,234
Celda 8.4 CFNR	35,78	8,1	34,15	8,43	0,245
Celda 8.5 CFNR	43,93	10,15	41,91	10,86	0,123
Celda 8.6 CFNR	56,24	13,56	53,44	15,61	0,102
Celda 8.7 CFNR	76,68	16,9	69,4	18,45	0,015
Celda 8.8 CFNR	93,32	17,56	83,09	19,29	0,001*

Abreviaturas: FM: fibromialgia; Desv: desviación estándar; CFNR: capa de fibras nerviosas de la retina. Los asteriscos señalan la significación basada en la corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples.

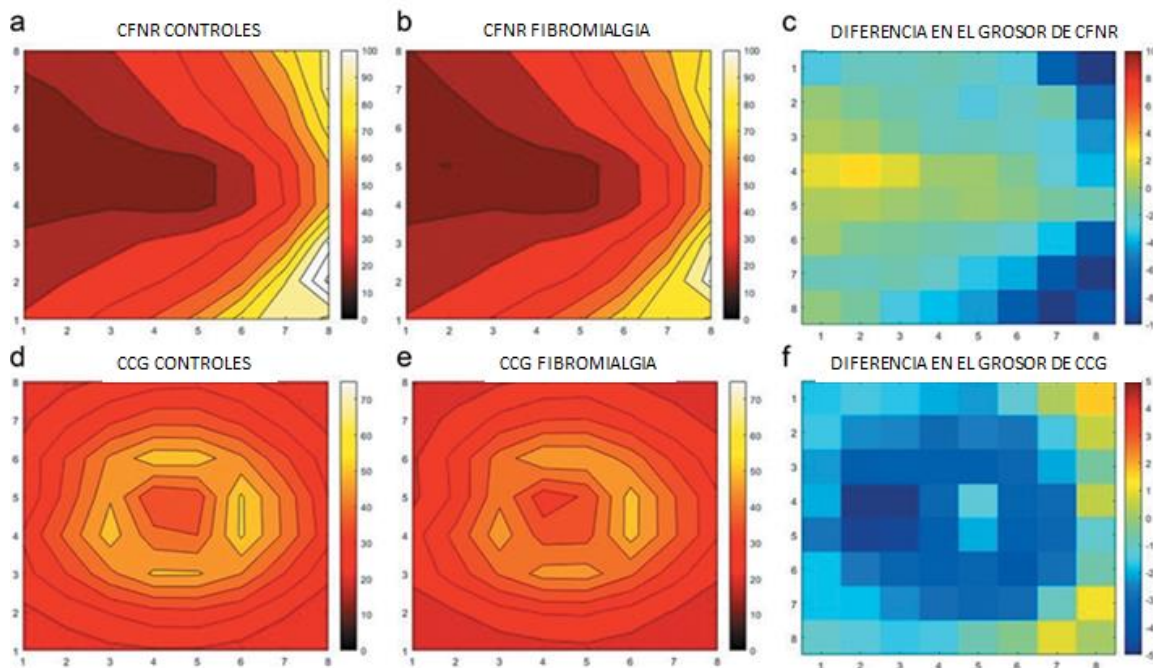


Figura 10. Mapa de curvas de nivel del grosor medio de la capa de fibras nerviosas de la retina y de la capa de células ganglionares. Mapa de curvas de nivel del grosor medio representado en una cuadrícula de 64 celdas (8x8) y recreado con Mathworks. a) Grosor de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) en el grupo control. b) Grosor de la capa de fibras nerviosas de la retina en pacientes con fibromialgia (FM). c) Diferencias en la CFNR entre ambos grupos. d) Grosor de la capa de células ganglionares (CCG) en el grupo control. e) Grosor de la capa de células ganglionares en pacientes con FM. f) Diferencias en la CCG entre ambos grupos en la cuadrícula. En todos los mapas, la escala de color representa el grosor de la capa de la retina correspondiente en μm . A mayor adelgazamiento de la capa, más cálido es el color.

El test ANOVA entre los tres subgrupos fenotípicos de FM y los controles, reveló diferencias significativas en 26/64 celdas (valor $p < 0,05$) y 8/64 celdas (valor $p < 0,001$) (Tabla 4). El análisis post hoc con corrección de Bonferroni mostró adelgazamiento significativo en el subgrupo 2 en comparación con controles sanos en 28 celdas. Las celdas 3.6, 6.5 y 6.6 presentaron adelgazamiento significativo en el subgrupo 2 en comparación con el subgrupo 1. La celda 2.8 en el subgrupo 1 presentó adelgazamiento significativo en comparación con el grupo control y las celdas 2.8 y 8.1 fueron más delgadas en el subgrupo 3 pero en la celda 5.2 se observó un engrosamiento significativo en comparación con el grupo control (Tabla 4) (Figura 11).

Tabla 4. Media y desviación estándar del grosor de la capa de fibras nerviosas de la retina entre subgrupos de fibromialgia y test ANOVA con análisis post hoc con Kruskal-Wallis.

N	CONTROL		FM 1		FM 2		FM 3		KRUSKAL-WALLIS P
	74		14		10		18		
	Media(μ m)	Desv. \pm	Media(μ m)	Desv. \pm	Media(μ m)	Desv. \pm	Media(μ m)	Desv. \pm	
Celda 1.1 CFNR	31,08	6,31	27,14	6,09	29	8,08	34,18	20,91	0,246
Celda 1.2 CFNR	36,7	7,66	32,14	9,55	35,8	11,8	34,94	7,7	0,436
Celda 1.3 CFNR	43,58	9,25	38,36	13,02	38,8	13,92	39,83	10,63	0,442
Celda 1.4 CFNR	51,14	11,05	45,64	16,29	44,2	11,07	46,33	13,79	0,227
Celda 1.5 CFNR	62,97	15,24	57,29	21,25	51,2	14,27	57,78	19,5	0,136
Celda 1.6 CFNR	84,58	20,08	72,29	27,5	67,8	17,76	77,39	26,35	0,069
Celda 1.7 CFNR	99,58	19,19	86,07	17,34	83,3	20,75	85,83	23,99	0,006
Celda 1.8 CFNR	86,62	16,88	80,79	23,23	81,4	27,93	71,28	23,93	0,075
Celda 2.1 CFNR	26,55	5,25	24,07	6,63	23,4	7,55	24,83	4,37	0,507
Celda 2.2 CFNR	30,12	5,02	27,29	6,2	24,4	7,09	28,39	4,78	0,04
Celda 2.3 CFNR	34,3	5,04	33,14	7,44	27,1	6,98	32,78	6,67	0,017
Celda 2.4 CFNR	38,93	5,44	37,43	7,02	31	5,06	36,56	7,38	0,03
Celda 2.5 CFNR	45,2	6,65	42,14	9,65	35,2	5,45	40,78	9,05	0,001*
Celda 2.6 CFNR	57,91	11,17	55,46	16,99	41,8	5,14	52,67	13,63	<0,001*
Celda 2.7 CFNR	89,34	19,62	79,46	29,35	65,3	9,79	81,44	24,58	0,007
Celda 2.8 CFNR	123,04	20,1	101,85	29,79	100,8	10,25	104,5	24,32	<0,001*
Celda 3.1 CFNR	21,39	3,91	23,29	9,6	18,6	3,1	20,67	2,97	0,22
Celda 3.2 CFNR	23,95	3,62	24,07	5,94	19,6	3,6	22,17	3,02	0,007
Celda 3.3 CFNR	27,32	3,66	28,21	8,68	22,9	3,07	25	4,78	0,013
Celda 3.4 CFNR	31,39	4,28	32,36	8,38	25,7	3,43	29,06	6,8	0,004
Celda 3.5 CFNR	35,69	5,43	36,21	8,88	29,3	3,53	33,17	7,6	0,007
Celda 3.6 CFNR	43,65	6,86	44,29	11,17	34,7	3,83	39,78	9,27	0,002
Celda 3.7 CFNR	60,47	10,2	57,5	19,29	47,1	5,34	54,67	15,91	0,001*
Celda 3.8 CFNR	105,62	20,3	97,64	32,33	80,2	13,33	96,94	30,5	0,008
Celda 4.1 CFNR	17,7	2,34	18,71	4,78	16,9	1,97	18,28	2,22	0,463
Celda 4.2 CFNR	17,92	2,06	19,36	4,78	16,7	1,77	18,06	2,21	0,141
Celda 4.3 CFNR	18,97	2,25	20,57	4,86	17	1,05	18,67	2,85	0,033
Celda 4.4 CFNR	17,15	1,85	17,21	2,39	15,8	1,69	17,22	2,05	0,226
Celda 4.5 CFNR	16,84	2,09	18,14	5,13	15,1	1,6	16,56	1,29	0,066
Celda 4.6 CFNR	25,14	4,77	27,71	10,23	20,5	3,44	23,78	4,4	0,026
Celda 4.7 CFNR	40,41	7	42,77	13,59	32,2	5,16	37,17	7,7	0,008
Celda 4.8 CFNR	69,22	12,75	68	18,8	54,1	11,91	63,78	19,14	0,015
Celda 5.1 CFNR	17,7	2,57	22,36	15,25	16,7	2,83	18,61	2,57	0,287
Celda 5.2 CFNR	17,12	2,66	23,29	16,19	18,8	3,52	19,67	2,33	0,001*
Celda 5.3 CFNR	15,51	1,84	19,5	10,94	15,8	2,04	16,78	2,58	0,067
Celda 5.4 CFNR	15,49	1,74	16	3,94	14,8	1,14	16,06	1,16	0,166
Celda 5.5 CFNR	16,28	1,96	16,86	3,9	15,4	1,17	16,11	1,41	0,561

Celda 5.6 CFNR	25,74	4,41	27,36	11,81	21,1	3,11	24,17	3,62	0,011
Celda 5.7 CFNR	42,5	6,97	39,79	8,54	33,9	4,58	39,56	7,06	0,002
Celda 5.8 CFNR	69,49	11,71	63,77	17,54	54,2	5,43	63,11	14,56	0,001*
Celda 6.1 CFNR	16,73	1,97	18	4,13	15,1	1,6	16,83	1,58	0,047
Celda 6.2 CFNR	17,88	2,25	18,43	4,2	17,1	2,03	17,89	1,84	0,72
Celda 6.3 CFNR	20,86	2,88	20,5	3,65	18,8	2,1	19,83	3,37	0,099
Celda 6.4 CFNR	26,24	3,88	25,29	4,73	22,3	2,36	24,72	4,81	0,028
Celda 6.5 CFNR	32,41	5	32,64	6,83	26,7	2,75	30,39	5,61	0,007
Celda 6.6 CFNR	41,57	6,56	41,86	9,87	32,9	2,56	39,44	7,87	0,001*
Celda 6.7 CFNR	55,78	8,67	53,64	12,94	45,7	5,38	52,89	10,69	0,005
Celda 6.8 CFNR	84,45	15,13	77,92	21,31	67,6	10,72	80	21,15	0,009
Celda 7.1 CFNR	18,15	3,83	18,71	4,16	17,6	2,41	17,72	3,05	0,884
Celda 7.2 CFNR	20,82	4,46	19,86	3,9	19,7	3,2	19,83	4	0,775
Celda 7.3 CFNR	25,32	5,28	22,86	4,9	22,9	3,87	24,06	4,63	0,197
Celda 7.4 CFNR	31,19	5,97	28,21	6,33	26,8	3,29	29,78	6,42	0,044
Celda 7.5 CFNR	40,03	7,55	35,86	8,41	33,1	4,25	38,5	8,91	0,008
Celda 7.6 CFNR	49,08	8,96	46,36	11,39	41	8,94	48,83	11,84	0,033
Celda 7.7 CFNR	64,01	13,64	66,29	26,39	54,5	11,96	61,5	16,7	0,109
Celda 7.8 CFNR	95,65	19,7	95	42,71	83,9	24,24	86	20,09	0,1
Celda 8.1 CFNR	22,58	1,59	19,79	7,14	19,4	3,86	20,44	4,15	<0,001*
Celda 8.2 CFNR	24,93	6,5	22,79	8,3	22,3	6,78	24,22	5,12	0,818
Celda 8.3 CFNR	29,86	7,54	27,07	8,5	27,3	8,56	29,61	5,19	0,784
Celda 8.4 CFNR	35,78	8,1	33,64	9,87	32,6	9,51	35,17	6,65	0,795
Celda 8.5 CFNR	43,93	10,15	41,07	14,06	40,4	11,12	42,83	8,62	0,571
Celda 8.6 CFNR	56,24	13,56	53,93	20,62	50,3	16,81	54,5	12,95	0,485
Celda 8.7 CFNR	76,68	16,9	69,5	23,03	66	22,84	70,67	13,43	0,118
Celda 8.8 CFNR	93,32	17,56	79,21	26,62	76,7	22,63	89,22	10,13	0,02

Abreviaturas: CFNR: capa de fibras nerviosas de la retina; FM: fibromialgia; FM 1: subgrupo biológico de fibromialgia; FM 2: subgrupo depresivo de fibromialgia; FM 3: subgrupo atípico de fibromialgia. Los asteriscos marcan la significación basada en la corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples.

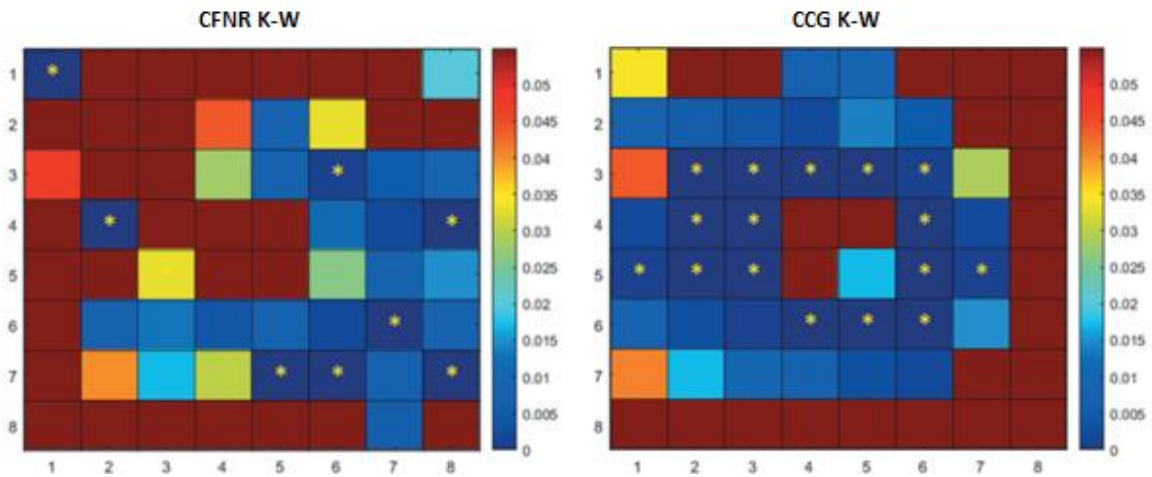


Figura 11. Representación de la significación en las 64 celdas del posterior pole (cuadrícula de 8 x 8) en la capa de fibras nerviosas de la retina (izquierda) y en la capa de células ganglionares (derecha) entre los tres tipos de fibromialgia y el grupo control. La escala de color representa el valor p estadísticamente significativo entre grupos usando el análisis post hoc con Kruskal-Wallis. Los asteriscos marcan la significación con valor $p \leq 0,001$ basado en la corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples.

Capa de células ganglionares

El grupo de FM presentó un adelgazamiento significativo en la CCG en comparación con los controles en 33/64 de las celdas (valor $p < 0,05$) y en 14/64 celdas (valor $p < 0,001$) (Tabla 5) (Figura 10).

Tabla 5. Media y desviación estándar del grosor de la capa de células ganglionares en las 64 celdas del protocolo de polo posterior en el grupo control, en los pacientes con fibromialgia, y su significación estadística.

	CONTROLES		FM		U Mann-Whitney P
	N = 74		N = 57		
	Media (µm)	Desv ±	Media (µm)	Desv ±	
Celda 1.1 CCG	21,34	2,41	20,24	3,62	0,01
Celda 1.2 CCG	22,61	2,26	21,22	3,18	0,019
Celda 1.3 CCG	23,72	2,87	22,07	3,71	0,017
Celda 1.4 CCG	24,5	4,12	22,95	3,41	0,042
Celda 1.5 CCG	24,41	4,09	23,6	3,29	0,452
Celda 1.6 CCG	22,91	3,05	22,58	3,2	0,692
Celda 1.7 CCG	21,26	2,18	22,16	3,6	0,213
Celda 1.8 CCG	21,26	1,81	21,38	3,24	0,707
Celda 2.1 CCG	23,95	2,12	22,13	3,76	0,007
Celda 2.2 CCG	26,66	2,88	24,8	4	0,009
Celda 2.3 CCG	30,36	4,04	28,05	4,08	0,008
Celda 2.4 CCG	33,31	5,32	30,44	4,34	0,003
Celda 2.5 CCG	33,8	5,39	30,65	4,63	0,002
Celda 2.6 CCG	30,8	4,77	27,85	4,48	<0,001*
Celda 2.7 CCG	25,66	3,6	24,69	4,7	0,157
Celda 2.8 CCG	21,66	2,79	22,72	4,83	0,218
Celda 3.1 CCG	28,28	3,14	26,47	3,32	0,007
Celda 3.2 CCG	34,99	4,48	32,36	4,81	0,008
Celda 3.3 CCG	43,85	6,01	40,55	5,68	0,009
Celda 3.4 CCG	50,93	5,51	47,09	5,74	<0,001*
Celda 3.5 CCG	50,7	5,37	47,4	6,39	0,002
Celda 3.6 CCG	45,09	5,63	40,89	6,35	<0,001*
Celda 3.7 CCG	34,82	4,24	32,04	5,6	0,003
Celda 3.8 CCG	26,32	3,33	25,6	4,23	0,339
Celda 4.1 CCG	30,54	3,97	27,87	4,59	0,003
Celda 4.2 CCG	41,39	5,78	36,6	7,18	<0,001*
Celda 4.3 CCG	52,73	4,83	48,04	7,27	<0,001*
Celda 4.4 CCG	41,54	7,15	37,64	7,95	0,004
Celda 4.5 CCG	39,99	6,92	37,96	8,13	0,121
Celda 4.6 CCG	55,84	4,58	52,11	5,64	<0,001*

Celda 4.7 CCG	43,88	4,97	40,7	5,33	0,001*
Celda 4.8 CCG	31,58	3,38	30,44	4,17	0,145
Celda 5.1 CCG	25,84	4,83	23,82	4,78	0,012
Celda 5.2 CCG	36,72	6,86	30,96	7,25	<0,001*
Celda 5.3 CCG	49,47	5,48	43,76	7,39	<0,001*
Celda 5.4 CCG	35,09	6,61	31,91	7,57	0,015
Celda 5.5 CCG	37,05	7,57	35,75	6,39	0,183
Celda 5.6 CCG	55,73	5,07	52,31	5,69	0,001*
Celda 5.7 CCG	43,39	4,92	40,35	5,2	0,002
Celda 5.8 CCG	30,07	3,71	30,52	5,23	0,677
Celda 6.1 CCG	26,32	4,13	24,16	3,83	0,003
Celda 6.2 CCG	35,42	5,11	31,51	5,15	<0,001*
Celda 6.3 CCG	46	5,08	42,25	6,49	0,001*
Celda 6.4 CCG	53,39	4,87	49,55	6,74	0,001*
Celda 6.5 CCG	53	5,37	49,24	5,74	<0,001*
Celda 6.6 CCG	46	6,06	42,82	5,46	0,005
Celda 6.7 CCG	35,73	5,47	33,67	4,12	0,059
Celda 6.8 CCG	27,51	4,04	26,94	3,94	0,387
Celda 7.1 CCG	24,12	2,57	22,49	3,38	0,005
Celda 7.2 CCG	28,74	4,35	26,4	4,34	0,006
Celda 7.3 CCG	33,7	5,65	31,31	4,26	0,016
Celda 7.4 CCG	37,95	6,8	34,91	4,42	0,002
Celda 7.5 CCG	37,73	6,57	35,2	4,94	0,034
Celda 7.6 CCG	33,51	6,41	30,84	4,16	0,002
Celda 7.7 CCG	27,88	5,6	26,33	3,43	0,042
Celda 7.8 CCG	23,34	2,92	23,89	4,24	0,51
Celda 8.1 CCG	21,45	2,86	19,7	3,99	0,003
Celda 8.2 CCG	23,69	3,26	22,15	4,35	0,031
Celda 8.3 CCG	26,03	4,58	24,35	4,49	0,053
Celda 8.4 CCG	27,89	5,73	25,87	4,58	0,017
Celda 8.5 CCG	28,53	6,16	26,36	4,38	0,009
Celda 8.6 CCG	25,91	5,52	24,73	3,3	0,089
Celda 8.7 CCG	23,07	3,7	23,33	3,33	0,364
Celda 8.8 CCG	21,27	2,63	22,94	3,18	0,004

Abreviaturas: CCG: capa de células ganglionares; Desv: desviación estándar; FM: fibromialgia. Los asteriscos marcan la significación basada en la U de Mann-Whitney.

Se mostraron varias áreas de adelgazamiento en los test ANOVA entre los tres subgrupos fenotípicos de FM y los controles sanos. 27/64 celdas con diferencias significativas (valor $p < 0,05$) y 14/64 celdas con diferencias altamente significativas (valor $p < 0,001$) (Tabla 6) (Figura 10).

Tabla 6. Media y desviación estándar en el grosor de la capa de células ganglionares entre subgrupos de fibromialgia y test ANOVA con análisis post hoc Kruskal-Wallis.

	CONTROL		FM 1		FM 2		FM 3		KRUSKAL-WALLIS
	N = 74		N = 14		N = 10		N = 18		
	Media(μ m)	Desv. \pm	Media(μ m)	Desv. \pm	Media(μ m)	Desv. \pm	Media(μ m)	Desv. \pm	P
Celda 1.1 CCG	21,34	2,41	19,57	3,13	19,7	4,52	21,41	4,2	0,137
Celda 1.2 CCG	22,61	2,26	21,36	3,18	20,2	4,78	21,22	2,73	0,129
Celda 1.3 CCG	23,72	2,87	22,5	3,9	20,2	5,12	22,22	3,59	0,09
Celda 1.4 CCG	24,5	4,12	22,64	3,27	22,1	3,35	22,89	4,23	0,073
Celda 1.5 CCG	24,41	4,09	23,21	3,02	23,1	2,42	23,22	4,1	0,509
Celda 1.6 CCG	22,91	3,05	21,93	3,32	22	2,63	22,56	3,62	0,699
Celda 1.7 CCG	21,26	2,18	23,21	5,56	21,6	2,27	21,56	3	0,857
Celda 1.8 CCG	21,26	1,81	23,07	4,46	20,3	1,89	21,33	3,11	0,377
Celda 2.1 CCG	23,95	2,12	22,14	4,19	20,2	5,59	22,72	2,47	0,041
Celda 2.2 CCG	26,66	2,88	24,64	3,8	21,9	6,17	25,5	3,03	0,017
Celda 2.3 CCG	30,36	4,04	28,07	3,65	25,2	5,87	28,22	3,66	0,01
Celda 2.4 CCG	33,31	5,32	30	4,1	28,7	4,99	30,39	4,57	0,007
Celda 2.5 CCG	33,8	5,39	29,5	4,38	28,5	5,46	31,33	4,63	0,003
Celda 2.6 CCG	30,8	4,77	26,07	5,8	27,7	4,72	28,33	3,46	0,002
Celda 2.7 CCG	25,66	3,6	24,64	7,28	24	4,35	25,44	3,29	0,601
Celda 2.8 CCG	21,66	2,79	24,08	7,31	21,6	4,01	22,56	4,42	0,639
Celda 3.1 CCG	28,28	3,14	26,5	3,67	24,5	3,69	26,56	2,92	0,008
Celda 3.2 CCG	34,99	4,48	32,07	4,84	29,3	4,81	32,39	4,47	0,003
Celda 3.3 CCG	43,85	6,01	38,93	5,73	37,8	3,29	40,44	6,21	0,001
Celda 3.4 CCG	50,93	5,51	45,57	4,99	44,3	3,13	46,78	6,58	<0,001*
Celda 3.5 CCG	50,7	5,37	45,71	4,87	43,9	2,73	47,33	8,26	<0,001*
Celda 3.6 CCG	45,09	5,63	38,86	5,49	38,1	3,64	41,72	7,66	<0,001*
Celda 3.7 CCG	34,82	4,24	30,71	6,22	30,4	5,32	33,11	5,93	0,015
Celda 3.8 CCG	26,32	3,33	26,14	3,76	23,9	4,04	25,67	5,11	0,473
Celda 4.1 CCG	30,54	3,97	26,79	5,19	25,8	3,23	27,39	3,93	0,001
Celda 4.2 CCG	41,39	5,78	35,79	8,11	33,8	4,52	35,94	7,08	<0,001*
Celda 4.3 CCG	52,73	4,83	47,93	7,51	44,8	4,13	47,83	8,55	<0,001*

Celda 4.4 CCG	41,54	7,15	38,57	7,19	35	8,21	38,33	10	0,065
Celda 4.5 CCG	39,99	6,92	36,36	6,79	33,1	7,11	39,11	8,6	0,017
Celda 4.6 CCG	55,84	4,58	50,21	6,23	48,2	2,2	52,83	6,23	<0,001*
Celda 4.7 CCG	43,88	4,97	39,69	4,68	37,1	4,86	42,11	5,76	0,001
Celda 4.8 CCG	31,58	3,38	30,85	3,39	28,7	5,08	31,17	4,11	0,416
Celda 5.1 CCG	25,84	4,83	23,36	6,13	21,8	3,29	22,72	3,44	0,002
Celda 5.2 CCG	36,72	6,86	30,21	8,65	28,1	3,76	29,89	6,27	<0,001*
Celda 5.3 CCG	49,47	5,48	43,71	7,43	42,2	4,94	44,78	8,06	<0,001*
Celda 5.4 CCG	35,09	6,61	32	5,44	32,6	8,29	33,89	6,56	0,385
Celda 5.5 CCG	37,05	7,57	33,86	3,92	33,2	5,27	37,28	7	0,076
Celda 5.6 CCG	55,73	5,07	50,43	5,79	47,6	3,5	53,89	6,37	<0,001*
Celda 5.7 CCG	43,39	4,92	40,29	4,62	36,4	5,52	41,5	5,77	0,002
Celda 5.8 CCG	30,07	3,71	31,54	4,74	28,3	5,62	30,94	6,08	0,669
Celda 6.1 CCG	26,32	4,13	25,21	4,3	23,4	3,2	24,06	3,57	0,044
Celda 6.2 CCG	35,42	5,11	31,71	5,77	29,5	4,7	31,22	4,05	<0,001*
Celda 6.3 CCG	46	5,08	42,07	6,81	38,4	4,6	42,33	5,33	<0,001*
Celda 6.4 CCG	53,39	4,87	49,64	5,81	44,4	4,14	50,94	5,53	<0,001*
Celda 6.5 CCG	53	5,37	48,5	5,07	44	4,35	50,72	5,68	<0,001*
Celda 6.6 CCG	46	6,06	41,64	4,31	38,6	5,95	43,94	6,15	0,001*
Celda 6.7 CCG	35,73	5,47	32,93	3,52	31	5,14	34,83	4,38	0,029
Celda 6.8 CCG	27,51	4,04	26,92	2,93	25,8	5,03	27,39	5,03	0,784
Celda 7.1 CCG	24,12	2,57	22,64	3,41	21,2	3,82	22,33	2,95	0,008
Celda 7.2 CCG	28,74	4,35	25,86	4,4	24,9	4,61	26,17	3,68	0,006
Celda 7.3 CCG	33,7	5,65	29,79	4,15	29,2	4,59	31,89	3,71	0,004
Celda 7.4 CCG	37,95	6,8	34,14	4,52	32	5,77	35,61	3,7	0,002
Celda 7.5 CCG	37,73	6,57	34,43	4,83	32,1	6,37	35,89	4,89	0,014
Celda 7.6 CCG	33,51	6,41	30,57	3,63	28,3	6,09	31,22	3,93	0,005
Celda 7.7 CCG	27,88	5,6	26,5	2,71	25,3	5,14	26,33	3,71	0,208
Celda 7.8 CCG	23,34	2,92	25,79	6,39	22,8	3,46	23,39	3,13	0,593
Celda 8.1 CCG	21,45	2,86	18,71	5,58	19	4,4	20,33	2,99	0,034
Celda 8.2 CCG	23,69	3,26	21	5,75	20,7	5,29	22,72	2,93	0,091
Celda 8.3 CCG	26,03	4,58	23,36	5,34	22,4	5,84	25	3,5	0,117
Celda 8.4 CCG	27,89	5,73	24,36	5,27	23,6	6,19	26,83	3,33	0,007
Celda 8.5 CCG	28,53	6,16	25,43	5,61	23,9	5,67	27,11	3,05	0,009
Celda 8.6 CCG	25,91	5,52	23,79	4,76	24	2,49	24,89	2,85	0,099
Celda 8.7 CCG	23,07	3,7	23,21	4,87	23,4	2,76	23,11	3,07	0,938
Celda 8.8 CCG	21,27	2,63	23,21	4,04	23,2	2,53	22,39	2,95	0,075

Abreviaturas: CCG: capa de células ganglionares; FM 1: subgrupo biológico de fibromialgia; FM 2: subgrupo depresivo de fibromialgia; FM 3: subgrupo atípico de fibromialgia. Los asteriscos marcan la significación basada en la corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples.

El análisis post hoc mostró un adelgazamiento significativo ($p < 0,001$) en 27 celdas en el subgrupo 2 y en 14 celdas en el subgrupo 1 comparadas con el grupo control. Las celdas 5.6, 6.4 y 6.5 en el subgrupo 2 mostraron un adelgazamiento significativo en comparación con el subgrupo 3 y las celdas 4.3 y 5.2 lo hicieron en el subgrupo 3 en comparación con sujetos sanos.

Estudio de correlación

Se observaron correlaciones leves pero significativas entre la CCG y los años de evolución de la FM en las celdas 5.8 (0,282), celda 6.8 (0,309), celda 7.8 (0,333) y celda 8.5 (0,327), y solo una correlación positiva alta en la CFNR en la celda 5.2 (0,389). Existió una correlación positiva significativa entre la CFNR y la CCG y el cuestionario EuroQol-5D en las celdas inferiores y temporales y una correlación inversa entre el espesor de la CCG y la puntuación FIQ en las celdas nasales, superiores e inferiores. (Tabla 7) (Figura 11).

Tabla 7. Coeficiente de correlación de Spearman entre las celdas de la cuadrícula del protocolo de polo posterior y valores del Cuestionario del Impacto de la Fibromialgia y del EuroQol 5 dimensiones en la capa de fibras nerviosas de la retina y en la capa de células ganglionares.

	CFNR				CCG			
	FIQ		EQ-5D		FIQ		EQ-5D	
	Correlación Spearman	Sig.	Correlación Spearman	Sig.	Correlación Spearman	Sig.	Correlación Spearman	Sig.
Celda 1.1	-0,110	0,515	0,293	0,07	0,145	0,384	-0,019	
Celda 1.2	-0,158	0,345	0,298	0,062	-0,173	0,306	0,401*	0,011
Celda 1.3	-0,297	0,07	0,389*	0,013	-0,122	0,466	0,495**	0,001
Celda 1.4	-0,293	0,074	0,341*	0,032	-0,327*	0,045	0,586**	0,000
Celda 1.5	-0,269	0,103	0,322*	0,042	-0,365*	0,024	0,475**	0,002
Celda 1.6	-0,240	0,146	0,401*	0,010	-0,152	0,361	0,363*	0,021
Celda 1.7	-0,037	0,827	0,402*	0,010	-0,191	0,249	0,226	0,161
Celda 1.8	0,224	0,177	0,324*	0,041	-0,019	0,909	0,011	0,944
Celda 2.1	-0,126	0,451	0,306	0,055	-0,092	0,582	0,144	0,374
Celda 2.2	-0,291	0,076	0,185	0,253	-0,279	0,089	0,426**	0,006
Celda 2.3	-0,196	0,237	0,005	0,976	-0,303	0,065	0,342*	0,031
Celda 2.4	-0,139	0,404	0,008	0,962	-0,202	0,225	0,302	0,058
Celda 2.5	-0,174	0,295	0,165	0,31	-0,181	0,276	0,314*	0,049
Celda 2.6	-0,164	0,333	0,146	0,376	-0,270	0,102	0,289	0,07

Celda 2.7	-0,227	0,176	0,097	0,556	-0,199	0,23	0,493**	0,001
Celda 2.8	-0,116	0,494	0,258	0,113	-0,084	0,616	0,388*	0,013
Celda 3.1	-0,083	0,619	-0,067	0,682	-0,084	0,623	0,235	0,149
Celda 3.2	-0,136	0,417	-0,215	0,182	-0,156	0,348	0,301	0,059
Celda 3.3	-0,041	0,807	-0,278	0,083	-0,179	0,283	0,206	0,203
Celda 3.4	0,044	0,795	-0,142	0,383	-0,313	0,056	0,235	0,144
Celda 3.5	-0,069	0,682	-0,087	0,595	-0,296	0,071	0,233	0,148
Celda 3.6	-0,052	0,755	-0,117	0,47	-0,308	0,016	0,212	0,189
Celda 3.7	-0,179	0,283	-0,017	0,919	-0,402	0,012	0,269	0,094
Celda 3.8	-0,161	0,336	0,023	0,888	-0,299	0,068	0,163	0,316
Celda 4.1	-0,009	0,955	-0,058	0,722	-0,099	0,554	0,109	0,502
Celda 4.2	-0,080	0,633	-0,341	0,031	-0,398*	0,013	0,417**	0,007
Celda 4.3	-0,099	0,554	-0,137	0,401	-0,256	0,121	0,15	0,355
Celda 4.4	-,359*	0,027	0,106	0,515	-0,183	0,272	0,194	0,231
Celda 4.5	-0,212	0,2	0,001	0,996	-0,222	0,179	0,392*	0,012
Celda 4.6	-0,105	0,529	-0,124	0,445	-0,305	0,062	0,248	0,123
Celda 4.7	-0,162	0,338	-0,086	0,604	-0,417**	0,009	0,248	0,123
Celda 4.8	-0,190	0,267	-0,040	0,81	-0,385*	0,019	0,228	0,164
Celda 5.1	0,049	0,77	0,058	0,723	-0,143	0,399	0,275	0,09
Celda 5.2	0,115	0,49	-0,074	0,649	-0,289	0,078	0,176	0,276
Celda 5.3	0,094	0,574	-0,291	0,069	-0,167	0,317	0,076	0,641
Celda 5.4	-0,100	0,549	-0,388*	0,013	-0,126	0,449	0,179	0,268
Celda 5.5	0,2	0,228	-0,138	0,395	0,027	0,874	0,199	0,217
Celda 5.6	-0,152	0,361	-0,160	0,323	-0,123	0,462	0,135	0,405
Celda 5.7	-,396*	0,014	-0,035	0,832	-0,502**	0,001	0,217	0,178
Celda 5.8	-0,238	0,156	-0,053	0,747	-0,321*	0,05	0,175	0,28
Celda 6.1	-0,077	0,647	-0,098	0,548	-0,135	0,427	0,217	0,185
Celda 6.2	0,047	0,779	-0,260	0,106	-0,002	0,989	0,229	0,156
Celda 6.3	0,136	0,416	-0,360*	0,022	-0,190	0,253	0,182	0,261
Celda 6.4	-0,021	0,899	-0,304	0,056	-0,288	0,08	0,131	0,419
Celda 6.5	-0,040	0,813	-0,188	0,246	-0,332*	0,041	0,066	0,687
Celda 6.6	-0,219	0,188	-0,131	0,421	-0,419**	0,009	0,172	0,287
Celda 6.7	-0,277	0,092	0,019	0,906	-0,428**	0,007	0,2	0,217
Celda 6.8	-0,287	0,085	0,036	0,829	-0,411*	0,01	0,165	0,308
Celda 7.1	-0,093	0,58	0,083	0,612	-0,181	0,285	0,045	0,785
Celda 7.2	-0,067	0,691	0,011	0,947	-0,233	0,158	0,430**	0,006
Celda 7.3	0,011	0,946	-0,123	0,449	-0,274	0,096	0,358*	0,023
Celda 7.4	-0,004	0,983	-0,136	0,401	-0,450**	0,005	0,279	0,081
Celda 7.5	-0,144	0,39	-0,107	0,511	-0,443**	0,005	0,188	0,246
Celda 7.6	-0,191	0,25	-0,077	0,638	-0,479**	0,002	0,199	0,219
Celda 7.7	-0,091	0,588	-0,006	0,969	-0,409*	0,011	0,228	0,158
Celda 7.8	-0,142	0,395	0,075	0,645	-0,266	0,107	0,174	0,283
Celda 8.1	-0,286	0,081	0,314*	0,048	-0,072	0,667	0,042	0,797
Celda 8.2	-0,219	0,186	0,377*	0,016	-0,195	0,24	0,301	0,059
Celda 8.3	-0,187	0,26	0,361*	0,022	-0,294	0,073	0,330*	0,038
Celda 8.4	-0,039	0,818	0,215	0,182	-0,260	0,115	0,311	0,051
Celda 8.5	0,028	0,866	0,225	0,163	-0,373*	0,021	0,307	0,054

Celda 8.6	-0,034	0,838	0,169	0,298	-0,279	0,09	0,084	0,607
Celda 8.7	-0,224	0,177	0,247	0,124	-0,139	0,406	0,118	0,469
Celda 8.8	-0,256	0,121	0,148	0,363	-0,056	0,739	-0,022	0,892

Abreviaturas: CFNR: capa de fibras nerviosas de la retina; CCG: capa de células ganglionares; FIQ: cuestionario de impacto de la fibromialgia; EQ-5D: EuroQol 5 dimensiones; Sig: significación estadística. Los asteriscos marcan la significación basada en la corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples.

7.2. Diagnóstico objetivo de fibromialgia usando la evaluación neurorretiniana y la inteligencia artificial.

Los principales datos demográficos y clínicos de los grupos control (n = 32) y FM (n = 29) quedan recogidos en la tabla 8. El grupo control incluye 7 hombres mientras que el grupo FM está formado exclusivamente por mujeres ($\chi^2(1) = 7,17, p = 0,007$). Aunque la edad del grupo control (mediana: 60,85 [8,85] años; rango: 32,1-84,89) es ligeramente superior a la edad del grupo FM (mediana: 58,45 [15,07] años; rango: 31,87-73,57), no hay diferencia significativa (prueba Mann-Whitney, $p = 0,185$, AUC = 0,590).

Tabla 8. Características demográficas y clínicas.

	Controles	FM	Valor p/AUC
N (Hombre/Mujer)	32 (7/25)	29 (0/29)	Chi-cuadrado, $p = 0,007$
Edad (años)	60.85 [8.85]	58.45 [15.07]	M-W test, $p = 0,185$ AUC = 0,590
Tipo de fibromialgia	NA	Atípica: 17 Depresiva: 8 Biológica: 4	—
Edad al diagnóstico	NA	44.47 § 9.85	—
Años con la enfermedad	NA	13.14 § 4.70	—
EQ-5D	NA	39.16 § 19.43	—
FIQ	NA	65.41 § 21.20	—

Valores expresados como valores medios § desviación estándar (§ DE) para variables distribuidas normalmente y como mediana y cuartiles (mediana [cuartil]) para variables no distribuidas normalmente. Abreviaturas: FM: fibromialgia; AUC: área bajo la curva; N: número de sujetos; NA: no aplicable; EQ-5D: escala EuroQol-5 dimensiones; FIQ: cuestionario del impacto de la fibromialgia.

La edad media de diagnóstico fue de 44,47 \pm 9,85 años, la duración media de la enfermedad fue de 13,14 \pm 4,70 años y los resultados respectivos de las escalas EQ-5D y FIQ fueron 39.16 \pm 19.43 y 65.41 \pm 21.20 en el grupo FM.

Según la clasificación de Giesecke, 17 pacientes pertenecen al subgrupo de FM atípica, 8 al subgrupo depresivo y 4 al subgrupo biológico. Realizamos un análisis ANOVA para comprobar que no existen diferencias estadísticas en la duración de la enfermedad, FIQ y EQ-5D ($p > 0,05$) entre los 3 subgrupos.

Considerando el conjunto de pacientes con FM (incluyendo a los 3 subgrupos), existe una correlación inversa entre los resultados de los cuestionarios EQ-5D y FIQ ($r = -0,67$; $p = 0,001$). No existen correlaciones significativas entre los valores de EQ-5D y FIQ, la edad del paciente y la duración de la enfermedad. La edad absoluta de los pacientes se correlaciona positivamente con la escala EQ-5D en los niveles depresivo ($r = 0,73$, $p = 0,040$) y biológico ($r = 0,96$, $p = 0,038$).

En la Tabla 9 se muestran los valores de espesor en las 5 estructuras analizadas y en las 9 regiones del gráfico ETDRS. También se indica el valor del AUC para valorar en cada estructura y región el grado de afectación por la enfermedad de las variables analizadas.

Tabla 9. Grosor en milímetros (mm) en los sujetos control y en los pacientes con fibromialgia. Valores de área bajo la curva (AUC).

SECTORES ETRS	Retina Completa				CFNR				CCG+				CCG++				Coroides			
	C	FM	C	FM	C	FM	C	FM	C	FM	C	FM	C	FM	C	FM	C	FM		
CENTRO	244.25 \$ 22.97	237.39 \$ 24.53	3.5 [3.1]	2.7 [3.3]	46.10 \$ 7.92	43.72 \$ 9.23	50.55 \$ 10.21	47.75 \$ 12.38	237.83 \$ 80.06	229.55 \$ 65.95										
	<i>t</i> -test, <i>p</i> = .260 AUC = .594	<i>t</i> -test, <i>p</i> = .260 AUC = .594	<i>M-W</i> test, <i>p</i> = .840 AUC = .575	<i>M-W</i> test, <i>p</i> = .840 AUC = .584	<i>t</i> -test, <i>p</i> = .260 AUC = .584	<i>t</i> -test, <i>p</i> = .260 AUC = .584	<i>t</i> -test, <i>p</i> = .330 AUC = .590	<i>t</i> -test, <i>p</i> = .330 AUC = .590	<i>t</i> -test, <i>p</i> = .660 AUC = .536	<i>t</i> -test, <i>p</i> = .660 AUC = .536										
IN_T	301.95 \$ 12.43	291.65 \$ 18.21	20.10 \$ 2.20	20.51 \$ 2.54	89.71 \$ 6.26	84.64 \$ 7.58	111.83 [10.25]	105.16 \$ 8.78	223.24 \$ 72.09	233.50 \$ 57.68										
	<i>t</i> -test, <i>p</i> = .012 AUC = .692	<i>t</i> -test, <i>p</i> = .012 AUC = .692	<i>t</i> -test, <i>p</i> = .490 AUC = .552	<i>t</i> -test, <i>p</i> = .490 AUC = .552	<i>t</i> -test, <i>p</i> = .006 AUC = .710	<i>t</i> -test, <i>p</i> = .006 AUC = .710	<i>M-W</i> test, <i>p</i> = .022 AUC = .660	<i>M-W</i> test, <i>p</i> = .022 AUC = .660	<i>t</i> -test, <i>p</i> = .750 AUC = .506	<i>t</i> -test, <i>p</i> = .750 AUC = .506										
IN_S	314.96 \$ 12.41	305.62 \$ 17.58	27.74 [2.64]	27.67 \$ 3.17	93.43 \$ 7.20	88.46 \$ 8.36	121.50 \$ 9.35	116.15 \$ 10.42	239.10 \$ 69.54	237.34 \$ 53.19										
	<i>t</i> -test, <i>p</i> = .019 AUC = .677	<i>t</i> -test, <i>p</i> = .019 AUC = .677	<i>M-W</i> test, <i>p</i> = .610 AUC = .550	<i>M-W</i> test, <i>p</i> = .610 AUC = .550	<i>T</i> -test, <i>p</i> = .016 AUC = .676	<i>T</i> -test, <i>p</i> = .016 AUC = .676	<i>T</i> -test, <i>p</i> = .030 AUC = .650	<i>T</i> -test, <i>p</i> = .030 AUC = .650	<i>T</i> -test, <i>p</i> = .910 AUC = .524	<i>T</i> -test, <i>p</i> = .910 AUC = .524										
IN_N	316.80 \$ 13.82	304.72 \$ 16.34	24.40 \$ 2.09	23.00 [3.69]	93.20 \$ 7.39	87.94 \$ 9.82	117.64 \$ 8.59	111.40 \$ 12.88	220.21 \$ 81.13	217.49 \$ 70.72										
	<i>t</i> -test, <i>p</i> = .006 AUC = .696	<i>t</i> -test, <i>p</i> = .006 AUC = .696	<i>M-W</i> test, <i>p</i> = .280 AUC = .639	<i>M-W</i> test, <i>p</i> = .280 AUC = .639	<i>t</i> -test, <i>p</i> = .021 AUC = .658	<i>t</i> -test, <i>p</i> = .021 AUC = .658	<i>t</i> -test, <i>p</i> = .029 AUC = .640	<i>t</i> -test, <i>p</i> = .029 AUC = .640	<i>t</i> -test, <i>p</i> = .890 AUC = .517	<i>t</i> -test, <i>p</i> = .890 AUC = .517										
IN_I	313.37 \$ 12.95	300.38 \$ 16.75	29.24 \$ 2.45	27.30 \$ 3.21	93.30 \$ 7.43	86.74 \$ 9.52	122.53 \$ 8.82	114.05 \$ 12.07	232.52 \$ 84.44	232.14 \$ 75.92										
	<i>t</i> -test, <i>p</i> = .002 AUC = .720	<i>t</i> -test, <i>p</i> = .002 AUC = .720	<i>t</i> -test, <i>p</i> = .010 AUC = .670	<i>t</i> -test, <i>p</i> = .010 AUC = .670	<i>t</i> -test, <i>p</i> = .004 AUC = .700	<i>t</i> -test, <i>p</i> = .004 AUC = .700	<i>t</i> -test, <i>p</i> = .003 AUC = .720	<i>t</i> -test, <i>p</i> = .003 AUC = .720	<i>t</i> -test, <i>p</i> = .980 AUC = .500	<i>t</i> -test, <i>p</i> = .980 AUC = .500										
OUT_T	253.85 \$ 12.55	248.03 \$ 15.99	21.6 [2.84]	21.07 [4.62]	67.93 \$ 5.84	65.52 \$ 6.37	89.44 \$ 7.45	87.37 \$ 8.91	215.60 \$ 62.45	216.86 \$ 49.02										
	<i>t</i> -test, <i>p</i> = .120 AUC = .623	<i>t</i> -test, <i>p</i> = .120 AUC = .623	<i>M-W</i> test, <i>p</i> = .730 AUC = .509	<i>M-W</i> test, <i>p</i> = .730 AUC = .509	<i>t</i> -test, <i>p</i> = .129 AUC = .591	<i>t</i> -test, <i>p</i> = .129 AUC = .591	<i>t</i> -test, <i>p</i> = .327 AUC = .560	<i>t</i> -test, <i>p</i> = .327 AUC = .560	<i>t</i> -test, <i>p</i> = .820 AUC = .510	<i>t</i> -test, <i>p</i> = .820 AUC = .510										
OUT_S	269.84 \$ 12.54	267.99 \$ 18.13	39.53 \$ 4.14	39.12 \$ 6.28	61.88 [9.70]	62.48 \$ 6.78	102.44 \$ 8.53	101.61 \$ 10.61	234.82 \$ 69.60	238.86 \$ 56.09										
	<i>t</i> -test, <i>p</i> = .680 AUC = .545	<i>t</i> -test, <i>p</i> = .680 AUC = .545	<i>t</i> -test, <i>p</i> = .760 AUC = .539	<i>t</i> -test, <i>p</i> = .760 AUC = .539	<i>M-W</i> test, <i>p</i> = .817 AUC = .525	<i>M-W</i> test, <i>p</i> = .817 AUC = .525	<i>t</i> -test, <i>p</i> = .738 AUC = .500	<i>t</i> -test, <i>p</i> = .738 AUC = .500	<i>t</i> -test, <i>p</i> = .800 AUC = .516	<i>t</i> -test, <i>p</i> = .800 AUC = .516										
OUT_N	287.65 \$ 12.60	281.72 \$ 22.39	50.66 \$ 6.66	49.98 [17.68]	69.20 [8.92]	68.20 \$ 8.81	120.16 \$ 9.46	118.83 [22.88]	178.76 \$ 75.42	180.65 \$ 72.03										
	<i>t</i> -test, <i>p</i> = .210 AUC = .585	<i>t</i> -test, <i>p</i> = .210 AUC = .585	<i>M-W</i> test, <i>p</i> = .880 AUC = .561	<i>M-W</i> test, <i>p</i> = .880 AUC = .561	<i>M-W</i> test, <i>p</i> = .544 AUC = .535	<i>M-W</i> test, <i>p</i> = .544 AUC = .535	<i>M-W</i> test, <i>p</i> = .690 AUC = .550	<i>M-W</i> test, <i>p</i> = .690 AUC = .550	<i>t</i> -test, <i>p</i> = .920 AUC = .502	<i>t</i> -test, <i>p</i> = .920 AUC = .502										
OUT_I	260.88 \$ 14.38	255.74 \$ 18.72	39.74 [7.48]	40.71 \$ 8.49	61.66 \$ 6.62	60.04 \$ 7.05	103.59 \$ 10.43	100.76 \$ 13.11	222.63 \$ 84.18	215.07 \$ 74.01										
	<i>t</i> -test, <i>p</i> = .230 AUC = .591	<i>t</i> -test, <i>p</i> = .230 AUC = .591	<i>M-W</i> test, <i>p</i> = .530 AUC = .532	<i>M-W</i> test, <i>p</i> = .530 AUC = .532	<i>t</i> -test, <i>p</i> = .361 AUC = .549	<i>t</i> -test, <i>p</i> = .361 AUC = .549	<i>t</i> -test, <i>p</i> = .350 AUC = .540	<i>t</i> -test, <i>p</i> = .350 AUC = .540	<i>t</i> -test, <i>p</i> = .710 AUC = .531	<i>t</i> -test, <i>p</i> = .710 AUC = .531										

Nota : Va lores de grosor expresados como valores medios \$ desviación estándar (\$ DE) para variables distribuidas normalmente y como mediana y cuartiles (mediana [cuartil]) para variables no distribuidas normalmente.

Abreviaturas: *t*-test = Test de Student; *M-W* test = test Mann—Whitney; AUC = Área bajo la curva; IN: interno; OUT: externo; I: inferior; S: superior; N: nasal; T: temporal; CFNR: capa de fibras nerviosas de la retina; CCG+: capa de células ganglionares; CCG++: región entre la membrana limitante interna y los límites de la capa nuclear interna.

Nuestros resultados no muestran ninguna diferencia significativa ($p \geq 0,66$) en ninguna región de la coroides. En la CFNR, solo se encontró diferencia estadísticamente significativa en la región IN_I ($p = 0,01$). En la retina completa y en las capas CCG+ y CCG++ se encontraron diferencias significativas (controles vs FM) en las 4 regiones que definen el anillo interno: IN_T, IN_S, IN_N e IN_I.

Clasificación automática

Como entradas al clasificador automático, testamos las 4 variables con mayor capacidad discriminante, evaluadas mediante el parámetro AUC: IN_I_RETINA (AUC = 0,72), IN_I_CCG++ (AUC = 0,72), IN_I_CCG+ (AUC = 0,70), e IN_T_CCG+ (AUC = 0,71).

La Figura 12 muestra la curva ROC para estas 4 variables. Dado que los valores AUC de las cuatro son similares, este criterio no es decisivo para seleccionar la característica de entrada del vector del clasificador. Adicionalmente, se verifica una fuerte correlación entre estas 4 variables ($r > 0,80$; $p < 0,001$) (Tabla 10), lo que implica que contienen datos redundantes; un buen vector de características debe contener variables no correlacionadas entre sí.

Tabla 10. Coeficiente de correlación de Pearson entre las variables con máxima AUC.

	IN_I_RETINA	IN_I_CCG++	IN_I_CCG+	IN_T_CCG+
IN_I_RETINA	1	0,86	0,80	0,8
IN_I_CCG++	-	1	0,87	0,86
IN_I_CCG+	-	-	1	0,9
IN_T_CCG+	-	-	-	1

Nota. En todos los casos $p < 0,001$.

Abreviaturas: CCG+: capa de células ganglionares; GCL++: región entre la membrana limitante interna y los límites de la capa nuclear interna; IN-I: sector parafoveal inferior; IN-T: sector parafoveal interno-temporal.

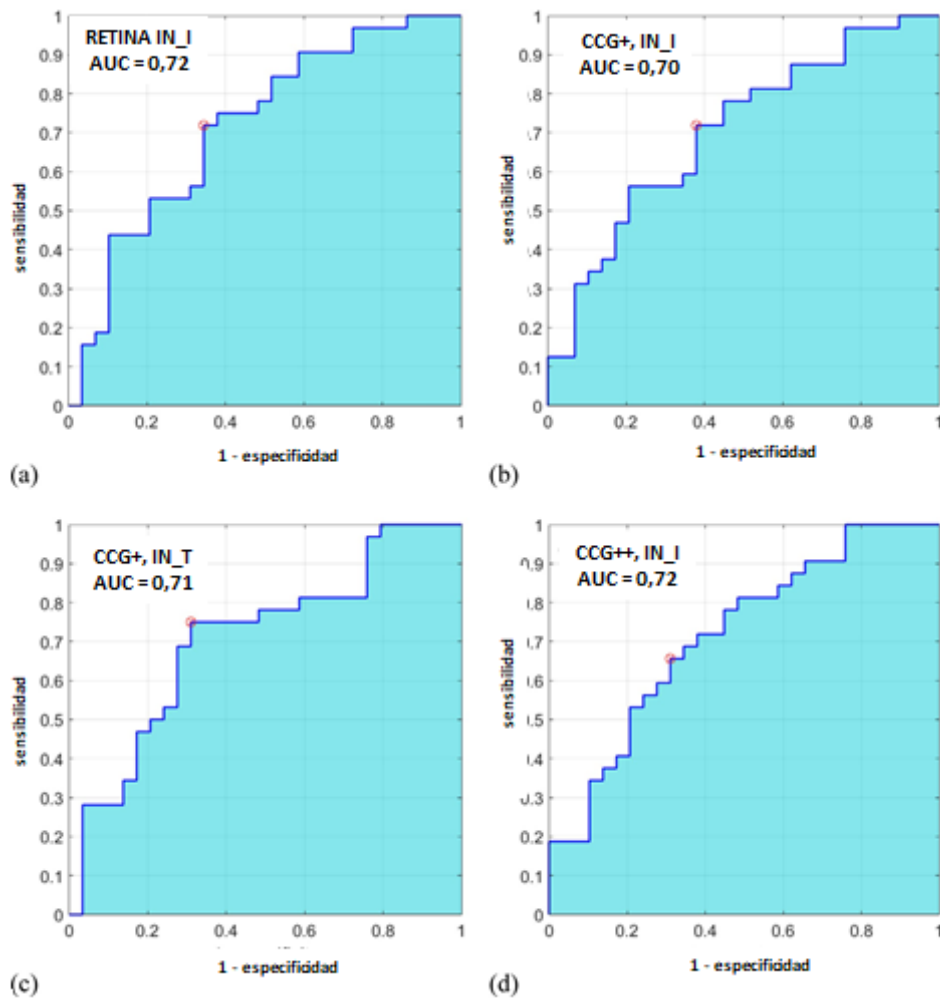


Figura 12. Curvas ROC de las 4 variables de OCT con mayor capacidad discriminante (sujetos control vs. pacientes con FM). Abreviaturas: AUC: área bajo la curva; CCG+: capa de células ganglionares; GCL++: región entre la membrana limitante interna y los límites de la capa nuclear interna; IN_I: sector interno inferior; IN_T: sector interno temporal.

Relief (Kira & Rendell, 1992) es un algoritmo de selección de características multivariable que determina la importancia de las características de acuerdo con su capacidad para identificar instancias cercanas entre sí. Este algoritmo proporciona un valor de peso (weight, W) en el rango $(-1, +1)$ a cada variable, donde un valor de ponderación más alto indica una capacidad discriminante más fuerte. Utilizando la función de relieve de Matlab (MathWorks, Natick, MA, EE. UU.), los pesos de las cuatro variables son $WIN_I_RETINA = 0,0131$, $WIN_I_CCG++ = 0,0128$, $WIN_I_CCG+ = 0,0065$ y $WIN_T_CCG+ = 0,0065$.

Según todos los resultados anteriores, se seleccionaron IN_I en CCG++ e IN_I en la retina completa como entradas para el clasificador.

El clasificador de árboles RUSBoosted se implementó en Matlab® Classification Learner con los siguientes parámetros modelo: número máximo de divisiones = 20, número de aprendizajes = 30 y tasa de aprendizaje = 0,1. Los resultados de la clasificación mediante este sistema en nuestra base de datos se muestran en la Tabla 11, logrando precisión = 0,82, sensibilidad = 0,86, especificidad = 0,78 y AUC = 0,82.

Tabla 11. Matriz de confusión.

	FM actual	Control actual
FM prevista	VP = 25	FP = 7
Control previsto	FN = 4	VN = 25

Abreviaturas: FM: fibromialgia; VP: verdaderos positivos; FP: falsos positivos; FN: falsos negativos; VN: verdaderos negativos.

7.3 Disfunción visual progresiva y neurodegeneración retiniana en pacientes afectos de fibromialgia.

Este estudio longitudinal analizó 80 ojos de 80 pacientes y 38 ojos de 38 sujetos control. No hubo diferencias significativas en edad, sexo o presión intraocular entre los grupos ni al inicio ni tras el seguimiento de 5 años. La duración media de la enfermedad a los 5 años fue de $12,84 \pm 3,95$ años. La distribución del fenotipo de la FM fue la siguiente: FM biológica: 18 pacientes (22,50%); FM depresiva: 22 pacientes (27,5%); FM atípica: 40 pacientes (50%). La puntuación media del FIQ al inicio del estudio fue de $61,05 \pm 19,57$ y de $64,85 \pm 19,39$ a los 5 años de seguimiento ($p = 0,458$). La puntuación media del EQ-5D fue de $44,38 \pm 18,63$ al inicio del estudio y de $39,78 \pm 16,48$ a los 5 años de seguimiento ($p = 0,03$). Todas las variables demográficas y su significación se incluyen en la Tabla 12.

Tabla 12. Datos demográficos de pacientes con fibromialgia y controles incluidos en el estudio al inicio y tras 5 años de seguimiento.

Variable	FM	Controles	p
EDAD			
Basal	51.98 ± 8.08	49.50 ± 9.75	0.151
Tras 5 años	56.51 ± 8.13	54.35 ± 6.92	0.223
SEXO H/M %			
Basal	4.9 / 95.1	16.7 / 83.3	0.255
Tras 5 años	5.1 / 94.9	13.9 / 77.8	0.330
PIO			
Basal	13.22 ± 2.33	13.95 ± 3.56	0.399
Tras 5 años	13.88 ± 3.08	14.02 ± 2.97	0.219
EDAD AL DIAGNÓSTICO			
	43.44 ± 8.35		
FENOTIPO FM			
Atípico	18		
Depresivo	22		
Blológico	40		
Basal	7.80 ± 4.60		
Tras 5 años	12.84 ± 3.95		
EQ-5D			
Basal	44.38 ± 18.63		0.030
Tras 5 años	39.78 ± 16.48		
FIQ			
Basal	61.05 ± 19.57		0.458
Tras 5 años	64.85 ± 19.39		

Abreviaturas: FM: fibromialgia; H: hombre; M: mujeres; PIO: presión intraocular; EQ-5D: EuroQol-5 dimensiones; FIQ: cuestionario de impacto de la fibromialgia.

Los números en negrita indican significación estadística.

A los 5 años de seguimiento, los pacientes con FM presentaron resultados de función visual significativamente peores que al inicio, afectando al CSV, a la mayoría de las variables de evaluación de la visión del color y al campo visual (Tabla 13). La mejor agudeza visual corregida (BCVA) (con contraste del 100% y del 2,5%) no cambió significativamente con el tiempo. Los controles sanos no presentaron cambios significativos a lo largo del tiempo (Tabla 13) en ninguna de las variables de la función visual.

Comparando los cambios a 5 años entre pacientes y sujetos control se apreció un empeoramiento en la BCVA con bajo contraste ($p = 0,024$) y en la discriminación de color (índice C de Lanthony, $p = 0,007$) en pacientes versus controles (Tabla 13).

Tabla 13. Parámetros de función visual en pacientes con fibromialgia y en controles, basal y a los 5 años de seguimiento.

	FIBROMIALGIA				CONTROLES				P
	BASAL	5 AÑOS	CAMBIO	P*	BASAL	5 AÑOS	CAMBIO	P*	
AGUDEZA VISUAL (AV)									
AV 100	0.04 ± 0.18	0.01 ± 0.17	-0.03 ± 0.22	0.448	0.05 ± 0.07	0.06 ± 0.12	0.01 ± 0.11	0.039	0.029
AV 2.50	0.30 ± 0.13	0.34 ± 0.19	0.03 ± 0.18	0.258	0.39 ± 0.11	0.35 ± 0.14	-0.04 ± 0.08	0.109	0.024
SENSIBILIDAD AL CONTRASTE									
Pelli-Robson	1.87 ± 0.11	1.75 ± 0.17	-0.12 ± 0.17	< 0.001	1.95 ± 0.01	1.74 ± 0.17	-0.25 ± 0.08	0.102	0.169
VISIÓN DEL COLOR									
Farnsworth ACCCI	0.96 ± 0.16	1.05 ± 0.12	0.06 ± 0.16	0.001	0.95 ± 0.01	0.96 ± 0.03	0.01 ± 0.01	0.180	0.184
Farnsworth índice C	1.03 ± 0.10	1.20 ± 0.32	0.17 ± 0.34	< 0.001	1.00 ± 0.01	1.03 ± 0.06	0.03 ± 0.01	1.000	0.215
Farnsworth índice S	1.51 ± 0.13	1.68 ± 0.42	0.17 ± 0.44	< 0.001	1.48 ± 0.01	1.50 ± 0.03	0.02 ± 0.01	1.000	0.243
Farnsworth ángulo de confusión	62.68 ± 5.23	65.49 ± 6.62	-0.62 ± 14.73	0.002	61.50 ± 0.01	63.79 ± 4.46	2.13 ± 3.27	0.128	0.147
Lanthony ACCCI	1.01 ± 0.20	1.16 ± 0.29	0.12 ± 0.27	0.001	1.29 ± 0.21	1.15 ± 0.35	-0.09 ± 0.78	1.000	0.303
Lanthony índice C	1.32 ± 0.39	1.60 ± 0.51	0.25 ± 0.55	< 0.001	1.65 ± 0.13	1.39 ± 0.37	-0.57 ± 0.15	0.109	0.007
Lanthony índice S	1.70 ± 0.39	1.80 ± 0.43	0.08 ± 0.53	0.085	1.76 ± 0.33	1.74 ± 0.40	-0.02 ± 0.33	0.285	0.191
Lanthony ángulo de confusión	65.93 ± 9.94	65.02 ± 11.26	-0.62 ± 14.73	0.764	65.43 ± 2.96	61.58 ± 3.61	-5.13 ± 3.27	0.109	0.147

Abreviaturas: AV: agudeza visual; ACCCI: índice de confusión de color corregido por edad.

P* indica la comparación entre los datos iniciales y los de tras 5 años en cada grupo utilizando la prueba de Wilcoxon (datos pareados). El cambio se calculó para cada variable en cada paciente. P indica comparación entre los cambios observados en

pacientes y controles, calculados mediante la prueba U de Mann-Whitney. En las variables de visión del color, los índices más cercanos a 1 indican valores normales y los índices > 1 indican una desviación de la visión del color normal. Para el ángulo de confusión, cuanto mayor sea el número, mayor será la alteración del eje de color. Los números en negrita indican significancia según la corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples.

Se observó una reducción significativa del grosor de la CCG macular en los pacientes después de 5 años, afectando a la fovea ($p < 0,001$), cuadrante superior nasal ($p = 0,002$), sector temporal superior ($p = 0,001$) y sector temporal inferior ($p = 0,001$). Además, el espesor promedio entre la CCG y la capa plexiforme interna (CPI) y el espesor mínimo de la CCG a la CPI también disminuyeron ($p = 0,001$ para ambos parámetros) (Tabla 14). Los controles sanos no presentaron cambios significativos en el espesor de la CCG macular a lo largo del tiempo (Tabla 14).

Tabla 14. Parámetros estructurales de la retina en pacientes con fibromialgia y en controles sanos, al inicio y a los 5 años de seguimiento.

	FIBROMIALGIA				CONTROLES				P cambio en FM vs. cambio en controles [□]
	Basal	5 años	Cambio	P*	Basal	5 años	Cambio	P*	
CCG Macular									
Círrus (µm)									
Fovea	257.10 ± 7.85	250.08 ± 10.39	-7.12 ± 9.31	< 0.001	253.60 ± 6.35	247.75 ± 7.51	-2.32 ± 3.00	0.285	0.185
Superior	80.57 ± 12.78	77.86 ± 15.96	-3.20 ± 14.01	0.018	84.560 ± 6.52	86.69 ± 7.95	0.00 ± 8.60	0.888	0.778
Nasal Superior	82.30 ± 13.17	80.03 ± 13.71	-2.78 ± 13.21	0.002	84.56 ± 4.85	86.85 ± 7.57	-0.75 ± 9.31	0.575	0.617
Nasal Inferior	79.68 ± 11.91	77.06 ± 14.95	-3.04 ± 12.64	0.006	79.46 ± 9.30	85.46 ± 8.20	4.66 ± 4.83	0.011	< 0.001
Inferior	77.32 ± 14.33	75.82 ± 14.83	-2.38 ± 11.79	0.052	84.67 ± 7.28	85.62 ± 9.50	-0.25 ± 9.31	0.803	0.595
Temporal Inferior	79.08 ± 12.58	76.14 ± 15.37	-3.65 ± 15.39	0.001	80.25 ± 4.11	82.38 ± 8.08	3.33 ± 6.42	0.285	0.162
Temporal Superior	77.53 ± 11.30	74.55 ± 15.42	-3.69 ± 13.39	0.001	80.75 ± 5.06	81.54 ± 8.67	2.66 ± 5.68	0.593	0.235
Media CCG-CPI	79.03 ± 12.41	77.01 ± 13.60	-3.05 ± 12.13	0.001	87.18 ± 8.03	84.85 ± 8.08	-1.40 ± 7.87	0.383	0.304
Mínimo CCG-CPI	74.24 ± 17.08	72.38 ± 16.94	-3.41 ± 13.27	0.001	78.25 ± 2.63	80.38 ± 8.61	5.66 ± 3.05	0.109	0.010

Todas las medidas están expresadas en micras. P* indica la comparación entre los datos iniciales y los de 5 años en cada grupo utilizando la prueba de Wilcoxon (datos pareados). El cambio se calculó para cada variable en cada paciente. P indica comparación entre los cambios observados en pacientes y controles, calculados mediante la prueba U de Mann-Whitney. Los números en negrita indican significación según la corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples ($p = 0,005$).

Abreviaturas: FM: fibromialgia; CCG: capa de células ganglionares; CPI: capa plexiforme interna.

Tras 5 años, el cambio en el sector nasal inferior de la CCG fue mayor en los pacientes que en los sujetos control ($p < 0,001$). La CPI superior, inferior y promedio y el CCG-CPI mínimo también disminuyeron en los pacientes con el tiempo, pero no alcanzaron el nivel de significación de Bonferroni.

Cambios según el fenotipo de fibromialgia

Los pacientes se clasificaron en tres grupos diferentes según el fenotipo de FM (Subgrupo 1: atípico; Subgrupo 2: depresivo; Subgrupo 3: biológico) y las diferencias en el cambio tras 5 años entre los subgrupos se calcularon mediante la prueba ANOVA y el análisis post hoc. Solo se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los fenotipos en la prueba Pelli-Robson (ANOVA $p = 0,001$). El análisis post hoc reveló que el fenotipo atípico (subgrupo 1) presentó peor CSV a lo largo del tiempo que el fenotipo depresivo ($p = 0,015$) y que el fenotipo biológico ($p = 0,002$). Aunque las variables funcionales y estructurales presentaron diferencias estadísticas entre los subgrupos (al inicio y a los 5 años de seguimiento), los cambios a lo largo del tiempo en estas variables no fueron significativamente diferentes entre los fenotipos de FM.

Correlaciones

La correlación entre el cambio a los 5 años en las escalas de FM y los parámetros funcionales/estructurales se obtuvo mediante la prueba de Spearman Rho. Se observó una fuerte correlación inversa entre el cambio a 5 años en la puntuación del EQ-5D y los resultados del FIQ ($r = -0,700$, $p < 0,001$).

No se observaron correlaciones entre los cambios en las escalas de FM y los parámetros funcionales o estructurales. Sin embargo, se encontraron correlaciones significativas entre los cambios en las mediciones de CCG y los cambios en los parámetros funcionales: un mayor grosor en la CCG se correlacionó con ETDRS 100 ($r = -0,350$, $p = 0,002$), el índice de confusión de color corregido por edad de Farnsworth (AC-CCI) ($r = -0,310$, $p = 0,016$), índice C de Farnsworth ($r = -0,274$, $p = 0,026$) Índice S de Farnsworth ($r = -0,266$, $p = 0,032$), AC-CCI de Lanthony ($r = -0,386$, $p = 0,002$) y el

índice C de Lanthony ($r = -0,310$, $p = 0,010$). El AC-CCI y el índice C de Lanthony también se correlacionaron con el cambio en el espesor temporal de la CCG ($r = -0,284$, $p = 0,028$; $r = -0,262$, $p = 0,035$ respectivamente) y el espesor promedio de CCG-CPI ($r = -0,360$, $p = 0,005$; $r = -0,54$, $p = 0,004$, respectivamente). Los resultados se muestran en la Tabla 15.

Tabla 15. Asociaciones significativas halladas entre parámetros estructurales y parámetros de función visual en pacientes con FM.

Grosor CCG	Parámetros funcionales	R	P
Superior	AV ETDRS 100	-0.350	0.002
	Farnsworth AC-CCI	-0.310	0.016
	Farnsworth índice C	-0.274	0.026
	Farnsworth índice S	-0.266	0.032
	Lanthony AC-CCI	-0.386	0.002
	Lanthony índice C	-0.310	0.010
Temporal	Lanthony AC-CCI	-0.284	0.028
	Lanthony índice C	-0.262	0.035
Media CCG-CPI	Lanthony AC-CCI	-0.360	0.005
	Lanthony índice C	-0.354	0.004

Abreviaturas: FM, fibromialgia; CCG, capa de células ganglionares; CPI: capa plexiforme interna; AV: agudeza visual; AC-CCI: índice de confusión de color corregido por edad.

Cuando se calcularon las correlaciones en función del fenotipo de FM, el fenotipo atípico (subgrupo 1) presentó correlaciones importantes entre más variables que cualquiera de los otros subgrupos. Cambios en la puntuación del EQ-5D se asociaron con cambios en la puntuación FIQ ($r = -0,64$, $p = 0,006$) y cambios en el AC-CCI de Lanthony ($r = 0,58$, $p = 0,028$) y el índice C ($r = 0,64$). , $p = 0,007$). Los cambios observados en la visión de los colores también presentaron una correlación significativa con la puntuación FIQ (índice C de Lanthony: $r = -0,59$, $p = 0,012$; índice S de Lanthony: $r = -0,53$, $p = 0,029$).

Los cambios en la puntuación del EQ-5D durante el período de 5 años estuvieron fuertemente correlacionados con los cambios en los resultados del FIQ en los tres fenotipos de FM; sin embargo, el fenotipo depresivo presentó la correlación más fuerte ($r = -0,84$, $p < 0,001$) (Tabla 16).

Tabla 16. Asociaciones significativas encontradas en los diferentes fenotipos de fibromialgia.

Fenotipo de FM	Variables asociadas	R	P
Atípico	Eq5D - FIQ	-0.64	0.006
	Eq5D - Lanthony AC-CCI	0.58	0.028
	Eq5D - Lanthony índice C	0.64	0.007
	FIQ - Lanthony índice C	-0.59	0.012
	FIQ - Lanthony índice S	-0.53	0.029
Depresivo	Eq5D - FIQ	-0.84	< 0.001
	AV 100 - CCG superior	-0.47	0.025
Biológico	Eq5D - FIQ	-0.80	< 0.001

Abreviaturas: FM: fibromialgia; AC-CCI: índice de confusión de color corregido por edad; AV: agudeza visual; CCG: capa de células ganglionares; R: coeficiente de correlación; EQ5D: escala EuroQol 5 dimensiones; FIQ: cuestionario de impacto de la fibromialgia.

8. DISCUSIÓN

Análisis de las capas retinianas en pacientes con fibromialgia mediante tomografía de coherencia óptica.

Se desarrolló un análisis de capas retinianas para verificar si el protocolo premium PPole para OCT Spectralis proporciona información objetiva sobre las capas internas de la retina en pacientes con FM y evaluar posibles cambios en la neuroretina de estos pacientes causados por la enfermedad. Otros dispositivos OCT disponibles, como Triton OCT (Topcon), permiten protocolos amplios con grandes áreas de exploración, pero en la actualidad, el protocolo PPole de Spectralis con sistema de posicionamiento anatómico (SPA) proporciona el análisis más completo y preciso. Actualmente existe escasez de material en la bibliografía sobre esta enfermedad y su relación con la retina, por lo que estamos utilizando una nueva herramienta de diagnóstico que podría suponer una contribución científica importante en este ámbito.

En este trabajo, se detectó un adelgazamiento significativo que afecta tanto a la CFNR como a la CCG en pacientes con FM en comparación con los sujetos control. En la CFNR, se observaron celdas de la cuadrícula afectadas en las áreas superior e inferior a lo largo del arco papilar. En cuanto a la CCG, se detectaron más celdas de la cuadrícula afectadas en la zona de análisis, especialmente alrededor de la zona macular y en la zona temporal. Las células ganglionares de la retina sufren cambios fisiológicos debido al envejecimiento, pero nuestros resultados que muestran el adelgazamiento de las células ganglionares en pacientes con FM son más significativos. En la CCG se encontró un mayor nivel de significación y una mayor área afectada (adelgazamiento de la CCG) en comparación con la CFNR, por lo que se postula que, en la FM, las alteraciones estructurales afectan a los núcleos de las células ganglionares antes y en mayor grado que al axón de la célula. Estos hallazgos son importantes ya que hasta el momento el diagnóstico de FM se ha realizado mediante pruebas subjetivas, no existiendo pruebas objetivas cuantificables. Además, el protocolo PPole puede determinar la ubicación exacta del haz papilomacular y, por tanto, proporcionar resultados más precisos. Esta área suele mostrar los primeros cambios patológicos en las enfermedades

neurodegenerativas, por lo que dicho protocolo podría ser una herramienta potencial para proporcionar nuevos biomarcadores en el diagnóstico precoz de FM.

La presentación de trastornos emocionales y afectivos en la FM se ha manifestado como depresión, ansiedad, personalidad límite, personalidad obsesivo-compulsiva y trastorno de estrés postraumático. Se ha sugerido que el estrés crónico puede provocar cambios en varias hormonas y neurotransmisores, lo que resulta en diversas manifestaciones de FM, como dolor y fatiga^{43,44}.

Clasificamos a nuestros pacientes en tres subgrupos distintos según la clasificación de Giesecke, y observamos que no existían diferencias significativas en la CFNR y la CCG entre subgrupos. Sin embargo, el fenotipo depresivo presentó los valores más adelgazados en las mediciones de CFNR y CCG en comparación con los sujetos sanos. Los mecanismos exactos que subyacen a los diferentes fenotipos de la enfermedad aún no se comprenden bien, pero nuestros resultados, que muestran una mayor neurodegeneración en el subtipo depresivo, podrían arrojar luz sobre las teorías fisiopatológicas actuales sobre esta enfermedad.

Se realizaron dos cuestionarios sobre calidad de vida relacionada con la salud. El cuestionario EuroQol 5D se correlacionó más fuertemente con el área temporal inferior de la CCG. Sin embargo, el cuestionario FIQ no se correlacionó con los datos estructurales de ninguna de las capas de la retina, a pesar de ser más específico en FM que el EuroQol 5D. Se piensa que, si bien el FIQ tiene capacidad para detectar cambios en la progresión de la enfermedad, los elementos funcionales del test están orientados hacia niveles altos de discapacidad, lo que posiblemente resulte en una evaluación falsa de estadios leves.

Dado que hasta la fecha no existe una causa fisiopatológica clara, la FM se ha determinado como un estado de dolor que se origina en el sistema nervioso central. Esta hipótesis se propuso después de observaciones de una mayor actividad neuronal durante la estimulación no dañina en regiones del cerebro involucradas en el procesamiento del dolor, y de moduladores endógenos disfuncionales del dolor en pacientes con FM^{45,46}. Siguiendo esta afirmación, creemos que las alteraciones en el sistema nervioso central de los pacientes con FM podrían verse reflejadas en las alteraciones observadas en la neurorretina de estos sujetos. Por lo tanto, posiblemente podría servir como una herramienta útil para monitorizar esta patología,

ya que en las enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central y en otras enfermedades neurodegenerativas se producen cambios neurorretinianos .

Además de los resultados actuales, un análisis de los plexos superficiales mediante angiografía por tomografía de coherencia óptica puede ser beneficioso para mostrar si el flujo vascular en la retina superficial se ve afectado por causa o por consecuencia, además de proporcionar un análisis de las capas retinianas más profundas y la coroides para un estudio más completo. Investigaciones anteriores de Ulusoy et al sugirieron una disminución en el espesor de la coroides en pacientes que padecen FM²⁷. Estos hallazgos en la retina vascular pueden relacionarse con otros estudios que confirman hipoperfusión en el sistema nervioso periférico y central^{31,47,48}.

En conclusión, el PPole en OCT es una prueba útil, segura, fácil y rápida para su uso en pacientes con FM. Dada la alta sensibilidad para medir la pérdida de fibras nerviosas y la capa de células ganglionares de este protocolo, puede ser ventajoso agregar la prueba PPole como parte del protocolo de evaluación de FM, para ayudar a cuantificar y monitorizar esta enfermedad de manera objetiva. Sería interesante realizar más estudios con un tamaño muestral mayor para corroborar nuestros hallazgos.

Diagnóstico objetivo de fibromialgia utilizando la evaluación neurorretiniana y la inteligencia artificial.

Como parte del proceso de identificación de biomarcadores objetivos, este estudio proporciona información sobre la afectación estructural que la fibromialgia provoca en las estructuras retinianas. Se midieron los espesores de la retina mediante un sistema OCT de última generación (SS-OCT) y los resultados se analizaron mediante algoritmos de inteligencia artificial para avanzar en la implementación de un sistema de ayuda al diagnóstico. Este estudio realiza una evaluación multidisciplinar de la fibromialgia, combinando biomedicina e ingeniería para realizar una prueba no invasiva (OCT) fácil, inocua y con la que detectar una patología sistémica de difícil diagnóstico.

Como se ha comentado previamente, la literatura sobre la degeneración de la retina en pacientes con FM es escasa. Las opiniones actuales sobre la etiología de la FM sugieren una participación de fenómenos centrales, con el sistema nervioso central desempeñando un papel principal⁴⁹. Sin embargo, no existen muchas hipótesis para explicar el adelgazamiento de la retina en la FM.

En nuestro estudio, al examinar 5 estructuras retinianas observamos que en todas ellas, y en la mayoría de regiones de la gráfica ETDRS, el valor medio del espesor en los sujetos control superaba al de los pacientes con FM, aunque en la capa CFNR (excepto Región IN_I) y en coroides no hubo diferencias significativas. En la retina completa y en las capas CCG+ y CCG++ encontramos una diferencia significativa entre los espesores en los sujetos de control y en los pacientes con FM; la región en la que el adelgazamiento se manifiesta de forma más consistente comprende las 4 regiones que definen el anillo interior: IN_T, IN_S, IN_N e IN_I.

Estos hallazgos sugieren la presencia de neurodegeneración como mecanismo fisiopatológico de la FM, como ya se demostró en García-Martin et al²¹. Esta degeneración parece afectar principalmente a las células ganglionares (de ahí la mayor afectación de la CCG) y sugiere que existe una pérdida axonal a nivel del SNC que provoca una degeneración anterógrada con adelgazamiento o pérdida de los axones

de las células ganglionares hasta presentar adelgazamiento de esta capa en la zona parafoveal (donde se concentran las células parvocelulares).

En la retina se entremezclan dos tipos de células ganglionares: las células ganglionares magnocelulares (grandes, que transportan información sobre el movimiento, la ubicación y la percepción de la profundidad) y las células ganglionares parvocelulares (más pequeñas, que transmiten información sobre el color, la forma y la textura) y se concentran en su mayoría en la región foveal. Aunque ambos tipos de vías llegan al tálamo, transportan información diferente. En el tálamo inervan las diferentes capas del núcleo geniculado lateral de esa estructura, haciéndolo en orden pero por separado. En el núcleo geniculado del tálamo, donde se concentran las fibras de la vía visual, hay dos tipos de capas que reciben las vías visuales, una que recibe únicamente axones de células ganglionares M (capas magnocelulares) y otra que recibe células P (capas parvocelulares). Parece que la zona formada por las capas parvocelulares es la más afectada en la FM y, por tanto, una reducción en su número provoca una degeneración anterógrada, dando como resultado que sea la zona parafoveal la que presente adelgazamiento.

Aunque los estudios de Bambo et al²⁶ y Wolfe et al⁵⁰, sugirieron alteraciones en la perfusión ocular en pacientes con FM, en nuestro estudio no encontramos diferencias en la capa coroidea entre sujetos control sanos y pacientes con FM. Como Bambo et al²⁶ utilizaron un nuevo dispositivo para detectar cambios colorimétricos en el área peripapilar sin emplear tecnología OCT, sus resultados no son comparables con nuestros hallazgos. Wolfe et al⁵⁰ utilizaron un sistema SD-OCT con mediciones manuales y no automáticas de la capa coroidea que dependían en gran medida del observador y su experiencia. Solo tomaron 7 mediciones manuales, mientras que en nuestro estudio utilizando SS-OCT tomamos 64 mediciones en una rejilla que cubre el nervio óptico y el polo posterior del globo ocular. El dispositivo obtiene estos registros automáticamente desde la región que abarca la membrana de Bruch hasta la interfaz corioideo-escleral. Por este motivo, los resultados de cualquier estudio realizado mediante SD-OCT son menos precisos, reproducibles y fiables que los realizados mediante SS-OCT, que sí incorpora un software capaz de medir automáticamente el espesor corioideo en un área amplia, tomando múltiples mediciones no influenciadas por el observador.

En comparación con SD-OCT, SS-OCT ofrece una mayor velocidad de adquisición (aproximadamente 100.000 A-scans/s frente a 40.000 en SD-OCT) ya que no requiere un espectroscopio para obtener diferentes longitudes de onda. SS-OCT emplea un láser de barrido con una longitud de onda de operación sintonizable y una longitud de onda centrada en 1050 nm (rango de barrido de aproximadamente 100 nm). Otra ventaja destacable de la SS-OCT es que su longitud de onda es superior a los 850 nm generalmente utilizados en la SD-OCT, lo que le confiere una mayor capacidad de penetración en el tejido retiniano. Por estos motivos, consideramos que los resultados de este estudio son más fiables en lo que respecta a la evaluación del espesor coroideo en pacientes con FM.

Según Desideri et al⁵¹, al analizar los espesores coroides se debe realizar la OCT a la misma hora del día, se debe obtener una serie de datos oftalmológicos relacionados con la coroides (longitud axial, entre otros) y se debe tomar nota si la medicación de los pacientes (p. ej., fármacos antihipertensivos) altera la perfusión coroidea. Estos datos se tuvieron en cuenta en nuestro estudio y todas las evaluaciones tanto de los sujetos control como de los pacientes con FM se realizaron entre las 10:00 y las 13:00 horas.

Para evaluar el comportamiento de un sistema de ayuda al diagnóstico se ha utilizado un clasificador automático, probando como entradas las variables de la Tabla 9 con mayor capacidad discriminante. Observamos que la mayor precisión se obtiene con dos variables de entrada (CCG++: IN_I y retina completa: IN_I).

En conclusión, la FM provoca un adelgazamiento progresivo de la CCG detectable mediante SS-OCT, que puede ser un marcador objetivo y no invasivo con el que detectar esta enfermedad.

Disfunción visual progresiva y neurodegeneración retiniana en pacientes afectos de fibromialgia.

Hasta donde tenemos conocimiento, este es el primer estudio longitudinal que evalúa cambios progresivos en los parámetros funcionales y retinianos en pacientes con FM. A los 5 años de seguimiento, los participantes del estudio presentaron tanto una pérdida progresiva de CSV como una deficiencia progresiva de la visión de los colores observable en las pruebas de Farnsworth y Lanthony. Estas pruebas de color distinguen entre sujetos con pérdida grave de visión de los colores y sujetos con deficiencias de colores más leves o visión de colores normal. Como la prueba de color de Lanthony está menos saturada que la prueba de Farnsworth, detecta deficiencias de color más leves. La visión del color proporciona información importante sobre la integridad de la vía visual anterior y la disfunción de la visión del color se ha asociado ampliamente con el adelgazamiento de la retina y la pérdida de células ganglionares cuando hay neurodegeneración^{52,53}, lo que sugiere que puede ocurrir un proceso degenerativo similar en la FM.

Cuando se comparó el cambio progresivo con sujetos sanos, los pacientes presentaron una mayor disminución del CSV y de la discriminación de colores; este último sólo se observó con la prueba de color de Lanthony.

También se encontró que el espesor de la CCG se redujo significativamente en pacientes después de 5 años, especialmente en los sectores nasal superior y temporal. El cambio progresivo fue mayor en los pacientes que en los controles, afectando al sector nasal inferior del área macular.

La literatura sobre la degeneración de la retina en pacientes con FM es extremadamente escasa y no pudimos encontrar ningún estudio publicado sobre la pérdida axonal en la FM aparte de nuestros resultados transversales anteriores, que mostraron pérdida de CFNR en el área peripapilar y una tendencia hacia la pérdida de CCG en la zona macular²¹.

Como hemos comentado previamente, las teorías actuales sobre la etiología de la FM sugieren la participación de fenómenos centrales pero pese a ello, no existen muchas hipótesis para explicar el adelgazamiento de la retina en la FM. Nuestros hallazgos sugieren que la neurodegeneración está causando el agotamiento observado

de la CFNR y contribuyendo a la patología de la FM. Sin embargo, según los estudios de Bambó et al²⁶ y Ulusoy et al²⁷, el adelgazamiento progresivo de la retina también podría deberse a una alteración de la perfusión ocular en estos pacientes. Dado que la coroides irriga únicamente las capas retinianas externas, se necesitan más estudios sobre el flujo sanguíneo retiniano en estos pacientes para analizar si existe una reducción en la irrigación de las capas retinianas internas y establecer una posible correlación entre el adelgazamiento de la CCG y los cambios en la vascularización retiniana.

Un hallazgo importante en nuestro estudio se refiere a los resultados observados por fenotipo de la enfermedad. No hubo diferencias en el cambio de 5 años en la puntuación EQ-5D entre los tres fenotipos de FM (lo que significa que ningún fenotipo empeoró más que los demás durante el período de 5 años) y no hubo diferencias en la pérdida de CCG. Sin embargo, el fenotipo atípico presentó peor CSV que los otros dos a lo largo del tiempo. Además, el fenotipo atípico presentó un mayor número de variables correlacionadas. La asociación entre las puntuaciones EQ-5D/FIQ y los índices de la prueba de color de Lanthony en el fenotipo atípico fue más fuerte que la observada (entre puntuaciones funcionales y parámetros oftalmológicos) en enfermedades puramente neurodegenerativas, como el Parkinson⁵⁴, y no se observó en los pacientes depresivos ni subtipos biológicos. También cabe mencionar que aunque se observaron correlaciones entre los parámetros de la función visual y la FM/función general, no se encontró asociación entre este último y los cambios estructurales. Esto puede sugerir que el mecanismo a través del cual la FM afecta la función visual no está relacionado con el mecanismo que vincula la FM con la degeneración de la CCG, y que en estos pacientes puede haber pérdida visual no orgánica.

Actualmente no existen pruebas definitivas específicas en las que basar el diagnóstico de FM o las opciones de tratamiento, o con las que comprender la fisiopatología de este proceso. Encontrar biomarcadores en estos pacientes es de gran importancia. Se han observado sustancias como autotaxina, factor neurotrófico derivado del cerebro y otros factores proinflamatorios (como TNF- α , IL-6 e IL-10) en el líquido cefalorraquídeo y en el plasma y/o suero de pacientes con FM⁵⁵⁻⁵⁹ y algunas investigaciones publicadas utilizan estos marcadores para monitorear diferentes

terapias³⁰. Nuestros hallazgos podrían ofrecer nuevas oportunidades no solo para mejorar el diagnóstico de FM, sino también para monitorizar a estos sujetos mediante el uso de mediciones de CCG y parámetros de función visual como un posible biomarcador para la progresión de la enfermedad y ser de ayuda adicional en nuevos estudios de fisiopatología. Sin embargo, dado que hay muy pocos estudios sobre este tema, sugerimos que nuestros resultados se tomen con precaución: nuestros pacientes presentaron una tasa de disminución de la CCG más alta que los controles, pero no se correlacionó con las puntuaciones de la función FM. Por lo tanto, primero se deben descartar otras causas como causantes del deterioro de la CCG, como el estilo de vida sedentario o niveles más bajos de esfuerzo mental. Aunque la fisiopatología de la FM aún no se comprende completamente, estudios recientes sugieren una etiología orgánica de esta enfermedad. Por lo tanto, creemos que la medición de la CCG merece un estudio más detenido en futuras investigaciones sobre biomarcadores de FM.

En este trabajo no detectamos ninguna correlación significativa entre las puntuaciones de gravedad de la enfermedad y los cambios en las mediciones de la CCG obtenidas mediante HD Cirrus OCT, ni en los parámetros funcionales. Sin embargo, detectamos correlaciones significativas entre el adelgazamiento de la CCG y los cambios en los parámetros de visión del color. Este resultado se ha observado ampliamente en enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Parkinson⁵⁴, lo que sugiere que las alteraciones en la visión de los colores podrían indicar cambios en las neuronas de la retina cuando hay neurodegeneración. Este también parece ser el caso en la FM, y creemos que monitorizar los cambios en la visión del color podría proporcionar un dato adicional para evaluar la pérdida de células ganglionares en la retina de los pacientes con FM. Además, la disfunción del color se correlacionó con un empeoramiento de la enfermedad en el fenotipo atípico. Esto sugiere que los cambios en la visión del color podrían ser un biomarcador potencial para la progresión de la enfermedad en pacientes con fenotipo atípico.

Por otro lado, en el grupo control se observó un ligero aumento en el espesor del GCL que afectaba al sector nasal inferior. Se evaluaron cuidadosamente las diferencias entre pacientes y controles, se verificaron los datos relativos a los controles y no se encontró ningún dato extremo que afectara el espesor promedio en cada sector. Asimismo, no se encontraron artefactos ni sesgos de ningún tipo que afectaran estas

mediciones. Los cambios progresivos que afectaron a este sector en los sujetos de control no alcanzaron un nivel significativo, mientras que la comparación entre pacientes con FM y controles mostró una diferencia altamente significativa. Se encontró pérdida de la CCG dentro del grupo de pacientes con FM. Sugerimos que los datos que comparan las mediciones de los pacientes con el grupo de control se analicen con precaución.

Finalmente, no pudimos encontrar ningún estudio publicado previamente sobre cambios en la función visual o retiniana y FM aparte de nuestro propio trabajo, lo que significa que nuestros hallazgos no pueden ser respaldados por los de investigadores externos. No estamos seguros de por qué no hay literatura sobre esta área. Una posible razón podría ser la falta de resultados afirmativos, lo cual es altamente contraproducente para este tipo de investigaciones —no sólo en relación con nuestro grupo sino también para el campo en general— ya que se necesitan datos que respalden (o contradigan) nuevos hallazgos.

En conclusión, nuestro estudio sugiere que la FM causa un adelgazamiento progresivo de la CCG (observable mediante SD-OCT) y una disfunción visual progresiva en estos pacientes. Dado que este es el primer estudio longitudinal sobre cambios visuales y estructurales progresivos en la FM, creemos que se necesitan más estudios realizados por grupos de investigación independientes para corroborar nuestros hallazgos. También serían de gran utilidad más estudios con tamaños muestrales mayores, especialmente para evaluar la efectividad del tratamiento y estudiar la fisiopatología de esta enfermedad.

9. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

A continuación, se enumeran las principales limitaciones observadas en los estudios que componen la presente tesis doctoral:

- 1) En el proyecto 1 y en el 3, la mayoría de los pacientes reclutados son mujeres debido a la mayor prevalencia de la enfermedad en ellas respecto a los hombres. En el proyecto 2 sólo se incluyeron mujeres. No es el único caso en el que esto ocurre^{60,61,62} y nos permite tener una mayor homogeneidad en la muestra pero futuros estudios deberían incluir más hombres con esta patología para aumentar la validez externa.
- 2) El tamaño muestral de estos trabajos no es demasiado grande. Un mayor tamaño muestral podría haber detectado mayores significaciones estadísticas y habría dotado a los estudios de mayor validez externa. Estudios con mayores tamaños muestrales serían interesantes para dar el respaldo a nuestras conclusiones.
- 3) Se tratan de estudios monocéntricos y todos los sujetos fueron blancos caucásicos, por lo que sería deseable disponer de bases de datos de pacientes y sujetos de diferentes centros y validar nuestros resultados en otras poblaciones con diferentes características raciales, genéticas y geográficas.
- 4) No se han tenido en cuenta factores ambientales, alteraciones nutricionales y hábitos de vida sedentarios que pudiesen influir en la pérdida axonal tal y como está descrito en algunos trabajos (por ejemplo el tabaquismo⁶³).
- 5) Podrían darse pequeñas pérdidas o alteraciones de datos en los espesores de las capas de la retina en la OCT, debido a pequeños artefactos o errores de segmentación casi inapreciables al observar la imagen en face y los scans. Tal y como aparece descrito en la metodología, se excluyeron las imágenes con artefactos o de baja calidad en el análisis.
- 6) En el proyecto 3 no se explica análisis por regresión logística ya que el tamaño muestral era pequeño y no se observaron resultados relevantes con dicho análisis.

7) El proyecto 3 es el primer estudio longitudinal que evalúa los cambios progresivos en parámetros estructurales y funcionales retinianos en sujetos con FM. De esta manera, no contamos con resultados previos de otros grupos de investigación que puedan respaldar estos datos. Una de las razones de la ausencia de trabajos podría ser la falta de resultados positivos, hecho que sería contraproducente ya que todos los resultados son necesarios para apoyar o contradecir los nuevos hallazgos.

10. CONCLUSIONES

- I) Los pacientes con fibromialgia presentan una reducción en el espesor de la capa de células ganglionares y de la capa de fibras nerviosas de la retina en el área macular.
- II) Esta degeneración se correlaciona directamente con la gravedad de la enfermedad y con la reducción de la calidad de vida en estos pacientes.
- III) Los pacientes con fibromialgia presentan peor agudeza visual con bajo contraste en comparación con los sujetos sanos. Los pacientes con fibromialgia muestran alteraciones en la visión del color con respecto a los sujetos sanos. Estas alteraciones de la visión cromática se correlacionan con el adelgazamiento de la capa de células ganglionares que afecta a diferentes sectores, pero no se observan correlaciones con la gravedad de la enfermedad.
- IV) No se observan diferencias significativas en los espesores de la coroides de pacientes con fibromialgia respecto a controles sanos.
- V) No se objetivan diferencias significativas en el espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina y de la capa de células ganglionares entre distintos subgrupos de fibromialgia. El fenotipo atípico presenta mayor disminución de la sensibilidad al contraste en comparación con los otros fenotipos de fibromialgia.
- VI) El protocolo Posterior Pole para tomografía de coherencia óptica es una herramienta rápida y no invasiva que podría ayudar a diagnosticar y monitorizar la neurodegeneración en pacientes con fibromialgia y presenta mayor sensibilidad que otros protocolos para detectar cambios en estos pacientes.
- VII) La evaluación del espesor neuro-retiniano mediante tomografía de coherencia óptica de fuente de barrido y la aplicación de herramientas de inteligencia artificial constituyen un potencial biomarcador objetivo para el diagnóstico objetivo de la fibromialgia.
- VIII) En comparación con los controles, los pacientes con fibromialgia presentan disminución del espesor de la capa de células ganglionares tras 5 años de seguimiento.

11. APORTACIONES DEL DOCTORANDO

Los proyectos de la presente tesis doctoral aportan hallazgos relevantes que podrían ayudar a mejorar el conocimiento de la fisiopatología de la FM, así como a su diagnóstico y seguimiento, mediante una prueba de imagen rápida, inocua, reproducible y accesible, como es la OCT.

El diagnóstico y seguimiento de esta patología se ha basado tradicionalmente en criterios clínicos con escalas de valoración. La ausencia de pruebas de imagen o de laboratorio para confirmar su diagnóstico hace que el retraso diagnóstico sea habitual, confundiéndolo en muchas ocasiones con otras patologías.

El estudio de la estructura de la retina mediante OCT es un procedimiento inocuo, no invasivo y sencillo, que permite realizar una evaluación precisa, reproducible, rápida y coste-efectiva del espesor de la retina, de la CNFR y de la CCG, lo que le permitiría postularse como biomarcador en enfermedades en las que se ha demostrado neurodegeneración.

La fisiopatología de la fibromialgia todavía no es bien conocida. La afectación de la capa de células ganglionares y de la capa de fibras nerviosas de la retina a nivel macular encontrada en nuestros trabajos, nos permite apoyar la cada vez más extendida hipótesis de que la fibromialgia se trata de una enfermedad con componente neurodegenerativo. La valoración de esos parámetros mediante OCT podría ayudar a establecer herramientas cuantificables que ayudasen a conocer mejor la génesis y el desarrollo de esta enfermedad. Estos datos podrían ayudar al diagnóstico, a la monitorización de la progresión, a identificar pacientes con peor pronóstico o con mayor riesgo de pérdida de calidad de vida y a valorar la efectividad de los tratamientos.

Nuestros hallazgos abren la puerta a futuros estudios en los que con un mayor tamaño muestral se evalúe cómo progresa esta afectación con el paso del tiempo y como varía en función de los distintos tratamientos.

Finalmente, estas investigaciones aportan un enfoque multidisciplinar de los pacientes con FM, basado en la colaboración entre psiquiatría y oftalmología, donde la evaluación neurooftalmológica jugaría un papel importante en el diagnóstico y seguimiento de esta enfermedad.

12. ANEXOS

Anexo I: Dictamen favorable del Comité Ético de Investigaciones Clínicas de Aragón (CEICA)



/CEIC Aragón (CEICA)

**Informe Dictamen Favorable
Proyecto Investigación Biomédica**

C.P. - C.I. PI12/0098

5 de septiembre de 2012

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

CERTIFICA

1º. Que el CEIC Aragón (CEICA) en su reunión del día 05/09/2012, Acta Nº CP15/2012 ha evaluado la propuesta del investigador referida al estudio:

Título: 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.

Investigador Principal: Elena García Martín. HU Miguel Servet

Versión Protocolo: julio/ 2012

Hoja de información al paciente y consentimiento informado

julio/2012

1º. Considera que

- El proyecto se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad de los Investigadores y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

2º. Por lo que este CEIC emite un **DICTAMEN FAVORABLE.**

Lo que firmo en Zaragoza, a 5 de septiembre de 2012

Fdo:



Dña. María González Hinjos
Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

COMPOSICIÓN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DE ARAGÓN

Dra. María González Hinjos, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón,

CERTIFICA

1º En la reunión celebrada el día 5 de septiembre de 2012, correspondiente al Acta nº CP15/2012, se cumplieron los requisitos establecidos en la legislación vigente -Real Decreto 223/2004 y Decreto 26/2003 del Gobierno de Aragón, modificado por el Decreto 292/2005- para que la decisión del citado CEIC sea válida.

2º El CEIC de Aragón, tanto en su composición, como en sus PNT, cumple con las normas de BPC.

3º La composición del CEIC de Aragón en la citada fecha, era la siguiente:

- **Presidente:** Carlos Aibar Remón; Médico. Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Profesional Sanitario experto en epidemiología clínica.
- **Vicepresidente:** Cesar Loris Pablo; Médico. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Miguel Servet. Representante de Comisión de Investigación.
- **Secretaria:** María González Hinjos; Farmacéutica.
- **Pilar Comet Cortés;** Enfermera. Unidad Mixta de Investigación. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa.
- **Ignacio Jiménez López;** Médico. Investigador del Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud.
- **Marina Heredia Ríos;** Representante de las Organizaciones de Consumidores y Usuarios.
- **Gabriel Hernández Delgado;** Médico. Servicio de Radiología. Hospital Universitario Miguel Servet. Representante de Comisión de Investigación.
- **Angela Idoipe Tomás;** Farmacéutica. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Miguel Servet. Farmacéutica de Hospital.
- **María Jesús Lallana Álvarez.** Farmacéutica de Atención Primaria de Zaragoza Sector III.
- **Jesús Magdalena Belío;** Médico. Centro de Salud de Azuara. Médico con labor asistencial y representante del Comité de Ética Asistencial del Área de Atención Primaria II y V.
- **Mariano Mateo Arrizabalaga;** Médico. Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa.
- **Elisa Moreu Carbonell;** Jurista. Profesora de la Facultad de Derecho, Universidad de Zaragoza.
- **Javier Perfecto Ejarque;** Médico. Centro de Salud Arrabal. Médico con labor asistencial.
- **Alexandra Prados Torres;** Médico. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud. Representante de Comisión de Investigación.
- **José Puzo Foncillas;** Médico. Servicio de Bioquímica. Hospital General San Jorge. Representante de Comisión de Investigación.
- **Diego Serrano Gómez;** Biólogo. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud.
- **Mónica Torrijos Tejada;** Médico. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud.

Para que conste donde proceda, y a petición del promotor,

Zaragoza, a 5 de septiembre de 2012



Firmado: María González Hinjos

Anexo II: Consentimientos informados

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.

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:

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 afectados 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.

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 III: Artículos que han sido publicados antes de la fecha de lectura de la tesis doctoral

CURRENT EYE RESEARCH
https://doi.org/10.1080/02713683.2021.1951301



Check for updates

Analysis of Retinal Layers in Fibromyalgia Patients with Premium Protocol in Optical Tomography Coherence and Quality of Life

B. Cordon , E. Orduna , E. Viladés , E. Garcia-Martin , J. Garcia-Campayo , M. Puebla-Guedea^d, V. Polo , J. M. Larrosa , L. E. Pablo , M. J. Vicente^{a,b}, and M. Satue 

^aMiguel Servet Ophthalmology Research and Innovative Group (GIMSO), Aragon Institute for Health Research (IIS Aragón), University of Zaragoza, Zaragoza, Spain; ^bOphthalmology Department, Miguel Servet University Hospital, Zaragoza, Spain; ^cPsychiatry Department, Miguel Servet University Hospital, Zaragoza, Spain; ^dAragon Institute for Health Research (IIS Aragón), University of Zaragoza, Zaragoza, Spain

ABSTRACT

Purpose: To evaluate the inner retinal layers in fibromyalgia (FM) patients compared to control subjects using posterior pole protocol (PPole) analysis in optical coherence tomography (OCT) and to correlate structural retinal changes with subjective quality of life.

Methods: Seventy-four eyes of healthy subjects and 55 eyes of those with FM were analyzed. All subjects underwent retinal evaluation using the PPole protocol for Spectralis OCT (Heidelberg Engineering) to obtain measurements of the retinal nerve fiber layer (RNFL) and the ganglion cell layer (GCL) in the macular area. The EuroQol (EQ-5D) questionnaire and Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ) were performed to analyze health-related quality of life. Additionally, the FM group was divided into three groups depending on the disease phenotype (atypical, depressive, and biological).

Results: Patients with FM presented with a reduction of the RNFL thickness compared to controls in 17/64 cells of the PPole area, and a reduction of the GCL thickness in 47/64 cells. Depressive FM phenotype showed the greatest number of cells with significant reduction compared with the control group in both RNFL and GCL layers. A correlation between temporal-inferior cells of the GCL and the EuroQol 5D questionnaire results was observed.

Conclusions: Patients with FM present with a reduction of the inner retinal layers in the macular area. This degeneration correlates with disease severity/reduced quality of life in these patients. The PPole protocol for OCT is a non-invasive and fast tool that might help clinicians diagnose and monitor neurodegeneration in FM patients.

ARTICLE HISTORY

Received 2 March 2021
Revised 15 June 2021
Accepted 18 June 2021

KEYWORDS

OCT; optical coherence tomography; retinal nerve fiber layer; ganglion cells; fibromyalgia; retinal layers

Introduction

Fibromyalgia (FM) is a disease characterized by chronic muscular pain of unknown origin, accompanied by feelings of fatigue and other symptoms without a well-defined underlying organic disease. Although neither the etiology nor the pathogenesis of fibromyalgia are completely understood, elements, such as central and autonomic nervous system dysfunction, alteration in neurotransmitters, hormonal factors, abnormal immune response, external factors and psychiatric disorders, all appear to have influence on the presentation and progression of the disease.¹



The mainstream opinion holds that women are more prone to fibromyalgia than men.² And while there is no cure for fibromyalgia, there are several medications aimed at reducing pain and fatigue, improving sleep and activity levels, promoting adaptation, and thus enhancing patient quality of life, as well as maintaining functionality, and increasing their ability to cope with the disease and improve psychological well-being. Consequently, FM patients frequently report limitations in activities of daily living, as well as mental impairment.^{3,4}

The fact that this disease affects the central nervous system, suggests that the visual system might be involved in these

patients. Symptoms like dry eye, double vision, sensitivity to light, eye pain, and blurred vision are commonly reported in fibromyalgia patients.

In recent years, retinal changes in FM patients were observed by optical coherence tomography (OCT). Garcia-Martin et al⁵ observed a significant decrease of the retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness in patients with FM. Nowadays, the retinal ganglion cell layer (GCL) has become the most sensitive biomarker in other neurodegenerative processes, such as multiple sclerosis, Parkinson's disease and Alzheimer's.⁶⁻⁹ Due to this, analysis of the outermost layers of the retina could be established as a diagnostic method for FM.

Research on FM and the visual system is very scarce, and there are currently very few studies where neurodegeneration in the retina of these patients was observed. The aim of the present study was to evaluate and obtain objective measurements of the RNFL and the GCL in the macular area of patients with FM using a new protocol for Spectralis OCT, and to analyze the possible association of structural changes with changes in quality of life caused by FM progression.

CONTACT B. Cordon  beatrizcordonc@gmail.com  Paseo Isabel La Catolica 1-3. Servicio de Oftalmología, Zaragoza50009, Spain

All subjects gave detailed consent to participate in this study, which was conducted in accordance with the guidelines determined by the Ethics Committee of the Miguel Servet Hospital and the principles of the Declaration of Helsinki.

© 2021 Taylor & Francis Group, LLC

Methods

Patients with FM were recruited from the primary care research group study population of FM patients in Zaragoza, Spain.

All procedures in this study adhered to the tenets of the Declaration of Helsinki; the experimental protocol was approved by the Ethics Committee of Miguel Servet Hospital (CEICA), and all participants provided written informed consent to participate in the study.

The protocol designed for this study included a study of the patient's medical history for the years since disease diagnosis, FM phenotype, and demographic data, completion of quality of life questionnaires, and a complete neuro-ophthalmologic evaluation including retinal evaluation using optical coherence tomography (OCT).

A total of 55 eyes from 55 FM patients and 74 eyes from 74 healthy individuals were selected for this study. We included patients with FM diagnosis based on the 1990 American College of Rheumatology criteria.¹⁰ Parameters such as type of fibromyalgia and questionnaire dates were recorded. The ophthalmologic evaluation included a best correction visual acuity test (BCVA), intraocular pressure measurement and funduscopy which was used to detect any ocular alterations such as macular or optic disc damage, and cataract of media opacity which could affect functional vision or captured OCT images. The exclusion criteria were: patients with (BCVA) lower than 0.4 (decimal, measured with Snellen chart) considering this cut off without concomitant ocular diseases (including history of glaucoma or retinal pathology) and systemic conditions (especially neurodegenerative processes) that could affect the visual system. Significant refractive errors (>5 diopters of spherical equivalent refraction or three diopters of astigmatism), intraocular pressure ≥ 21 mmHg, media opacifications. The healthy controls had no history and no evidence of ocular or neurologic disease of any nature; their best-corrected

visual acuity (BCVA) was >0.4. Each eye was considered independently and only one eye of each subject was randomly included unless only one of the eyes met the exclusion criteria.

A psychiatrist specializing in FM, who evaluated the patients and was blind to the ophthalmology assessment, recorded type of FM, disease duration, age at diagnosis and treatment. We classified FM patients into three different sub-groups based on the pressure-pain thresholds and psychologic factors described by Giesecke et al.¹¹ (Group 1, biological; Group 2, depressive; Group 3, atypical).

The subject questionnaire included two validated health-related quality of life questionnaires: EuroQol (EQ-5D) and Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ) to scale FM's impact of quality in daily life. Five dimensions were evaluated in EQ-5D: mobility, self-care, performance of usual activities, pain or discomfort, and anxiety or depression. The application of the coefficients to each profile allows the calculation of the "social rate", which ranges from value 1 (best possible state of health) to value 0 (state of death).¹² The Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ) measures 10 areas: physical impairment, feel good, work missed, doing work, pain, fatigue/tiredness, rested, stiffness, anxiety, and depression using ranges from 0 to 100. Higher scale scores indicate greater impact of the disease.¹³

The Posterior Pole protocol (PPole) of Spectralis OCT device (Heidelberg Engineering, Germany) was used for all subjects to obtain structural measurements of the retina. Macular thickness is measured using 61 lines ($30^\circ \times 25^\circ$ volume OCT scan) in the central area of 20° for each eye. Anatomic Positioning System (APS) uses a horizontal line between the axis of fovea to the entrance of Bruch's Membrane ensuring an accurate position of the macula for each individual based on his head tilt and eye cyclotorsion. (Figure 1)

This line marks the reference for 61 parallel explorations that form the area of the retina scan. Analysis shows a color thickness map for an 8×8 grid centered on the foveal

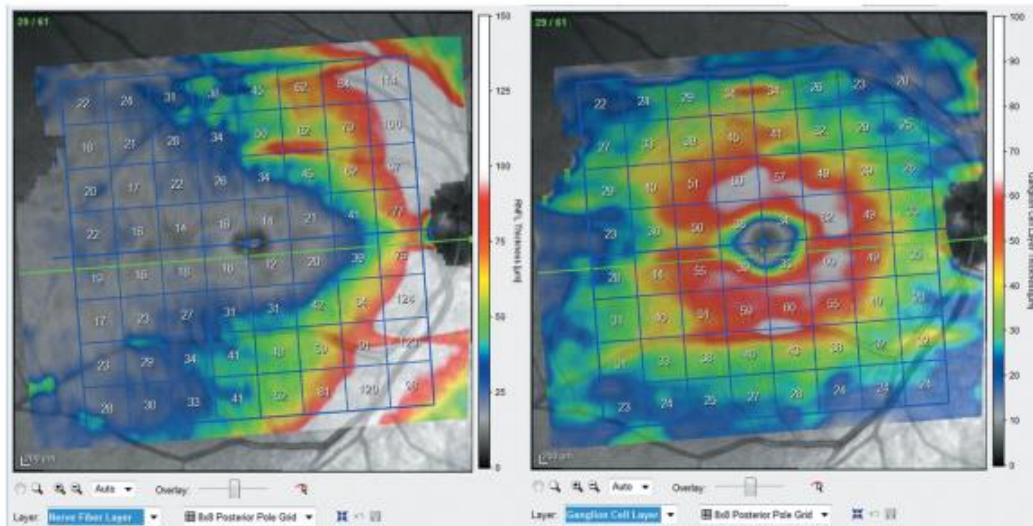


Figure 1. Image of Posterior pole protocol. Right image: Color thickness map of the 64 OCT scans measured, and the 8×8 analysis grid positioned in macula for RNFL; Left image: Color thickness map of the 64 OCT scans measured and the 8×8 analysis grid positioned in macula for GCL.

depression divided into small squares of $3^\circ \times 3^\circ$ areas, which correspond to a little less than a square millimeter of the retina, showing the average thickness of the retina for each small square. Cells are denominated by row and column starting from left to right and from inferior to top. Cell 1.1 is located in the inferior left corner, cell 1.8 is in the inferior right corner and so on. Cells on the left are in the temporal area of the retina and cells on the right are in the nasal area of the retina. The Spectralis OCT has an axial (in tissue) resolution of $3.9 \mu\text{m}$, and thickness value is obtained from the area average of each cell ($1 \times 1 \text{mm}$). Also, this protocol provides a color map scale with visual changes of $10\text{--}15 \mu\text{m}$ in color map scale, thus permitting improved detection of small tissue thickness losses to visual inspection of the retinal thickness map. In this study, we evaluated the RNFL and the GCL corresponding to the neuroretina. A single operator blind obtained all measurements to the group. Artifacts and quality scores less than 25/40 in the analyses were excluded.¹⁴

The quality of the scans was assessed prior to analysis and poor-quality scans were rejected. Only images scoring higher than 25/40 were analyzed. Descriptive data and 64 cells measurements of both retinal layers, RNFL and GCL, were recorded in a database and analyzed with Statistical Package IBM-SPSS (SPSS Unc, Chicago, IL, USA) software version 20.0. Kolmogorov–Smirnov testing identified that the study variables were not normally distributed. We used a Mann–Whitney U test to compare between patients and the control group. Differences between FM phenotype groups were analyzed with a one-way ANOVA and post hoc test. Due the volume of variables, Bonferroni correction for multiple comparisons was applied, and the significance was considered with p value $< .001$.

Numerical data obtained from SPSS were analyzed with MATLAB (R2020a, Mathworks, Massachusetts, USA), which allows matrix representation using M language. This program has been previously used in biological tissue research¹⁵ and also in ophthalmic research.¹⁶ Since PPole Protocol analysis is based on an 8×8 grid, which works as a matrix, numerical data can be reassembled and processed in MATLAB.

Results

The study was comprised by 74 eyes of healthy subjects; 10 males (13.5%) and 64 females (86.5%), and 55 eyes of FM patients; 7 males (12.7%) and 48 females (87.3%). The average age of the sample was 53.97 ± 14.16 years, with no age differences existing between groups ($p = .085$). There were no

differences in IOP values ($p = .990$ and $p = .911$). The FM phenotype distribution was as follows: Group 1 with biological FM, 14 patients (10.90%); Group 2 with depressive FM, 10 patients (7.8%); Group 3 with atypical FM, 18 patients (14%). The FIQ mean score was 61.49 ± 17.96 . The EQ-5D mean score was 38.20 ± 13.68 (Table 1).

Retinal nerve fiber layer

Patients with FM presented with significant thinning of the RNFL thickness compared to healthy controls in 17/64 cells (p -value < 0.05) (Table 2) (Figure 2).

The ANOVA test amongst the three subgroups of FM phenotypes and controls also revealed significant differences in 26/64 cells (p -value < 0.05) and 8/64 cells (p -value < 0.001) (Table 3). Post hoc analysis with Bonferroni correction showed significant thinning in subgroup 2 compared to healthy controls in 28 cells. Cells 3.6, 6.5, and 6.6 showed significant thinning in subgroup 2 compared with subgroup 1, Cell 2.8 in subgroup 1 was significantly thinner compared to control group and cells 2.8 and 8.1 were thinner in subgroup 3 but a significant engross was observed in cell 5.2 compared with control (Table 3) (Figure 3).

Ganglion cell layer

Compared with controls, the FM group presented a significant thinning of the GCL in 33/64 cells (p -value < 0.05) and 14/64 cells (p -value < 0.001) (Table 4) (Figure 2).

Several areas of thinning were shown in ANOVA testing amongst the three phenotype subgroups and healthy controls, 27/64 cells with significant differences (p -value < 0.05) and 14/64 cells with highly significant differences (p -value < 0.001) (Table 5) (Figure 2).

Post-hoc analysis showed significant thinning ($p < .001$) in 27 cells in subgroup 2 and in 14 cells in subgroup 1 compared with control group. Cells 5.6, 6.4 and 6.5 in subgroup 2 showed a significant thinning compared with subgroup 3 and cells 4.3, 5.2 were thinner in subgroup 3 compared with healthy subjects.

Correlation study

Mild significant correlations were observed between GCL and years of evolution of FM disease, in cells 5.8 (0.282), cell 6.8 (0.309), cell 7.8 (0.333), and cell 8.5 (0.327) and only one high positive correlation in RNFL in cell 5.2 (0.389). A significant positive correlation was observed between the RNFL and GCL

Table 1. Demographic data in fibromyalgia subgroups and control group.

	CONTROL N = 74	FM		
		1 N = 14	2 N = 10	3 N = 18
AGE (Years)	55.12 ± 14.25	57.00 ± 8.89	54.60 ± 7.07	56.54 ± 9.82
IOP (mmHg)	15.36 ± 1.95	15.64 ± 2.27	15.50 ± 1.51	15.94 ± 1.51
GENDER	10 (M)/64 (F)	3 (M)/11 (F)	2 (M)/8 (F)	2 (M)/16 (F)
FIQ	-	69.12 ± 19.53	75.08 ± 9.49	49–88 ± 13.56
EQ-5D	-	36.00 ± 10.22	40.00 ± 13.74	39.33 ± 16.13

Abbreviations: FM, Fibromyalgia; IOP, Intraocular pressure; FIQ, Fibromyalgia Impact Questionnaire; EQ-5D, EuroQol; M, Male; F, Female. 1, Subgroup biological; 2, Subgroup depressive; 3, Subgroup atypical.

Table 2. Mean and standard deviation thickness in 64 cells of PPole protocol in retinal nerve fiber layer in control subject and fibromyalgia patients and significative.

	CONTROL		FM		U Mann-Whitney P
	N = 74		N = 57		
	Media(μ m)	Dev. \pm	Media(μ m)	Dev. \pm	
Cell 1.1 RNFL	31,08	6,31	30,80	13,50	0,226
Cell 1.2 RNFL	36,7	7,66	35,53	9,74	0,699
Cell 1.3 RNFL	43,58	9,25	40,53	11,89	0,256
Cell 1.4 RNFL	51,14	11,05	47,40	14,08	0,122
Cell 1.5 RNFL	62,97	15,24	58,67	19,49	0,128
Cell 1.6 RNFL	84,58	20,08	76,58	25,05	0,085
Cell 1.7 RNFL	99,58	19,19	87,53	20,45	0,001*
Cell 1.8 RNFL	86,62	16,88	77,95	24,73	0,077
Cell 2.1 RNFL	26,55	5,25	24,78	5,71	0,253
Cell 2.2 RNFL	30,12	5,02	28,25	5,91	0,142
Cell 2.3 RNFL	34,3	5,04	32,75	7,26	0,15
Cell 2.4 RNFL	38,93	5,44	36,87	7,48	0,067
Cell 2.5 RNFL	45,2	6,65	41,82	9,38	0,014
Cell 2.6 RNFL	57,91	11,17	53,85	15,09	0,034
Cell 2.7 RNFL	89,34	19,62	80,93	25,30	0,042
Cell 2.8 RNFL	123,04	20,10	105,02	23,96	<0,001*
Cell 3.1 RNFL	21,39	3,91	21,55	5,69	0,811
Cell 3.2 RNFL	23,95	3,62	23,07	4,78	0,129
Cell 3.3 RNFL	27,32	3,66	26,18	6,14	0,12
Cell 3.4 RNFL	31,39	4,28	29,93	6,69	0,078
Cell 3.5 RNFL	35,69	5,43	33,96	7,26	0,087
Cell 3.6 RNFL	43,65	6,86	41,45	9,44	0,112
Cell 3.7 RNFL	60,47	10,20	56,80	16,05	0,042
Cell 3.8 RNFL	105,62	20,30	97,64	29,72	0,063
Cell 4.1 RNFL	17,7	2,34	18,24	3,04	0,44
Cell 4.2 RNFL	17,92	2,06	18,53	3,28	0,807
Cell 4.3 RNFL	18,97	2,25	19,05	3,34	0,472
Cell 4.4 RNFL	17,15	1,85	16,80	1,98	0,241
Cell 4.5 RNFL	16,84	2,09	16,91	2,99	0,921
Cell 4.6 RNFL	25,14	4,77	24,76	6,60	0,329
Cell 4.7 RNFL	40,41	7,00	39,31	10,29	0,166
Cell 4.8 RNFL	69,22	12,75	67,72	21,48	0,179
Cell 5.1 RNFL	17,7	2,57	19,65	9,93	0,588
Cell 5.2 RNFL	17,12	2,66	20,09	8,76	0,001*
Cell 5.3 RNFL	15,51	1,84	17,24	5,93	0,017
Cell 5.4 RNFL	15,49	1,74	15,62	2,40	0,961
Cell 5.5 RNFL	16,28	1,96	16,38	2,47	0,805
Cell 5.6 RNFL	25,74	4,41	24,91	6,82	0,083
Cell 5.7 RNFL	42,5	6,97	40,04	7,73	0,055
Cell 5.8 RNFL	69,49	11,71	65,59	17,58	0,030
Cell 6.1 RNFL	16,73	1,97	17,13	3,78	0,915
Cell 6.2 RNFL	17,88	2,25	17,95	2,71	0,747
Cell 6.3 RNFL	20,86	2,88	19,87	2,92	0,027
Cell 6.4 RNFL	26,24	3,88	24,44	4,16	0,017
Cell 6.5 RNFL	32,41	5,00	30,64	5,75	0,084
Cell 6.6 RNFL	41,57	6,56	39,51	8,10	0,125
Cell 6.7 RNFL	55,78	8,67	53,07	11,42	0,058
Cell 6.8 RNFL	84,45	15,13	79,98	20,77	0,085
Cell 7.1 RNFL	18,15	3,83	18,02	3,19	0,852
Cell 7.2 RNFL	20,82	4,46	19,96	3,60	0,37
Cell 7.3 RNFL	25,32	5,28	23,82	4,57	0,082
Cell 7.4 RNFL	31,19	5,97	29,29	6,28	0,038
Cell 7.5 RNFL	40,03	7,55	37,09	8,51	0,010
Cell 7.6 RNFL	49,08	8,96	47,11	11,54	0,064
Cell 7.7 RNFL	64,01	13,64	62,67	18,56	0,142
Cell 7.8 RNFL	95,65	19,70	89,78	27,93	0,031
Cell 8.1 RNFL	22,58	1,59	19,61	4,85	<0,001*
Cell 8.2 RNFL	24,93	6,50	23,02	6,05	0,148
Cell 8.3 RNFL	29,86	7,54	27,98	6,88	0,234
Cell 8.4 RNFL	35,78	8,10	34,15	8,43	0,245
Cell 8.5 RNFL	43,93	10,15	41,91	10,86	0,123
Cell 8.6 RNFL	56,24	13,56	53,44	15,61	0,102
Cell 8.7 RNFL	76,68	16,90	69,40	18,45	0,015
Cell 8.8 RNFL	93,32	17,56	83,09	19,29	0,001*

Abbreviations: FM, Fibromyalgia; Dev, Standard Deviation; RNFL, Retinal nerve fiber layer. Asterisk marks significance based on Bonferroni correction for multiple comparisons.

and the EuroQol-5D questionnaire in inferior and temporal cells and an inverse correlation between the GCL thickness and the FIQ score in nasal, superior, and inferior cells. (Table 6) (Figure 3)

Discussion

The aim of this study was to verify that the PPole premium protocol for OCT Spectralis provides objective information about the inner retinal layers in patients with FM and to evaluate possible changes in the neuroretina of these patients caused by the disease. Other available OCT devices, such as Triton OCT (Topcon), allow wide protocols with large scanning areas but at the present time, the PPole protocol of Spectralis with Anatomic Positioning System (APS) provides the most complete and accurate analysis. Currently, there is a scarcity of material in the bibliography about this disease and its relationship with the retina, so this could be considered a novel study using a new diagnostic tool that might provide a new scientific contribution to this topic.

Plentiful studies on retinal alterations in FM could not be found. Loss of RNFL thickness in a group of FM patients had previously been observed at this hospital by our own team.⁵ In the present study, significant thinning affecting both the RNFL and GCL in FM patients was detected in comparison with control subjects. In RNFL, affected grid cells were observed in the superior and inferior areas along the papillary arch. With regard to the GCL, more affected grid cells in the area of the analysis were detected, especially around the macular area and in the temporal area. Ganglion cells of the retina undergo physiological changes due to aging, but our results showing thinning of ganglion cells in FM patients are more significant. In the GCL, a higher level of significance and a larger affected area (GCL thinning) were found compared to the RNFL, so it is postulated that, in FM, structural alterations affect the nuclei of the ganglion cells earlier and to a greater degree than the axon of the cell. These findings are important since, up to now, the diagnosis of FM has been made through subjective tests, and there are no quantifiable objective tests. Furthermore, the PPole protocol can determine the exact location of the papillo-macular bundle, and therefore supply more accurate results. This area usually shows the first pathological changes established in neurodegenerative diseases, and hence, this new protocol might be a potential tool to provide new biomarkers for early diagnosis.¹⁷

Neither the etiology nor the pathogenic mechanisms of fibromyalgia are not yet fully determined. It has been reported that in FM the sensitivity of the central and peripheral nervous system is altered in response to tissue stimulation, manifesting as hyperalgesia and allodynia.¹⁸ It has also been mentioned that these disorders of muscular-skeletal pain are not only associated with alteration in functional neural plasticity, but also with changes in brain morphology.¹⁹ Studies such as Mountz et al²⁰ and Kwiatek et al²¹ support the theory that many signs and symptoms of FM originate from central nervous system dysfunction. They found hypoperfusion in the bilateral thalamus and bilateral caudate nucleus, involved in the nociceptive

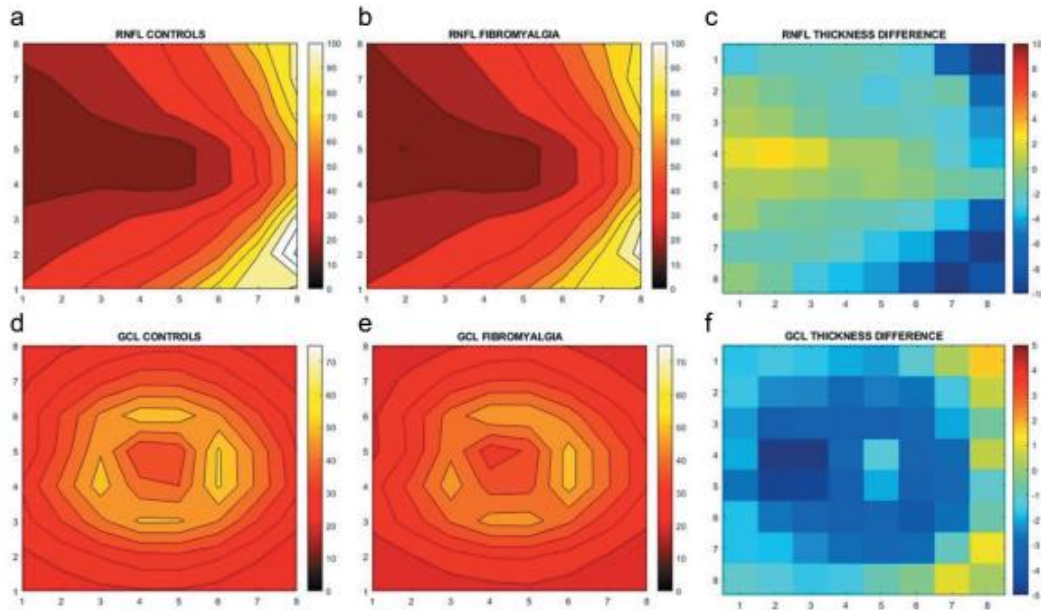


Figure 2. Contour maps of mean thickness represented on the 64-cell grid (8 × 8) and recreated with Mathworks. (a): retinal fiber layer (RNFL) thickness in the control group; (b): RNFL thickness from fibromyalgia (FM) group; (c): differences corresponding to the RNFL between groups along the grid; (d): ganglion cell layer (GCL) thickness in the control group; (e): GCL thickness in the FM group; (f): differences corresponding to GCL comparison between groups. In all maps, color scale represents the thickness of the corresponding retinal layer in μm , the thinner the retinal layer, the warmer the color.

stimulus processing, using single-photon emission computed tomography. Also, Katz et al²² suggest that FM pain is the product of muscle hypoperfusion secondary to regional vasomotor dysregulation.

Prevalence of emotional and affective disorders in FM has presented as depression, anxiety, borderline personality, obsessive-compulsive personality, and post-traumatic stress disorder. It has been suggested that chronic stress may lead to changes in various hormones and neurotransmitters, resulting in various manifestations of FM such as pain and fatigue.^{23,24} We classified our patients into three distinct subgroups depending on the Giesecke classification, and observed no significant difference in RNFL and GCL among subgroups. However, the depressive phenotype presented with the thinnest values in RNFL and GCL measurements compared to healthy subjects. The exact mechanisms underlying the different disease phenotypes is still not well understood, but our results, showing greater neurodegeneration in the depressive subtype, might shed light on current pathophysiological theories on this disease.

Two questionnaires about Health-related quality of life were conducted in this study. The EuroQol 5D questionnaire correlated more strongly with the temporal-inferior area of the GCL. However, the FIQ questionnaire did not correlate with structural data from either retinal layers, despite being more specific on FM than the EuroQol 5D. It is thought that, although the FIQ has the capacity to detect changes in disease progression, the functional elements of the test are oriented towards high levels of disability, which possibly results in false evaluation of mild stages.²⁵

Since to this date there is no clear pathophysiological cause, FM has been determined as a state of pain that originates in the central nervous system. This hypothesis was proposed following observations of increased neuronal activity during non-harmful stimulation in brain regions involved in pain processing, and of dysfunctional endogenous pain modulators in FM patients.^{26,27} Following this statement, we believe that the alterations in the central nervous system of FM patients might be reflected in the alterations observed in the neuroretina of these subjects.

Thus, might possibly serve as a useful tool to monitor the disease, as neuroretinal changes occur in demyelinating diseases of the central nervous system and in other neurodegenerative diseases.^{28–30}

This study also presents some methodological limitations. Firstly, the present study mostly recruited, women, due to incidence; this allowed us to provide greater homogeneity in the sample, but future studies should be replicated including more men with fibromyalgia. Secondly, this is a monocentric study, and has used a single OCT acquisition system. It would be useful to analyze whether the conclusions of this work are generalized to other conditions and other populations and even other OCT devices. Thirdly, it is also important to state that the sample size was limited and so continuing this line of investigation in future studies with a larger sample could support these results. We did not perform a comparison of sensitivity in the detection of neurodegenerative changes. More studies using ROC analysis should be performed in the near future comparing the fast protocol, with the RNFL of the peripapillary area.^{31,32} And finally, this study did not consider

Table 3. Mean and standard deviation in RNFL thickness between subgroups of FM and ANOVA test with Post hoc Kruskal-Wallis.

N	CONTROL		1		2		3		KRUSKAL-WALLIS P
	74	Dev. ±	14	Dev. ±	10	Dev. ±	18	Dev. ±	
Cell 1.1 RNFL	31,08	6,31	27,14	6,09	29,00	8,08	34,18	20,91	0,246
Cell 1.2 RNFL	36,70	7,66	32,14	9,55	35,80	11,80	34,94	7,70	0,436
Cell 1.3 RNFL	43,58	9,25	38,36	13,02	38,80	13,92	39,83	10,63	0,442
Cell 1.4 RNFL	51,14	11,05	45,64	16,29	44,20	11,07	46,33	13,79	0,227
Cell 1.5 RNFL	62,97	15,24	57,29	21,25	51,20	14,27	57,78	19,50	0,136
Cell 1.6 RNFL	84,58	20,08	72,29	27,50	67,80	17,76	77,39	26,35	0,069
Cell 1.7 RNFL	99,58	19,19	86,07	17,34	83,30	20,75	85,83	23,99	0,006
Cell 1.8 RNFL	86,62	16,88	80,79	23,23	81,40	27,93	71,28	23,93	0,075
Cell 2.1 RNFL	26,55	5,25	24,07	6,63	23,40	7,55	24,83	4,37	0,507
Cell 2.2 RNFL	30,12	5,02	27,29	6,20	24,40	7,09	28,39	4,78	0,04
Cell 2.3 RNFL	34,30	5,04	33,14	7,44	27,10	6,98	32,78	6,67	0,017
Cell 2.4 RNFL	38,93	5,44	37,43	7,02	31,00	5,06	36,56	7,38	0,03
Cell 2.5 RNFL	45,20	6,65	42,14	9,65	35,20	5,45	40,78	9,05	0,001*
Cell 2.6 RNFL	57,91	11,17	55,46	16,99	41,80	5,14	52,67	13,63	<0,001*
Cell 2.7 RNFL	89,34	19,62	79,46	29,35	65,30	9,79	81,44	24,58	0,007
Cell 2.8 RNFL	123,04	20,10	101,85	29,79	100,80	10,25	104,50	24,32	<0,001*
Cell 3.1 RNFL	21,39	3,91	23,29	9,60	18,60	3,10	20,67	2,97	0,22
Cell 3.2 RNFL	23,95	3,62	24,07	5,94	19,60	3,60	22,17	3,02	0,007
Cell 3.3 RNFL	27,32	3,66	28,21	8,68	22,90	3,07	25,00	4,78	0,013
Cell 3.4 RNFL	31,39	4,28	32,36	8,38	25,70	3,43	29,06	6,80	0,004
Cell 3.5 RNFL	35,69	5,43	36,21	8,88	29,30	3,53	33,17	7,60	0,007
Cell 3.6 RNFL	43,65	6,86	44,29	11,17	34,70	3,83	39,78	9,27	0,002
Cell 3.7 RNFL	60,47	10,20	57,50	19,29	47,10	5,34	54,67	15,91	0,001*
Cell 3.8 RNFL	105,62	20,30	97,64	32,33	80,20	13,33	96,94	30,50	0,008
Cell 4.1 RNFL	17,70	2,34	18,71	4,78	16,90	1,97	18,28	2,22	0,463
Cell 4.2 RNFL	17,92	2,06	19,36	4,78	16,70	1,77	18,06	2,21	0,141
Cell 4.3 RNFL	18,97	2,25	20,57	4,86	17,00	1,05	18,67	2,85	0,033
Cell 4.4 RNFL	17,15	1,85	17,21	2,39	15,80	1,69	17,22	2,05	0,226
Cell 4.5 RNFL	16,84	2,09	18,14	5,13	15,10	1,60	16,56	1,29	0,066
Cell 4.6 RNFL	25,14	4,77	27,71	10,23	20,50	3,44	23,78	4,40	0,026
Cell 4.7 RNFL	40,41	7,00	42,77	13,59	32,20	5,16	37,17	7,70	0,008
Cell 4.8 RNFL	69,22	12,75	68,00	18,80	54,10	11,91	63,78	19,14	0,015
Cell 5.1 RNFL	17,70	2,57	22,36	15,25	16,70	2,83	18,61	2,57	0,287
Cell 5.2 RNFL	17,12	2,66	23,29	16,19	18,80	3,52	19,67	2,33	0,001*
Cell 5.3 RNFL	15,51	1,84	19,50	10,94	15,80	2,04	16,78	2,58	0,067
Cell 5.4 RNFL	15,49	1,74	16,00	3,94	14,80	1,14	16,06	1,16	0,166
Cell 5.5 RNFL	16,28	1,96	16,86	3,90	15,40	1,17	16,11	1,41	0,561
Cell 5.6 RNFL	25,74	4,41	27,36	11,81	21,10	3,11	24,17	3,62	0,011
Cell 5.7 RNFL	42,50	6,97	39,79	8,54	33,90	4,58	39,56	7,06	0,002
Cell 5.8 RNFL	69,49	11,71	63,77	17,54	54,20	5,43	63,11	14,56	0,001*
Cell 6.1 RNFL	16,73	1,97	18,00	4,13	15,10	1,60	16,83	1,58	0,047
Cell 6.2 RNFL	17,88	2,25	18,43	4,20	17,10	2,03	17,89	1,84	0,72
Cell 6.3 RNFL	20,86	2,88	20,50	3,65	18,80	2,10	19,83	3,37	0,099
Cell 6.4 RNFL	26,24	3,88	25,29	4,73	22,30	2,36	24,72	4,81	0,028
Cell 6.5 RNFL	32,41	5,00	32,64	6,83	26,70	2,75	30,39	5,61	0,007
Cell 6.6 RNFL	41,57	6,56	41,86	9,87	32,90	2,56	39,44	7,87	0,001*
Cell 6.7 RNFL	55,78	8,67	53,64	12,94	45,70	5,38	52,89	10,69	0,005
Cell 6.8 RNFL	84,45	15,13	77,92	21,31	67,60	10,72	80,00	21,15	0,009
Cell 7.1 RNFL	18,15	3,83	18,71	4,16	17,60	2,41	17,72	3,05	0,884
Cell 7.2 RNFL	20,82	4,46	19,86	3,90	19,70	3,20	19,83	4,00	0,775
Cell 7.3 RNFL	25,32	5,28	22,86	4,90	22,90	3,87	24,06	4,63	0,197
Cell 7.4 RNFL	31,19	5,97	28,21	6,33	26,80	3,29	29,78	6,42	0,044
Cell 7.5 RNFL	40,03	7,55	35,86	8,41	33,10	4,25	38,50	8,91	0,008
Cell 7.6 RNFL	49,08	8,96	46,36	11,39	41,00	8,94	48,83	11,84	0,033
Cell 7.7 RNFL	64,01	13,64	66,29	26,39	54,50	11,96	61,50	16,70	0,109
Cell 7.8 RNFL	95,65	19,70	95,00	42,71	83,90	24,24	86,00	20,09	0,1
Cell 8.1 RNFL	22,58	1,59	19,79	7,14	19,40	3,86	20,44	4,15	<0,001*
Cell 8.2 RNFL	24,93	6,50	22,79	8,30	22,30	6,78	24,22	5,12	0,818
Cell 8.3 RNFL	29,86	7,54	27,07	8,50	27,30	8,56	29,61	5,19	0,784
Cell 8.4 RNFL	35,78	8,10	33,64	9,87	32,60	9,51	35,17	6,65	0,795
Cell 8.5 RNFL	43,93	10,15	41,07	14,06	40,40	11,12	42,83	8,62	0,571
Cell 8.6 RNFL	56,24	13,56	53,93	20,62	50,30	16,81	54,50	12,95	0,485
Cell 8.7 RNFL	76,68	16,90	69,50	23,03	66,00	22,84	70,67	13,43	0,118
Cell 8.8 RNFL	93,32	17,56	79,21	26,62	76,70	22,63	89,22	10,13	0,02

RNFL. Retinal nerve fiber layer; Groups of fibromyalgia: Group 1, biological fibromyalgia. Group 2, Depressive fibromyalgia. Group 3, atypical fibromyalgia. Asterisk marks significance based on Bonferroni correction for multiple comparisons

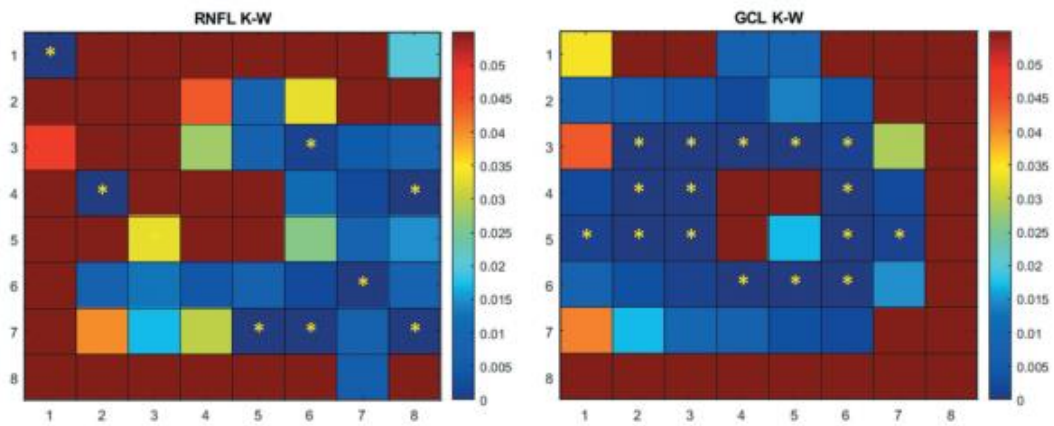


Figure 3. Significance representation of Ppoe 64-cells (8 * 8) grid in retinal fiber layer (RNFL) (left) and ganglionar cells layer (GCL) (right) among three different phenotypes of fibromyalgia (FM) an control group. Color scale represents the p value statistical significance between groups using Kurskal-Wallis post hoc test. Asterisk marks represent significance with p value ≤ 0.001 based on Bonferroni correction for multiple comparisons.

Table 4. Mean and standard deviation thickness in 64 cells of Ppoe protocol in Ganglionar cells layer in control subject and fibromyalgia patients and significative.

	CONTROL		FM		U Mann-Withney P
	N = 74		N = 57		
	Media(μ m)	Dev. \pm	Media(μ m)	Dev. \pm	
Cell 1.1 GCL	21,34	2,41	20,24	3,62	0,01
Cell 1.2 GCL	22,61	2,26	21,22	3,18	0,019
Cell 1.3 GCL	23,72	2,87	22,07	3,71	0,017
Cell 1.4 GCL	24,50	4,12	22,95	3,41	0,042
Cell 1.5 GCL	24,41	4,09	23,60	3,29	0,452
Cell 1.6 GCL	22,91	3,05	22,58	3,20	0,692
Cell 1.7 GCL	21,26	2,18	22,16	3,60	0,213
Cell 1.8 GCL	21,26	1,81	21,38	3,24	0,707
Cell 2.1 GCL	23,95	2,12	22,13	3,76	0,007
Cell 2.2 GCL	26,66	2,88	24,80	4,00	0,009
Cell 2.3 GCL	30,36	4,04	28,05	4,08	0,008
Cell 2.4 GCL	33,31	5,32	30,44	4,34	0,003
Cell 2.5 GCL	33,80	5,39	30,65	4,63	0,002
Cell 2.6 GCL	30,80	4,77	27,85	4,48	<0,001*
Cell 2.7 GCL	25,66	3,60	24,69	4,70	0,157
Cell 2.8 GCL	21,66	2,79	22,72	4,83	0,218
Cell 3.1 GCL	28,28	3,14	26,47	3,32	0,007
Cell 3.2 GCL	34,99	4,48	32,36	4,81	0,008
Cell 3.3 GCL	43,85	6,01	40,55	5,68	0,009
Cell 3.4 GCL	50,93	5,51	47,09	5,74	<0,001*
Cell 3.5 GCL	50,70	5,37	47,40	6,39	0,002
Cell 3.6 GCL	45,09	5,63	40,89	6,35	<0,001*
Cell 3.7 GCL	34,82	4,24	32,04	5,60	0,003
Cell 3.8 GCL	26,32	3,33	25,60	4,23	0,339
Cell 4.1 GCL	30,54	3,97	27,87	4,59	0,003
Cell 4.2 GCL	41,39	5,78	36,60	7,18	<0,001*
Cell 4.3 GCL	52,73	4,83	48,04	7,27	<0,001*
Cell 4.4 GCL	41,54	7,15	37,64	7,95	0,004
Cell 4.5 GCL	39,99	6,92	37,96	8,13	0,121
Cell 4.6 GCL	55,84	4,58	52,11	5,64	<0,001*
Cell 4.7 GCL	43,88	4,97	40,70	5,33	0,001*
Cell 4.8 GCL	31,58	3,38	30,44	4,17	0,145
Cell 5.1 GCL	25,84	4,83	23,82	4,78	0,012
Cell 5.2 GCL	36,72	6,86	30,96	7,25	<0,001*
Cell 5.3 GCL	49,47	5,48	43,76	7,39	<0,001*
Cell 5.4 GCL	35,09	6,61	31,91	7,57	0,015
Cell 5.5 GCL	37,05	7,57	35,75	6,39	0,183
Cell 5.6 GCL	55,73	5,07	52,31	5,69	0,001*
Cell 5.7 GCL	43,39	4,92	40,35	5,20	0,002
Cell 5.8 GCL	30,07	3,71	30,52	5,23	0,677
Cell 6.1 GCL	26,32	4,13	24,16	3,83	0,003
Cell 6.2 GCL	35,42	5,11	31,51	5,15	<0,001*
Cell 6.3 GCL	46,00	5,08	42,25	6,49	0,001*

(Continued)

Table 4. (Continued).

	CONTROL		FM		U Mann-Whitney P
	N = 74		N = 57		
	Media(μ m)	Dev. \pm	Media(μ m)	Dev. \pm	
Cell 6.4 GCL	53,39	4,87	49,55	6,74	0,001*
Cell 6.5 GCL	53,00	5,37	49,24	5,74	<0,001*
Cell 6.6 GCL	46,00	6,06	42,82	5,46	0,005
Cell 6.7 GCL	35,73	5,47	33,67	4,12	0,059
Cell 6.8 GCL	27,51	4,04	26,94	3,94	0,387
Cell 7.1 GCL	24,12	2,57	22,49	3,38	0,005
Cell 7.2 GCL	28,74	4,35	26,40	4,34	0,006
Cell 7.3 GCL	33,70	5,65	31,31	4,26	0,016
Cell 7.4 GCL	37,95	6,80	34,91	4,42	0,002
Cell 7.5 GCL	37,73	6,57	35,20	4,94	0,034
Cell 7.6 GCL	33,51	6,41	30,84	4,16	0,002
Cell 7.7 GCL	27,88	5,60	26,33	3,43	0,042
Cell 7.8 GCL	23,34	2,92	23,89	4,24	0,510
Cell 8.1 GCL	21,45	2,86	19,70	3,99	0,003
Cell 8.2 GCL	23,69	3,26	22,15	4,35	0,031
Cell 8.3 GCL	26,03	4,58	24,35	4,49	0,053
Cell 8.4 GCL	27,89	5,73	25,87	4,58	0,017
Cell 8.5 GCL	28,53	6,16	26,36	4,38	0,009
Cell 8.6 GCL	25,91	5,52	24,73	3,30	0,089
Cell 8.7 GCL	23,07	3,70	23,33	3,33	0,364
Cell 8.8 GCL	21,27	2,63	22,94	3,18	0,004

Abbreviations: FM. Fibromyalgia; Dev. Standard Deviation; GCL. Ganglionar cell layer. Asterisk marks significance based on U Mann-withnney.

Table 5. Mean and standard deviation in GCL thickness between subgroups of FM and ANOVA test with Posthoc Kruskal-Wallis.

N	CONTROL		1		2		3		KRUSKAL-WALLIS P
	74		14		10		18		
	Media(μ m)	Dev. \pm	Media(μ m)	Dev. \pm	Media(μ m)	Dev. \pm	Media(μ m)	Dev. \pm	
Cell 1.1 GCL	21,34	2,41	19,57	3,13	19,70	4,52	21,41	4,20	0,137
Cell 1.2 GCL	22,61	2,26	21,36	3,18	20,20	4,78	21,22	2,73	0,129
Cell 1.3 GCL	23,72	2,87	22,50	3,90	20,20	5,12	22,22	3,59	0,090
Cell 1.4 GCL	24,50	4,12	22,64	3,27	22,10	3,35	22,89	4,23	0,073
Cell 1.5 GCL	24,41	4,09	23,21	3,02	23,10	2,42	23,22	4,10	0,509
Cell 1.6 GCL	22,91	3,05	21,93	3,32	22,00	2,63	22,56	3,62	0,699
Cell 1.7 GCL	21,26	2,18	23,21	5,56	21,60	2,27	21,56	3,00	0,857
Cell 1.8 GCL	21,26	1,81	23,07	4,46	20,30	1,89	21,33	3,11	0,377
Cell 2.1 GCL	23,95	2,12	22,14	4,19	20,20	5,59	22,72	2,47	0,041
Cell 2.2 GCL	26,66	2,88	24,64	3,80	21,90	6,17	25,50	3,03	0,017
Cell 2.3 GCL	30,36	4,04	28,07	3,65	25,20	5,87	28,22	3,66	0,010
Cell 2.4 GCL	33,31	5,32	30,00	4,10	28,70	4,99	30,39	4,57	0,007
Cell 2.5 GCL	33,80	5,39	29,50	4,38	28,50	5,46	31,33	4,63	0,003
Cell 2.6 GCL	30,80	4,77	26,07	5,80	27,70	4,72	28,33	3,46	0,002
Cell 2.7 GCL	25,66	3,60	24,64	7,28	24,00	4,35	25,44	3,29	0,601
Cell 2.8 GCL	21,66	2,79	24,08	7,31	21,60	4,01	22,56	4,42	0,639
Cell 3.1 GCL	28,28	3,14	26,50	3,67	24,50	3,69	26,56	2,92	0,008
Cell 3.2 GCL	34,99	4,48	32,07	4,84	29,30	4,81	32,39	4,47	0,003
Cell 3.3 GCL	43,85	6,01	38,93	5,73	37,80	3,29	40,44	6,21	0,001
Cell 3.4 GCL	50,93	5,51	45,57	4,99	44,30	3,13	46,78	6,58	<0,001*
Cell 3.5 GCL	50,70	5,37	45,71	4,87	43,90	2,73	47,33	8,26	<0,001*
Cell 3.6 GCL	45,09	5,63	38,86	5,49	38,10	3,64	41,72	7,66	<0,001*
Cell 3.7 GCL	34,82	4,24	30,71	6,22	30,40	5,32	33,11	5,93	0,015
Cell 3.8 GCL	26,32	3,33	26,14	3,76	23,90	4,04	25,67	5,11	0,473
Cell 4.1 GCL	30,54	3,97	26,79	5,19	25,80	3,23	27,39	3,93	0,001
Cell 4.2 GCL	41,39	5,78	35,79	8,11	33,80	4,52	35,94	7,08	<0,001*
Cell 4.3 GCL	52,73	4,83	47,93	7,51	44,80	4,13	47,83	8,55	<0,001*
Cell 4.4 GCL	41,54	7,15	38,57	7,19	35,00	8,21	38,33	10,00	0,065
Cell 4.5 GCL	39,99	6,92	36,36	6,79	33,10	7,11	39,11	8,60	0,017
Cell 4.6 GCL	55,84	4,58	50,21	6,23	48,20	2,20	52,83	6,23	<0,001*
Cell 4.7 GCL	43,88	4,97	39,69	4,68	37,10	4,86	42,11	5,76	0,001
Cell 4.8 GCL	31,58	3,38	30,85	3,39	28,70	5,08	31,17	4,11	0,416
Cell 5.1 GCL	25,84	4,83	23,36	6,13	21,80	3,29	22,72	3,44	0,002
Cell 5.2 GCL	36,72	6,86	30,21	8,65	28,10	3,76	29,89	6,27	<0,001*
Cell 5.3 GCL	49,47	5,48	43,71	7,43	42,20	4,94	44,78	8,06	<0,001*
Cell 5.4 GCL	35,09	6,61	32,00	5,44	32,60	8,29	33,89	6,56	0,385
Cell 5.5 GCL	37,05	7,57	33,86	3,92	33,20	5,27	37,28	7,00	0,076
Cell 5.6 GCL	55,73	5,07	50,43	5,79	47,60	3,50	53,89	6,37	<0,001*
Cell 5.7 GCL	43,39	4,92	40,29	4,62	36,40	5,52	41,50	5,77	0,002
Cell 5.8 GCL	30,07	3,71	31,54	4,74	28,30	5,62	30,94	6,08	0,669

(Continued)

Table 5. (Continued).

N	CONTROL		1		2		3		KRUSKAL-WALLIS P
	74		14		10		18		
	Media(μ m)	Dev. \pm	Media(μ m)	Dev. \pm	Media(μ m)	Dev. \pm	Media(μ m)	Dev. \pm	
Cell 6.1 GCL	26,32	4,13	25,21	4,30	23,40	3,20	24,06	3,57	0,044
Cell 6.2 GCL	35,42	5,11	31,71	5,77	29,50	4,70	31,22	4,05	<0,001*
Cell 6.3 GCL	46,00	5,08	42,07	6,81	38,40	4,60	42,33	5,33	<0,001*
Cell 6.4 GCL	53,39	4,87	49,64	5,81	44,40	4,14	50,94	5,53	<0,001*
Cell 6.5 GCL	53,00	5,37	48,50	5,07	44,00	4,35	50,72	5,68	<0,001*
Cell 6.6 GCL	46,00	6,06	41,64	4,31	38,60	5,95	43,94	6,15	0,001*
Cell 6.7 GCL	35,73	5,47	32,93	3,52	31,00	5,14	34,83	4,38	0,029
Cell 6.8 GCL	27,51	4,04	26,92	2,93	25,80	5,03	27,39	5,03	0,784
Cell 7.1 GCL	24,12	2,57	22,64	3,41	21,20	3,82	22,33	2,95	0,008
Cell 7.2 GCL	28,74	4,35	25,86	4,40	24,90	4,61	26,17	3,68	0,006
Cell 7.3 GCL	33,70	5,65	29,79	4,15	29,20	4,59	31,89	3,71	0,004
Cell 7.4 GCL	37,95	6,80	34,14	4,52	32,00	5,77	35,61	3,70	0,002
Cell 7.5 GCL	37,73	6,57	34,43	4,83	32,10	6,37	35,89	4,89	0,014
Cell 7.6 GCL	33,51	6,41	30,57	3,63	28,30	6,09	31,22	3,93	0,005
Cell 7.7 GCL	27,88	5,60	26,50	2,71	25,30	5,14	26,33	3,71	0,208
Cell 7.8 GCL	23,34	2,92	25,79	6,39	22,80	3,46	23,39	3,13	0,593
Cell 8.1 GCL	21,45	2,86	18,71	5,58	19,00	4,40	20,33	2,99	0,034
Cell 8.2 GCL	23,69	3,26	21,00	5,75	20,70	5,29	22,72	2,93	0,091
Cell 8.3 GCL	26,03	4,58	23,36	5,34	22,40	5,84	25,00	3,50	0,117
Cell 8.4 GCL	27,89	5,73	24,36	5,27	23,60	6,19	26,83	3,33	0,007
Cell 8.5 GCL	28,53	6,16	25,43	5,61	23,90	5,67	27,11	3,05	0,009
Cell 8.6 GCL	25,91	5,52	23,79	4,76	24,00	2,49	24,89	2,85	0,099
Cell 8.7 GCL	23,07	3,70	23,21	4,87	23,40	2,76	23,11	3,07	0,938
Cell 8.8 GCL	21,27	2,63	23,21	4,04	23,20	2,53	22,39	2,95	0,075

GCL, Ganglionar cell layer; Groups of fibromyalgia: Group 1, biological fibromyalgia. Group 2, Depressive fibromyalgia. Group 3, atipic fibromyalgia. Asterisk marks significance based on Bonferroni correction for multiple comparisons

Table 6. Spearman correlation between cells of grid Ppole and values of Fibromyalgia impact questionnaire and EuroQol 5 dimensions in both, retinal nerve fiber layer and ganglionar cells layer.

	RNFL				GCL			
	IMPACTP SFM FIQ		SCALE EQ 5D		IMPACTP FIQ		SCALE EQ 5D	
	Spearman Correlation	Sig.	Spearman Correlation	Sig.	Spearman Correlation	Sig.	Spearman Correlation	Sig.
Cell 1.1	-0,110	0,515	0,293	0,070	0,145	0,384	-0,019	
Cell 1.2	-0,158	0,345	0,298	0,062	-0,173	0,306	,401*	0,011
Cell 1.3	-0,297	0,070	,389*	0,013	-0,122	0,466	,495**	0,001
Cell 1.4	-0,293	0,074	,341*	0,032	-,327*	0,045	,586**	0,000
Cell 1.5	-0,269	0,103	,322*	0,042	-,365*	0,024	,475**	0,002
Cell 1.6	-0,240	0,146	,401*	0,010	-0,152	0,361	,363*	0,021
Cell 1.7	-0,037	0,827	,402*	0,010	-0,191	0,249	0,226	0,161
Cell 1.8	0,224	0,177	,324*	0,041	-0,019	0,909	0,011	0,944
Cell 2.1	-0,126	0,451	0,306	0,055	-0,092	0,582	0,144	0,374
Cell 2.2	-0,291	0,076	0,185	0,253	-0,279	0,089	,426**	0,006
Cell 2.3	-0,196	0,237	0,005	0,976	-0,303	0,065	,342*	0,031
Cell 2.4	-0,139	0,404	0,008	0,962	-0,202	0,225	0,302	0,058
Cell 2.5	-0,174	0,295	0,165	0,310	-0,181	0,276	,314*	0,049
Cell 2.6	-0,164	0,333	0,146	0,376	-0,270	0,102	0,289	0,070
Cell 2.7	-0,227	0,176	0,097	0,556	-0,199	0,230	,493**	0,001
Cell 2.8	-0,116	0,494	0,258	0,113	-0,084	0,616	,388*	0,013
Cell 3.1	-0,083	0,619	-0,067	0,682	-0,084	0,623	0,235	0,149
Cell 3.2	-0,136	0,417	-0,215	0,182	-0,156	0,348	0,301	0,059
Cell 3.3	-0,041	0,807	-0,278	0,083	-0,179	0,283	0,206	0,203
Cell 3.4	0,044	0,795	-0,142	0,383	-0,313	0,056	0,235	0,144
Cell 3.5	-0,069	0,682	-0,087	0,595	-0,296	0,071	0,233	0,148
Cell 3.6	-0,052	0,755	-0,117	0,470	-,388*	0,016	0,212	0,189
Cell 3.7	-0,179	0,283	-0,017	0,919	-,402*	0,012	0,269	0,094
Cell 3.8	-0,161	0,336	0,023	0,888	-0,299	0,068	0,163	0,316
Cell 4.1	-0,009	0,955	-0,058	0,722	-0,099	0,554	0,109	0,502
Cell 4.2	-0,080	0,633	-,341*	0,031	-,398*	0,013	,417**	0,007
Cell 4.3	-0,099	0,554	-0,137	0,401	-0,256	0,121	0,150	0,355
Cell 4.4	-,359*	0,027	0,106	0,515	-0,183	0,272	0,194	0,231
Cell 4.5	-0,212	0,200	0,001	0,996	-0,222	0,179	,392*	0,012
Cell 4.6	-0,105	0,529	-0,124	0,445	-0,305	0,062	0,248	0,123
Cell 4.7	-0,162	0,338	-0,086	0,604	-,417**	0,009	0,248	0,123
Cell 4.8	-0,190	0,267	-0,040	0,810	-,385*	0,019	0,228	0,164
Cell 5.1	0,049	0,770	0,058	0,723	-0,143	0,399	0,275	0,090
Cell 5.2	0,115	0,490	-0,074	0,649	-0,289	0,078	0,176	0,276
Cell 5.3	0,094	0,574	-0,291	0,069	-0,167	0,317	0,076	0,641

(Continued)

Table 6. (Continued).

	RNFL				GCL			
	IMPACTP SFM FIQ		SCALE EQ 5D		IMPACTP FIQ		SCALE EQ 5D	
	Spearman Correlation	Sig.	Spearman Correlation	Sig.	Spearman Correlation	Sig.	Spearman Correlation	Sig.
Cell 5.4	-0,100	0,549	-,388*	0,013	-0,126	0,449	0,179	0,268
Cell 5.5	0,200	0,228	-0,138	0,395	0,027	0,874	0,199	0,217
Cell 5.6	-0,152	0,361	-0,160	0,323	-0,123	0,462	0,135	0,405
Cell 5.7	-,396*	0,014	-0,035	0,832	-,502**	0,001	0,217	0,178
Cell 5.8	-0,238	0,156	-0,053	0,747	-,321*	0,050	0,175	0,280
Cell 6.1	-0,077	0,647	-0,098	0,548	-0,135	0,427	0,217	0,185
Cell 6.2	0,047	0,779	-0,260	0,106	-0,002	0,989	0,229	0,156
Cell 6.3	0,136	0,416	-,360*	0,022	-0,190	0,253	0,182	0,261
Cell 6.4	-0,021	0,899	-0,304	0,056	-0,288	0,080	0,131	0,419
Cell 6.5	-0,040	0,813	-0,188	0,246	-,332*	0,041	0,066	0,687
Cell 6.6	-0,219	0,188	-0,131	0,421	-,419**	0,009	0,172	0,287
Cell 6.7	-0,277	0,092	0,019	0,906	-,428**	0,007	0,200	0,217
Cell 6.8	-0,287	0,085	0,036	0,829	-,411*	0,010	0,165	0,308
Cell 7.1	-0,093	0,580	0,083	0,612	-0,181	0,285	0,045	0,785
Cell 7.2	-0,067	0,691	0,011	0,947	-0,233	0,158	-,430**	0,006
Cell 7.3	0,011	0,946	-0,123	0,449	-0,274	0,096	-,358*	0,023
Cell 7.4	-0,004	0,983	-0,136	0,401	-,450**	0,005	0,279	0,081
Cell 7.5	-0,144	0,390	-0,107	0,511	-,443**	0,005	0,188	0,246
Cell 7.6	-0,191	0,250	-0,077	0,638	-,479**	0,002	0,199	0,219
Cell 7.7	-0,091	0,588	-0,006	0,969	-,409*	0,011	0,228	0,158
Cell 7.8	-0,142	0,395	0,075	0,645	-0,266	0,107	0,174	0,283
Cell 8.1	-0,286	0,081	-,314*	0,048	-0,072	0,667	0,042	0,797
Cell 8.2	-0,219	0,186	-,377*	0,016	-0,195	0,240	0,301	0,059
Cell 8.3	-0,187	0,260	-,361*	0,022	-0,294	0,073	-,330*	0,038
Cell 8.4	-0,039	0,818	0,215	0,182	-0,260	0,115	0,311	0,051
Cell 8.5	0,028	0,866	0,225	0,163	-,373*	0,021	0,307	0,054
Cell 8.6	-0,034	0,838	0,169	0,298	-0,279	0,090	0,084	0,607
Cell 8.7	-0,224	0,177	0,247	0,124	-0,139	0,406	0,118	0,469
Cell 8.8	-0,256	0,121	0,148	0,363	-0,056	0,739	-0,022	0,892

RNFL. Retinal nerve fiber layer GCL. Ganglionar cell layer; Groups of fibromyalgia: FIQ. Fibromyalgia Impact Questionnaire EZ-5D. EuroQol 5 dimensions. Asterisk marks significance based on Bonferroni correction for multiple comparisons.

environmental factors, nutritional disorders, and unhealthy sedentary lifestyle habits that may influence axonal loss as described in other studies.³³

In addition to the present results, an analysis of the superficial plexuses by optical coherence tomography angiography may well be beneficial, to show if vascular flow in the superficial retina is affected by cause or by consequence, as well as providing an analysis of the deeper retinal layers and the choroid for a much more complete study. Previous research by Ulusoy et al suggested a decrease in the thickness of the choroid in patients suffering from FM.³⁴ These findings in the vascular retina can be related to other studies that confirm hypoperfusion in the peripheral and central nervous system.^{20–22} Today FM diagnosis is only clinical, there are not diagnostic imaging tests or laboratory tests that confirm this syndrome, and so these results might help us to establish quantifiable values to help diagnosis. More studies following this line of research would be useful in advancing understanding and diagnosis of FM.

In conclusion, the PPole in OCT is a useful, safe, easy and quick test for use in FM patients. Given the high sensitivity to measure the loss of nerve fibers and the measurable ganglion cell layer that this protocol has, it may be advantageous to add the PPole test as part of the FM evaluation protocol, to help quantify and monitor this disease in an objective fashion. Further studies with larger sample size to corroborate our findings would be of great benefit.

Disclosure statement

No potential conflict of interest was reported by the author(s).

Funding

This work was supported by PI20/00437 PI17/01726 (Instituto de Salud Carlos III), PI17/01946 (Instituto de Salud Carlos III), and by [MAT2017-83858-C2-2 MINECO/AEI/FEDER, UE].

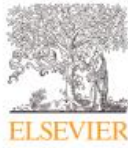
ORCID

B. Cordon <http://orcid.org/0000-0001-5470-8977>
 E. Orduna <http://orcid.org/0000-0003-2710-1875>
 E. Viladés <http://orcid.org/0000-0001-9411-5834>
 E. Garcia-Martin <http://orcid.org/0000-0001-6258-2489>
 J. Garcia-Campayo <http://orcid.org/0000-0002-3797-4218>
 V. Polo <http://orcid.org/0000-0002-1402-3129>
 J. M. Larrosa <http://orcid.org/0000-0002-6745-7668>
 L. E. Pablo <http://orcid.org/0000-0003-2389-8282>
 M. Satue <http://orcid.org/0000-0002-1609-5994>

References

1. Wolfe F, Ross K, Anderson J, Russell IJ, Hebert L. The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. *Arthritis Rheum.* 1995;38(1):19–28. doi:10.1002/art.1780380104.
2. Yunus MB. The role of gender in fibromyalgia syndrome. *Curr Rheumatol Rep.* 2001;3(2):128–34. doi:10.1007/s11926-001-0008-3.

3. White KP, Speechley M, Harth M, Ostbye T. Comparing self-reported function and work disability in 100 community cases of fibromyalgia syndrome versus controls in London, Ontario: the London fibromyalgia epidemiology study. *Arthritis Rheum.* 1999;42(1):76–83. doi:10.1002/1529-0131(199901)42:1<76::AID-ANR10><76::AID-ANR10>3.0.CO;2-G.
4. Annemans L, Le LK, Taieb C. Societal and patient burden of fibromyalgia syndrome. *Pharmacoeconom.* 2009;27(7):547–59. doi:10.2165/11313650-000000000-00000.
5. Garcia-Martin E, Garcia-Campayo J, Puebla-Guedea M, Ascaso FJ, Roca M, Gutierrez-Ruiz F, Vilades E, Polo V, Larrosa JM, Pablo LE, et al. Fibromyalgia is correlated with retinal nerve fiber layer thinning. *PLoS ONE.* 2016;11(9):e0161574. doi:10.1371/journal.pone.0161574.
6. Polo V, Garcia-Martin E, Bambo MP, Pinilla J, Larrosa JM, Satue M, Otin S, Pablo LE. Reliability and validity of Cirrus and Spectralis optical coherence tomography for detecting retinal atrophy in Alzheimer's disease. *Eye (Basingstoke).* 2014. doi:10.1038/eye.2014.51.
7. Garcia-Martin E, Rodriguez-Mena D, Herrero R, Almarcegui C, Dolz I, Martin J, Ara JR, Larrosa JM, Polo V, Fernández J, et al. Neuro-ophthalmologic evaluation, quality of life, and functional disability in patients with MS. *Neurol.* 2013;81(1):76–83. doi:10.1212/WNL.0b013e318299ccd9.
8. Ratchford JN, Quigg ME, Conger A, Frohman T, Frohman E, Balcer LJ, Calabresi PA, Kerr DA. Optical coherence tomography helps differentiate neuromyelitis optica and MS optic neuropathies. *Neurol.* 2009;73(4):302–08. doi:10.1212/WNL.0b013e3181af78b8.
9. Satue M, Seral M, Otin S, Alarcia R, Herrero R, Bambo MP, Fuentetaja MI, Pablo LE, Garcia-Martin E. Retinal thinning and correlation with functional disability in patients with Parkinson's disease. *Br J Ophthalmol.* 2014;98(3):350–55. doi:10.1136/bjophthalmol-2013-304152.
10. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, Tugwell P, Campbell SM, Abeles M, Clark P. The American college of rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. Report of the multicenter criteria committee. *Arthritis Rheum.* 1990;33(2):160–72. doi:10.1002/art.1780330203.
11. Giesecke T, Williams DA, Harris RE, Cupps TR, Tian X, Tian TX, Gracely RH, Clauw DJ. Subgrouping of fibromyalgia patients on the basis of pressure-pain thresholds and psychological factors. *Arthritis Rheum.* 2003;48(10):2916–22. doi:10.1002/art.11272.
12. EuroQol Group. A new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy (New York).* 1990. doi:10.1016/0168-8510(90)90421-9.
13. Burckhardt CS, Clark SR, Bennett RM. The fibromyalgia impact questionnaire: development and validation. *J Rheumatol.* 1991;18(5):728–33.
14. Garcia-Martin E, Pueyo V, Pinilla I, Ara JR, Martin J, Fernandez J. Fourier-Domain OCT in multiple sclerosis patients: reproducibility and ability to detect retinal nerve fiber layer atrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(7):4124. doi:10.1167/iov.10-6643.
15. Carney KR, Bryan CD, Gordon HB, Kwan KM. LongAxis: a MATLAB-based program for 3D quantitative analysis of epithelial cell shape and orientation. *BMC Dev Biol.* 2020;458(1):1–11. doi:10.1016/j.ydbio.2019.09.016.
16. Tang FY, Chan EO, Sun Z, Wong R, Lok J, Szeto S, Chan JC, Lam A, Tham CC, Ng DS, et al. Clinically relevant factors associated with quantitative optical coherence tomography angiography metrics in deep capillary plexus in patients with diabetes. *Eye and Vision.* 2020;7(1). doi:10.1186/s40662-019-0173-y.
17. del Palomar AP, Cegoñino J, Montolio A, Orduna E, Vilades E, Sebastián B, Pablo LE, Garcia-Martin E. Swept source optical coherence tomography to early detect multiple sclerosis disease. The use of machine learning techniques. *PLoS ONE.* 2019. doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0216410.
18. Desmeules JA, Cedraschi C, Rapiti E, Baumgartner E, Finckh A, Cohen P, Dayer P, Vischer TL. Neurophysiologic evidence for a central sensitization in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 2003;48(5):1420–29. doi:10.1002/art.10893.
19. Robinson ME, Craggs JG, Price DD, Perlstein WM, Staud R. Gray matter volumes of pain-related brain areas are decreased in fibromyalgia syndrome. *Clin J Pain.* 2011;12(4):436–43. doi:10.1016/j.jpain.2010.10.003.
20. Mountz JM, Bradley LA, Alarcón GS. Abnormal functional activity of the central nervous system in fibromyalgia syndrome. *Am J Med Sci.* 1998. doi:10.1097/0000441-199806000-00007.
21. Kwiatek R, Barnden L, Tedman R, Jarrett R, Chew J, Rowe C, Pile K. Regional cerebral blood flow in fibromyalgia: single-photon-emission computed tomography evidence of reduction in the pontine tegmentum and thalami. *Arthritis Rheum.* 2000;43(12):2823–33. doi:10.1002/1529-0131(200012)43:12<2823::AID-ANR24>3.0.CO;2-E.
22. Katz DL, Greene L, Ali A, Faridi Z. The pain of fibromyalgia syndrome is due to muscle hypoperfusion induced by regional vasomotor dysregulation. *Med Hypotheses.* 2007;69(3):517–25. doi:10.1016/j.mehy.2005.10.037.
23. Gupta A, Silman AJ. Psychological stress and fibromyalgia: a review of the evidence suggesting a neuroendocrine link. *A Arthritis Res Ther.* 2004. doi:10.1186/ar1176.
24. Galvez-Sánchez CM, Duschek S, Del Paso GAR. Psychological impact of fibromyalgia: current perspectives. *Psychol Res Behav Manag.* 2019;12:117–27. doi:10.2147/PRBM.S178240.
25. Wolfe F, Hawley DJ, Goldenberg DL, Russell IJ, Buskila D, Neumann L. The assessment of functional impairment in fibromyalgia (FM): rasch analyses of 5 functional scales and the development of the FM health assessment questionnaire. *J Rheumatol.* 2000.
26. Jensen KB, Kosek E, Petzke F, Carville S, Fransson P, Marcus H, Williams SCR, Choy E, Giesecke T, Mainguy Y, et al. Evidence of dysfunctional pain inhibition in Fibromyalgia reflected in rACC during provoked pain. *Pain.* 2009;144(1):95–100. doi:10.1016/j.pain.2009.03.018.
27. Lautenbacher S, Rollman GB. Possible deficiencies of pain modulation in fibromyalgia. *Clin J Pain.* 1997;13(3):189–96. doi:10.1097/00002508-199709000-00003.
28. Akçam HT, Capraz IY, Aktas Z, Batur Caglayan HZ, Ozhan Oktar S, Hasanreisoglu M, Irkec C. Multiple sclerosis and optic nerve: an analysis of retinal nerve fiber layer thickness and color Doppler imaging parameters. *Eye (Basingstoke).* 2014. doi:10.1038/eye.2014.178.
29. Satue M, Obis J, Rodrigo MJ, Otin S, Fuentetaja MI, Vilades E, Gracia H, Ara JR, Alarcia R, Polo V, et al. Optical Coherence Tomography as a Biomarker for Diagnosis, Progression, and Prognosis of Neurodegenerative Diseases. *J Ophthalmol.* 2016;2016:1–9. doi:10.1155/2016/8503859.
30. Gordon-Lipkin E, Chodkowsky B, Reich DS, Smith SA, Pulicken M, Balcer LJ, Frohman EM, Cutter G, Calabresi PA. Retinal nerve fiber layer is associated with brain atrophy in multiple sclerosis. *Neurol.* 2007;69(16):1603–09. doi:10.1212/01.wnl.0000295995.46586.ae.
31. Montolio A, Martin-Gallego A, Cegoñino J, Orduna E, Vilades E, Garcia-Martin E, Palomar AP. Machine learning in diagnosis and disability prediction of multiple sclerosis using optical coherence tomography. *Comput Biol Med.* 2021 Apr 26;133:104416. doi:10.1016/j.compbiomed.2021.104416.
32. Cavaliere C, Vilades E, Alonso-Rodríguez M*, Rodrigo MJ, Pablo LE, Miguel JM, López-Guillén E, Morla EMS, Boquete L, Garcia-Martin E. Computer-aided diagnosis of multiple sclerosis using a support vector machine and optical coherence tomography features. *Sensors (Basel).* 2019 Dec 3;19(23):5323. doi:10.3390/s19235323.
33. Cheng AC, Pang CP, Leung AT, Chua JK, Fan DS, Lam DS. The association between cigarette smoking and ocular diseases. *Hong Kong Medical Journal = Xianggang Yi Xue Za zhi/ Hong Kong Academy of Medicine.*
34. Ulusoy M, Kal A, Işık-Ulusoy S, Kal Ö. Choroidal thickness in patients with fibromyalgia and correlation with disease severity. *Indian J Ophthalmol.* 2018. doi:10.4103/ijo.IJO_877_17.



ORIGINAL ARTICLE

Objective Diagnosis of Fibromyalgia Using Neuroretinal Evaluation and Artificial Intelligence



Luciano Boquete^a, Maria-José Vicente^b, Juan-Manuel Miguel-Jiménez^a,
Eva-María Sánchez-Morla^{c,d,e}, Miguel Ortiz^f, Maria Satue^b, Elena Garcia-Martin^{b,*}

^a Biomedical Engineering Group, Department of Electronics, University of Alcalá, Spain

^b Department of Ophthalmology, Miguel Servet University Hospital, Zaragoza, and Miguel Servet Ophthalmology Research Group (GIMSO), Aragon Health Research Institute (IIS Aragon), University of Zaragoza, Spain

^c Department of Psychiatry, Hospital 12 de Octubre Research Institute (i+12), Spain

^d Faculty of Medicine, Complutense University of Madrid, Spain

^e CIBERSAM: Biomedical Research Networking Centre in Mental Health, Spain

^f Interdisciplinary Center for Security, Reliability and Trust (SnT), University of Luxembourg, Luxembourg

Received 2 October 2021; accepted 3 January 2022

Available online xxx

KEYWORDS

Fibromyalgia;
Optical coherence
tomography;
Neurodegeneration;
Artificial intelligence;
Observational
descriptive study;

Abstract

Background/Objective: This study aims to identify objective biomarkers of fibromyalgia (FM) by applying artificial intelligence algorithms to structural data on the neuroretina obtained using swept-source optical coherence tomography (SS-OCT). **Method:** The study cohort comprised 29 FM patients and 32 control subjects. The thicknesses of complete retina, 3 retinal layers [ganglion cell layer (GCL+), GCL++ (between the inner limiting membrane and the inner nuclear layer boundaries) and retinal nerve fiber layer (RNFL)] and choroid in 9 areas around the macula were obtained using SS-OCT. Discriminant capacity was evaluated using the area under the curve (AUC) and the Relief algorithm. A diagnostic aid system with an automatic classifier was implemented. **Results:** No significant difference ($p \geq .660$) was found anywhere in the choroid. In the RNFL, a significant difference was found in the inner inferior region ($p = .010$). In the GCL+, GCL++ layers and complete retina, a significant difference was found in the 4 regions defining the inner ring: temporal, superior, nasal and inferior. Applying an ensemble RUSBoosted tree classifier to the features with greatest discriminant capacity achieved accuracy = .82 and AUC = .82. **Conclusions:** This study identifies a potential novel objective and non-invasive biomarker of FM based on retina analysis using SS-OCT.

© 2022 Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Corresponding author: C/ Padre Arrupe, Servicio de Oftalmología, Edificio de Consultas Externas, Planta 1, 50009 Zaragoza (Spain)
E-mail address: egmvivax@unizar.es (E. Garcia-Martin).

<https://doi.org/10.1016/j.ijchp.2022.100294>

1697-2600/© 2022 Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

PALABRAS CLAVE

Fibromialgia;
Tomografía de coherencia óptica;
Neurodegeneración;
Inteligencia artificial;
Estudio observacional descriptivo

Diagnóstico objetivo de fibromialgia analizando la neurorretina con inteligencia artificial

Resumen

Antecedentes/Objetivo: Identificar biomarcadores objetivos de fibromialgia (FM) aplicando inteligencia artificial a datos estructurales de retina obtenidos mediante tomografía de coherencia óptica Swept Source (TCO-SS). *Método:* Se evaluó una cohorte de 29 pacientes con FM y otra de 32 sujetos control, registrando los espesores de la retina completa, de varias capas de la retina [capa de células ganglionares (CCG+), CCG ampliada (CCG++, entre la membrana limitante interna y los límites de la capa nuclear interna) y capa de fibras nerviosas (CFNR)] y de la coroides, mediante TCO-SS. La capacidad discriminante se evaluó mediante el área bajo la curva ROC (AROC) y el algoritmo Relief. Se implementó un sistema de ayuda al diagnóstico con clasificador automático. *Resultados:* No se observó diferencia significativa ($p \geq .660$) en la coroides, pero sí en el sector inferior del anillo interno de la CFNR ($p = .010$) y en los cuatro sectores del anillo interno en las capas CCG+, CCG++ y retina completa. Utilizando un árbol de decisión ensemble RUSBoosted como clasificador de las características con mayor capacidad discriminante, se obtuvo una predicción alta (AROC=.820). *Conclusiones:* Se identifica un potencial biomarcador objetivo y no invasivo para el diagnóstico de FM basado en el análisis de la neurorretina mediante TCO-SS.

© 2022 Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fibromyalgia (FM) is characterized by widespread pain and hyperalgesia. It affects about 2% of the world's population –with approximately 90% prevalence in females (Gendelman et al., 2018) – and mildly to severely impairs quality of life (Clauw, 2014; Wolfe et al., 2010). Although its pathophysiology is not well known, the involvement of a possible imbalance in inflammatory biomarkers has been suggested (Montero-Marin et al., 2019), and changes in cerebral perfusion, structure and functional responses to pain have been reported (Gracely et al., 2002; Jensen et al., 2013).

No confirmatory blood tests (biomarkers), imaging or histological analysis are available for FM (Häuser et al., 2019). There is not therefore any objective evidence on which to make a reliable diagnosis of the disease, which is why it is such a difficult pathology to evaluate and why there is speculation that some subjects feign it in order to obtain leave from work or to access benefits. As diagnosis of FM is a long clinical procedure without objective tests, doctors have difficulty with issues such as type I and II errors, malingering, and confusion with other chronic pain disorders or

autoimmune pathologies. In addition, diagnosed patients need individualized treatment due to the moderate average efficacy of the treatments available (such as mindfulness-based interventions and cognitive-behavioral therapy, e.g., Häuser et al., 2018; Pardos-Gascón et al., 2021; Prados et al., 2020). Having an objective and moderately reliable diagnostic biomarker would represent a major step forward in the diagnosis of this pathology.

Recent research has identified several possible FM biomarkers, such as diversity of bacteria, which is reduced in FM patients (Clos-García et al., 2019). Another line of research analyzes patients' EEG signals while they sleep, achieving an accuracy of 96.15% in discriminating between FM patients and control subjects (Paul et al., 2019). Proposals have also been made in relation to 3 proteins (ENOA, PGAM1 and TRFE) present in patients' saliva and which, together, achieve an area under the receiver operating characteristic curve (AUC) value of .79 when discriminating between control subjects and FM patients (Ciregia et al., 2019). In their study of the immune-inflammatory pathway

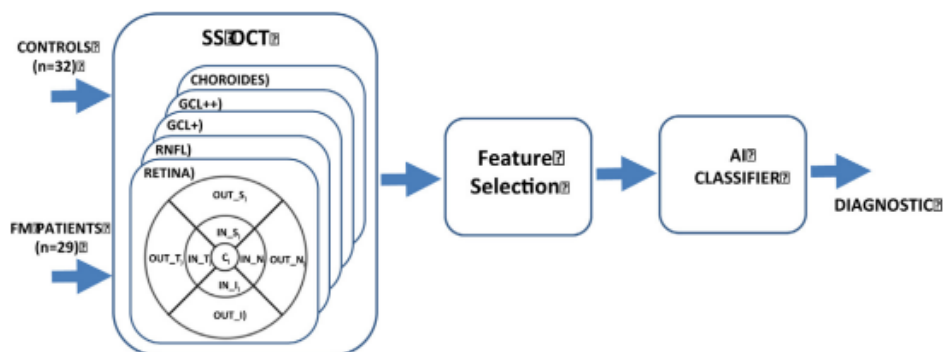


Figure 1 Block diagram of the process. Note. FM: fibromyalgia; SS OCT: swept-source optical coherence tomography; RNFL: Retinal nerve fiber layer; AI: Artificial intelligence.

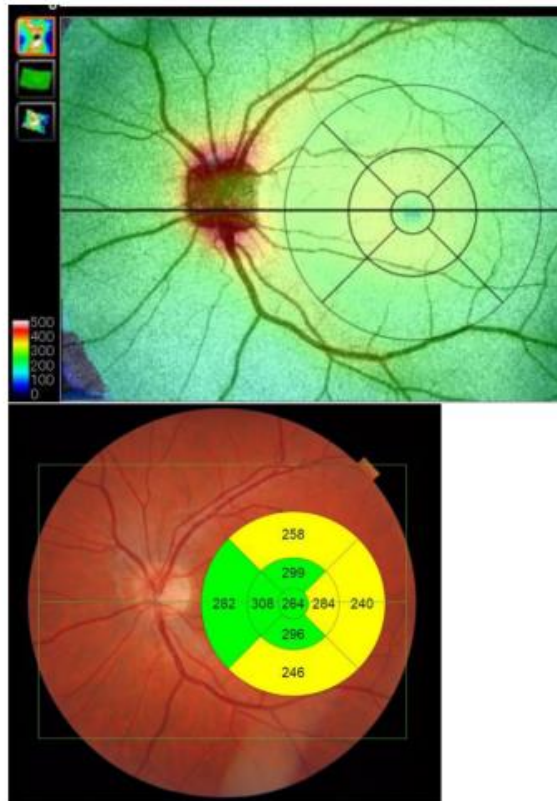


Figure 2 Scan of the macular acquisition with optical coherence tomography (OCT). The figure shows the 9 regions defined by the Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) chart.

(Minerbi et al., 2019), analyze microbiome composition and obtain an *AUC* = .87 in diagnosis. Finally, Andrés-Rodríguez, Borràs, Feliu-Soler, Pérez-Aranda, Rozadilla-Sacanel, Arranz et al. (2019), analyzed blood markers [serum interleukins (IL-6 and 10), high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) and chemokine CXCL-8] and obtained an *AUC* of .91 between control subjects and FM patients.

The existence of retinal neurodegeneration has been demonstrated in mental disorders (such as schizophrenia and bipolar disorder), providing new understanding of the pathophysiology of psychiatric diseases (Demmin et al., 2020; Garcia-Martin et al., 2019; Gavin et al., 2021). In recent years, one of the retinal layers –the ganglion cell layer (GCL)– has been identified as a valuable biomarker for

Table 1 Demographic and clinical characteristics			
	Controls	FM	<i>p</i> -value/ <i>AUC</i>
<i>N</i> (Male/Female)	32 (7/25)	29 (0/29)	Chi-squared test, <i>p</i> = .007
Age (years)	60.85 [8.85]	58.45 [15.07]	<i>M-W</i> test, <i>p</i> = .185 <i>AUC</i> = .590
Type of fibromyalgia	NA	Atypical: 17 Depressive: 8 Biological: 4	–
Age at diagnosis	NA	44.47 ± 9.85	–
Years with disease	NA	13.14 ± 4.70	–
EQ-5D	NA	39.16 ± 19.43	–
FIQ	NA	65.41 ± 21.20	–

Note. Values expressed as mean values ± standard deviation (± *SD*) for normally distributed variables and as median and quartiles (median [quartile]) for non-normally distributed variables.
M-W test = Mann–Whitney test.

diagnosing and monitoring neurodegenerative processes such as multiple sclerosis, Parkinson's disease or Alzheimer's disease (García-Martín et al., 2013; Polo et al., 2014; Ratchford et al., 2009; Satue et al., 2014). This particular layer appears more suited to analysis of neurodegenerative pathologies since it eliminates the "noise" and "variability" generated by the other retinal layers (García-Martín et al., 2013; Petzold et al., 2017).

It was recently discovered that FM causes retinal changes observable using optical coherence tomography (OCT) (García-Martín et al., 2016), suggesting that this disease is a neurological syndrome in which neurodegenerative processes may occur and suggesting also that retinal thicknesses may be a useful and objective tool to detect this pathology, similarly than with other pathologies: Alzheimer (Czakó et al., 2020), Multiple sclerosis (Petzold et al., 2017), Parkinson (Zhang et al., 2021), Bipolar syndrome (Sánchez-Moría et al., 2021), Schizophrenia (Yilmaz et al., 2016), etc. The retinal thicknesses had demonstrated to be accurate and sensible to discriminate eyes from subjects suffering neurodegenerative disease, even as neuroimage test such as magnetic resonance imaging. Although retinal evaluation seems to have more sensitivity than specificity to detect neurodegenerative diseases, but the ability of this non-invasive tool to diagnose several diseases has been demonstrated (Satue et al., 2016).

Study of neuroretinal changes allows clinicians to comprehend the annual rate of neurodegeneration, provides them with a biomarker that can be used in diagnosis, in assessment of progression and even in prognosis, and allows them to measure the effectiveness of the various treatments (García-Martín et al., 2017; Satue et al., 2017).

Few studies have assessed the structural changes in the retina, as measured using OCT, associated with FM; Onuora (2016) detected axonal damage in the optic nerve in patients with fibromyalgia, suggesting that neurodegeneration contributes to the pathology of the disease. Likewise García-Martín et al. (2016), observed that thinning of the retinal nerve fiber layer (RNFL) in the temporal sectors is greater in patients with biological fibromyalgia, suggesting the presence of neurodegenerative processes in this subgroup of fibromyalgia patients. Lastly, a more recent study (Ulusoy et al., 2018) demonstrated that choroidal thickness decreases in patients with FM and correlates with disease activity.

Artificial intelligence (AI) is a domain of computer science that employs mathematical and statistical algorithms to make machine-based inferences that would otherwise be performed by human cognition (Tran et al., 2019). Use of AI algorithms in medical decision-making processes has increased in recent years. The different techniques (e.g., Bayes classifiers, neural networks, deep learning) have proved their utility in interpreting images, electrophysiological signals, analytical data, genomic data, etc., and in some cases have made the leap from research to clinical practice in specialties such as ophthalmology (Ting et al., 2019).

AI techniques (least absolute shrinkage and selection operator, support vector machines) have been used to optimize diagnosis of FM (Minerbi et al., 2019), who employed microbiome composition features, and Andrés-Rodríguez, Borrás, Feliu-Soler, Pérez-Aranda, Rozadilla-Sacaneli, Arranz et al. (2019), who employed information

about immune-inflammatory pathways as inputs for the classifier (multilayer perceptron artificial neural network).

In this context, our objective is to research how FM affects the thickness of various retinal structures, and to evaluate the effectiveness of an automatic classifier, in order to advance the process of obtaining an objective biomarker of this disease. Figure 1 shows the general block diagram for the method implemented.

Method

Participants

A cohort comprising 29 patients diagnosed with FM (29 females) and 32 control subjects (male/female: 7/25) was studied. FM diagnosis was based on the 1990 American College of Rheumatology criteria for FM (Wolfe et al., 1990). The ophthalmological evaluation consisted of anterior segment assessment, best-corrected visual acuity (BCVA), intraocular pressure measurement, and OCT evaluation. The exclusion criteria comprised patients with BCVA lower than .4 (decimal, measured with the Snellen chart), significant refractive errors (> 5 diopters of spherical equivalent refraction or 3 diopters of astigmatism), intraocular pressure ≥ 21 mmHg, media opacification, concomitant ocular diseases (including a history of glaucoma or retinal pathology), and systemic conditions (especially neurodegenerative processes) that could affect the visual system. Controls were selected from hospital staff, family and friends. The healthy control subjects presented no history or evidence of ocular or neurological disease of any nature nor of presence of pain, depressive symptoms, or neurological symptoms. Their BCVA was $> .4$.

In addition, all subjects underwent physical exploration, including cranial pares exploration, and psychophysical evaluation (producing a Mini-Mental State Examination [MMSE] score) to rule out incidental or subclinical neurodegenerative processes that could interfere with the study. Subjects with MMSE < 27 were excluded from the study.

Based on a preliminary study, we calculated the sample size needed to detect differences of at least 2.5μ in GCL + thickness –measured using Triton OCT– in order to build an effective diagnostic tool, applying a bilateral test with α 5% risk and β 10% risk (i.e., with a power of 90%). In order to obtain a sufficient sample of FM patients to allow in-depth study of the natural history of the disease, the unexposed/exposed ratio was determined to be 0.5. From these data it was concluded that at least 29 eyes would be necessary in each group (García-Martín et al., 2016).

Instruments

Disease duration and age at diagnosis were recorded. A specialized psychiatrist from the Fibromyalgia Unit evaluated all patients and classified them by FM subgroup based on the pressure-pain thresholds and psychological factors described by Giesecke et al. (2003): Atypical (low tenderness, moderate depression/anxiety, moderate catastrophizing, and moderate control over pain), Depressive (high depression/anxiety, tenderness and catastrophizing, and

Table 2 Thicknesses (μm) in control subjects and FM patients. AUC values.

ETDRS subfield	Complete Retina			RNFL Layer			GCL+ Layer			Choroid		
	C	FM	C	FM	C	FM	C	FM	C	FM	C	FM
CENTER	244.25 ± 22.97 t-test, p = .260 AUC = .594	237.39 ± 24.53 M-W test, p = .840 AUC = .575	3.51 [3.11]	2.71 [3.31]	46.19 ± 7.92 t-test, p = .260 AUC = .584	43.77 ± 9.23 t-test, p = .330 AUC = .590	50.55 ± 10.21 t-test, p = .022 M-W test, p = .750	47.75 ± 12.38 t-test, p = .660 AUC = .536	237.83 ± 80.06 t-test, p = .660 AUC = .536	229.55 ± 65.95 t-test, p = .660 AUC = .536	237.83 ± 80.06 t-test, p = .660 AUC = .536	229.55 ± 65.95 t-test, p = .660 AUC = .536
IN_T	301.95 ± 12.43 t-test, p = .012 AUC = .692	291.65 ± 18.21 t-test, p = .490 AUC = .552	20.10 ± 2.20	20.51 ± 2.54	89.71 ± 6.26 t-test, p = .006 AUC = .710	84.64 ± 7.58 t-test, p = .016 AUC = .676	111.83 [10.25] M-W test, p = .022	105.16 ± 8.78 t-test, p = .022 AUC = .660	228.24 ± 72.09 t-test, p = .750 AUC = .506	233.50 ± 37.68 t-test, p = .750 AUC = .506	228.24 ± 72.09 t-test, p = .750 AUC = .506	233.50 ± 37.68 t-test, p = .750 AUC = .506
IN_S	314.96 ± 12.41 t-test, p = .019 AUC = .677	305.62 ± 17.58 t-test, p = .550 AUC = .550	27.74 [2.64]	27.67 ± 3.17	93.43 ± 7.20 t-test, p = .021 AUC = .658	88.46 ± 8.36 t-test, p = .004 AUC = .700	121.50 ± 8.35 t-test, p = .003 AUC = .720	116.15 ± 10.42 t-test, p = .003 AUC = .720	239.10 ± 69.54 t-test, p = .910 AUC = .524	237.34 ± 53.19 t-test, p = .910 AUC = .524	239.10 ± 69.54 t-test, p = .910 AUC = .524	237.34 ± 53.19 t-test, p = .910 AUC = .524
IN_N	316.80 ± 13.82 t-test, p = .006 AUC = .696	304.72 ± 18.34 t-test, p = .280 AUC = .639	24.40 ± 2.09	23.00 [3.69]	93.20 ± 7.39 t-test, p = .021 AUC = .658	87.94 ± 9.82 t-test, p = .021 AUC = .658	117.64 ± 8.59 t-test, p = .029 AUC = .640	111.40 ± 12.88 t-test, p = .029 AUC = .640	220.21 ± 81.13 t-test, p = .890 AUC = .517	217.49 ± 70.72 t-test, p = .890 AUC = .517	220.21 ± 81.13 t-test, p = .890 AUC = .517	217.49 ± 70.72 t-test, p = .890 AUC = .517
IN_I	313.37 ± 12.95 t-test, p = .002 AUC = .720	300.38 ± 18.75 t-test, p = .010 AUC = .670	29.24 ± 2.45	27.30 ± 3.21	93.30 ± 7.43 t-test, p = .004 AUC = .700	86.74 ± 9.52 t-test, p = .004 AUC = .700	122.53 ± 8.82 t-test, p = .003 AUC = .720	114.05 ± 12.07 t-test, p = .003 AUC = .720	232.52 ± 84.44 t-test, p = .980 AUC = .500	232.14 ± 75.92 t-test, p = .980 AUC = .500	232.52 ± 84.44 t-test, p = .980 AUC = .500	232.14 ± 75.92 t-test, p = .980 AUC = .500
OUT_T	253.85 ± 12.55 t-test, p = .120 AUC = .623	248.03 ± 15.99 t-test, p = .730 AUC = .509	21.13 [2.84]	21.07 [4.62]	67.93 ± 5.84 t-test, p = .129 AUC = .591	65.52 ± 6.37 t-test, p = .129 AUC = .591	89.44 ± 7.45 t-test, p = .327 AUC = .560	87.37 ± 8.91 t-test, p = .327 AUC = .560	215.60 ± 62.45 t-test, p = .820 AUC = .510	218.86 ± 49.02 t-test, p = .820 AUC = .510	215.60 ± 62.45 t-test, p = .820 AUC = .510	218.86 ± 49.02 t-test, p = .820 AUC = .510
OUT_S	269.64 ± 12.54 t-test, p = .680 AUC = .545	267.99 ± 18.13 t-test, p = .539 AUC = .539	39.53 ± 4.14	39.12 ± 6.28	61.88 [9.70] M-W test, p = .817 AUC = .525	62.49 ± 6.78 M-W test, p = .817 AUC = .525	102.44 ± 8.53 t-test, p = .738 AUC = .500	101.61 ± 10.61 t-test, p = .738 AUC = .500	234.82 ± 69.60 t-test, p = .800 AUC = .516	238.86 ± 56.09 t-test, p = .800 AUC = .516	234.82 ± 69.60 t-test, p = .800 AUC = .516	238.86 ± 56.09 t-test, p = .800 AUC = .516
OUT_N	287.65 ± 12.60 t-test, p = .210 AUC = .585	281.72 ± 22.39 t-test, p = .880 AUC = .561	50.66 ± 6.66	49.98 [17.68]	69.20 [8.92] M-W test, p = .544 AUC = .535	68.20 ± 8.81 M-W test, p = .544 AUC = .535	120.16 ± 9.46 M-W test, p = .690 AUC = .550	118.83 [22.88] M-W test, p = .690 AUC = .550	178.76 ± 75.42 t-test, p = .920 AUC = .502	180.65 ± 72.03 t-test, p = .920 AUC = .502	178.76 ± 75.42 t-test, p = .920 AUC = .502	180.65 ± 72.03 t-test, p = .920 AUC = .502
OUT_I	260.88 ± 14.38 t-test, p = .230 AUC = .591	255.74 ± 18.72 t-test, p = .530 AUC = .532	39.74 [7.48]	40.71 ± 8.49	61.66 ± 6.62 t-test, p = .361 AUC = .549	60.04 ± 7.05 t-test, p = .361 AUC = .549	103.59 ± 10.43 t-test, p = .350 AUC = .540	100.76 ± 13.11 t-test, p = .350 AUC = .540	222.63 ± 84.18 t-test, p = .710 AUC = .531	215.07 ± 74.01 t-test, p = .710 AUC = .531	222.63 ± 84.18 t-test, p = .710 AUC = .531	215.07 ± 74.01 t-test, p = .710 AUC = .531

Note. t-test = Student's t test; M-W test = Mann-Whitney test; AUC = Area Under the Curve. Thickness values were expressed as mean values ± standard deviation (± SD) for normally distributed variables and as median [quartile] for non-normally distributed variables.

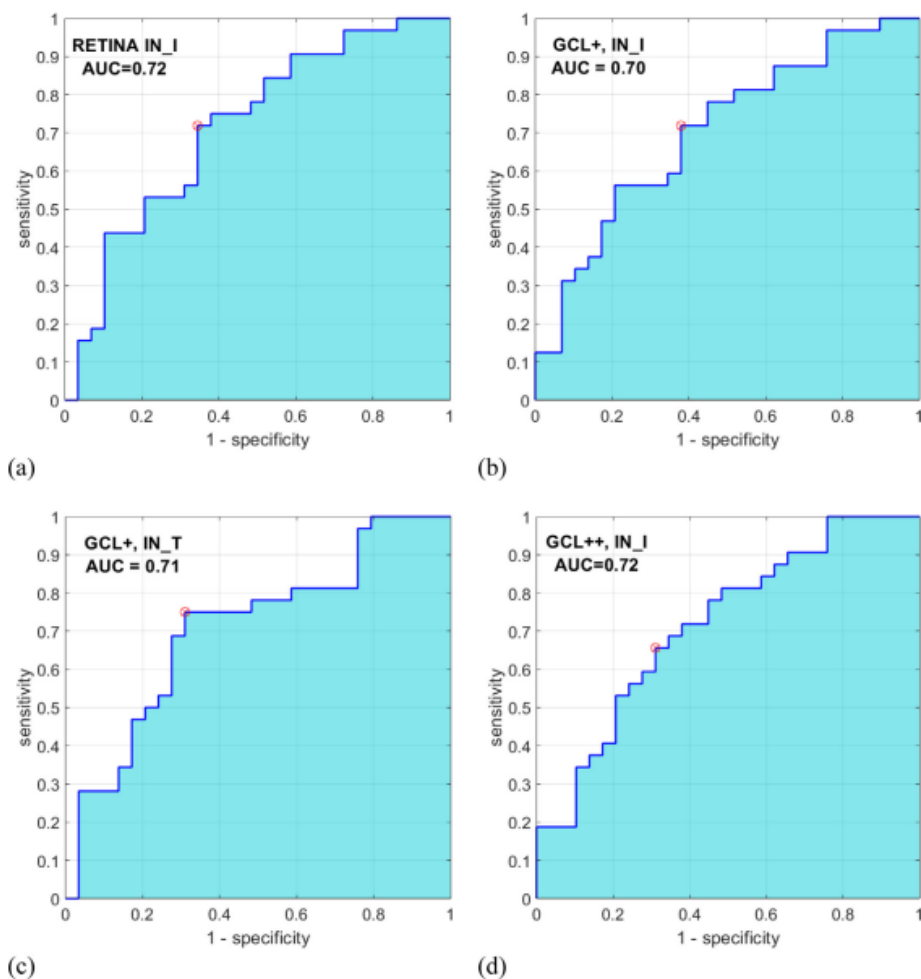


Figure 3 ROC curves of the 4 OCT variables with greatest discriminant capacity (control subjects vs. FM patients). (a) IN_I_RETINA, (b) IN_I_GCL+; (c) IN_T_GCL+; (d) IN_I_GCL++.

low control over pain) and Biological (with low depression/anxiety and catastrophizing, and high control over pain).

The Spanish version of the Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ) was used to measure the degree of FM, assigning

a score from 0–100 (the higher the score, the greater the disease impact), as described in Rivera and González (2004). This instrument assesses the health status of FM patients, including patient reports, functional status instruments, and

Table 3 Pearson correlation coefficient between the variables with maximum AUC.				
	IN_I_RETINA	IN_I_GCL++	IN_I_GCL+	IN_T_GCL+
IN_I_RETINA	1	.86	.80	.80
IN_I_GCL++	-	1	.87	.86
IN_I_GCL+	-	-	1	.90
IN_T_GCL+	-	-	-	1

Note. In all cases $p < .001$.

Table 4 Confusion matrix. TN: true negative; FP: false positive; FN: false negative; TP: true positive.

	Actual FM	Actual control
Predicted FM	TP=25	FP=7
Predicted control	FN=4	TN=25

clinical observations. The FIQ measures physical functioning, work status (missed days of work and job difficulty), depression, anxiety, morning tiredness, pain, stiffness, fatigue, and well-being over the past week. The internal consistency of the Spanish version of the questionnaire is acceptable, with a Cronbach's alpha value of .80. (Dominguez et al., 2020).

The EuroQol 5-Dimension (EQ-5D) questionnaire (Spanish version) comprises five questions (with three response categories) addressing the following dimensions: Mobility, Self-care, Usual activities, Pain, and Anxiety/depression. EQ-5D results are expressed as the percentage of subjects with moderate or major problems (Kind et al., 1998), with 100 being the best health status possible and 0 the worst health status possible. The EQ-5D questionnaire shows an acceptable unidimensional model fit, with scale-level indices within predefined thresholds (LoMartire et al., 2019).

Retinal structures thicknesses were assessed from images acquired using the Wide protocol (including both macula and optic disc regions, with a field of view of 12×9 mm) on the Deep Range Imaging (DRI) Triton device (Topcon, Tokyo, Japan), which is a multi-modal swept-source OCT device with a non-mydratiatic color fundus camera and obtains an $8 \mu\text{m}$ axial resolution in tissue.

Measurements were taken of the complete retina, of three retinal layers (these three retinal layers were selected as they provide the most information as regards axonal damage at this level) and the choroid. The complete retina was measured from the inner limiting membrane (ILM) to the retinal pigment epithelium boundaries. The three retinal layers evaluated were the retinal nerve fiber layer (RNFL) (between the inner limiting membrane and the ganglion cell boundaries), ganglion cell layer (GCL+) (between the RNFL and the inner nuclear layer boundaries, including ganglion cell bodies and retinal astrocytes), and GCL++ (between the ILM and the inner nuclear layer boundaries, including the cell bodies of the horizontal, bipolar and amacrine cells). We also obtained the thicknesses of the posterior vascular structure: the choroid (from the Bruch membrane to the choroidal-scleral interface).

Built-in DRI-OCT software (v 10.1.3.43469) was used to segment the structures and construct topographic maps. For each of the segmented structures, the mean thickness value was obtained in the 9 regions defined by the Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) chart: the central foveal circle (diameter = 1 mm), the parafoveal circle (diameter = 3 mm), and the perifoveal circle (diameter = 6 mm). The parafoveal region and the perifoveal regions (inner and outer circles, respectively) were subdivided into superior, inferior, temporal, and nasal subfields (Figure 2).

All scans were performed by the same experienced operator, who was blinded for presence/absence of FM in each subject. When analyzing the OCT data, one eye from each participant was chosen at random.

Procedure

The study protocol was approved by the Ethics Committee of the Miguel Servet Hospital at the University of Zaragoza and adhered to the tenets of the Declaration of Helsinki. All participants provided written informed consent. The procedure included two visits: (1) The psychiatric evaluation with physical exploration, including cranial pares exploration, and psychophysical evaluation (producing a Mini-Mental State Examination [MMSE] score), FIQ and EQ-5D. (2) The ophthalmological evaluation with best-corrected visual acuity (BCVA), intraocular pressure measurement, and OCT evaluation.

Data analysis

Statistical analyses were performed using IBM SPSS Statistics 25 software (SPSS Inc. Chicago, Illinois, USA). The normality of distribution of continuous variables was tested using the Shapiro-Wilk test. Values were expressed as mean values \pm standard deviation (\pm SD) for normally distributed variables and as median and quartiles (median [quartile]) for non-normally distributed variables.

The difference between variables was evaluated using Student's *t* test (normally distributed variables) or the Mann-Whitney test for groups of non-normally distributed variables. For the analysis of qualitative variables, a chi squared test was used. All tests were 2-tailed and *p* values < .05 were considered statistically significant. To establish the correlation between variables, Pearson's correlation coefficient was used.

The AUC was employed to assess the discriminant capacity of each of the features proposed in this study. The classification process was summarized in a confusion matrix with sensitivity, specificity and ROC (receiver operating characteristic) analysis parameters.

Non-informative features substantially increase classification error in classification algorithms. One approach to overcome this limitation is to combine multiple classifiers into an ensemble that often performs better than the individual learners, especially in the presence of poor discriminative features (Barandela et al., 2003).

Among the options available in the Classification Learner app from Matlab® (ver. R2020a), we obtained the best results with an ensemble of weak decision trees built using the RUSBoost algorithm. RUSBoost combines random data undersampling with a boosting algorithm (Seiffert et al., 2010). Data undersampling balances the input class distribution while boosting builds the ensemble classifier with a linear combination of weak classifiers. Decision tree algorithms are a non-parametric supervised learning method with a flowchart-like tree structure that attempts to find the relationship between the target class and the input features.

Results

Table 1 shows the main demographic and clinical data for the control (*n* = 32) and FM (*n* = 29) groups. The control group includes 7 males, while the FM group consists exclusively of females ($\chi^2(1) = 7.17, p = .007$). Although the age of the control group (median: 60.85[8.85] years; range: 32.1–84.86) is

slightly higher than the age of the FM group (median: 58.45 [15.07] years; range: 31.87–73.57), there is no significant difference (Mann–Whitney test, $p = .185$, $AUC = .590$).

The mean age of diagnosis was 44.47 ± 9.85 years, the average duration of the disease was 13.14 ± 4.70 years and the respective results of the EQ-5D and FIQ scales were 39.16 ± 19.43 and 65.41 ± 21.20 in the FM group.

According to the Giesecke classification, 17 patients belong to the atypical FM subgroup, 8 to the depressive subgroup and 4 to the biological subgroup. We performed an ANOVA analysis to check that no statistical differences in disease duration, FIQ and EQ-5D ($p > .05$) exist between the 3 subgroups.

Considering the FM patients as a whole (including the 3 subgroups), there is an inverse correlation between the results of the EQ-5D and FIQ questionnaires ($r = -.67$; $p = .001$). There are no significant correlations between the EQ-5D and FIQ values, patient age and duration of disease. Absolute patient age correlates positively with the EQ-5D scale in the depressive ($r = .73$, $p = .040$) and biological ($r = .96$, $p = .038$) subgroups.

Table 2 shows the thickness values in the 5 structures analyzed and in the 9 regions of the ETDRS chart. The AUC value is also indicated so as to assess in each structure and region the degree of affectionation by the disease of the variables analyzed.

Our results do not show any significant difference ($p \geq .66$) in any region of the choroid. In the RNFL layer, a significant difference was only found in the IN_I region ($p = .01$). In the complete retina and GCL+ and GCL++ layers, a significant difference (controls vs FM) was found in the 4 regions that define the inner ring: IN_T, IN_S, IN_N and IN_I.

Automatic classification

As inputs to the automatic classifier, we tested the 4 variables with the greatest discriminant capacity, as evaluated using the AUC parameter: IN_I_RETINA ($AUC = .72$), IN_I_GCL++ ($AUC = .72$), IN_I_GCL+ ($AUC = .70$), and IN_T_GCL+ ($AUC = .71$). Figure 3 shows the ROC curve for these 4 variables. Since the AUC values of these variables are similar, this criterion is not decisive for selecting the input feature vector of the classifier. Additionally, a strong correlation between these 4 variables ($r > .80$; $p < .001$) (Table 3) is verified, which implies they contain redundant information; a good feature vector must contain variables uncorrelated with each other.

Relief (Kira & Rendell, 1992) is a multivariable feature selection algorithm that determines the importance of features according to their ability to identify instances that are near to each other. This algorithm gives a weight (W) value in the rank (-1, +1) to each variable, where a higher weight value indicates stronger discriminant capacity. Using the relief Matlab function (MathWorks, Natick, MA, USA), the weights of the four variables are $W_{IN_I_RETINA} = 0.0131$, $W_{IN_I_GCL++} = 0.0128$, $W_{IN_I_GCL+} = 0.0065$, and $W_{IN_T_GCL+} = 0.0065$.

Based on all the above results, IN_I in the GCL++ and IN_I in the complete retina were selected as inputs to the classifier.

The RUSBoosted trees classifier was implemented in the Matlab® Classification Learner with the following model

parameters: maximum number of splits = 20, number of learners = 30 and learning rate = .1. The results of classification using this system on our database are shown in Table 4, achieving accuracy = .82, sensitivity = .86, specificity = .78 and $AUC = .82$.

Discussion

As part of the process of identifying objective biomarkers, this study provides insight into the structural affectionation that fibromyalgia causes in retinal structures. Retinal thicknesses were measured using a state-of-the-art OCT system (SS-OCT) and the results were analyzed using artificial intelligence algorithms in order to advance the implementation of a diagnostic aid system. This study conducts a multidisciplinary evaluation of fibromyalgia, combining biomedicine and engineering to perform an easy, innocuous, non-invasive test (OCT) with which to detect a hard-to-diagnose systemic pathology.

Literature on retinal degeneration in FM patients is scarce. Ulusoy et al. (2018) provided new insights into the pathophysiology of this syndrome by detecting choroidal thinning in the macular area of FM patients. This decrease in blood perfusion was suggested to be related to alterations in autonomic nervous system functioning.

Current views on the etiology of FM suggest an involvement of central phenomena, with the central nervous system (CNS) playing a leading role (Sawaddiruk et al., 2017). However, there are not many hypotheses to explain retinal thinning in FM. Previous studies described neurobiological and structural brain abnormalities in these patients (Clauw, 2014; Jensen et al., 2013).

In our study, in examining 5 retinal structures we observed that in all of them, and in most regions of the ETDRS chart, the mean thickness value in the control subjects exceeded that of the FM patients, although in the RNFL layer (except IN_I region) and in choroid there was no significant difference. In the complete retina, and GCL+ and GCL++ layers we found a significant difference between the thicknesses in the control subjects and that in FM patients; the region in which thinning manifested most consistently comprises the 4 regions that define the inner ring: IN_T, IN_S, IN_N and IN_I.

These findings suggest the presence of neurodegeneration as a pathophysiological mechanism of FM, as already demonstrated in (García-Martin et al., 2016). This degeneration appears mainly to affect ganglion cells (hence the greater affectionation of the GCL) and suggests that there is an axonal loss at CNS level that causes anterograde degeneration with thinning or loss of ganglion cell axons until thinning of this layer presents in the parafoveal area (where parvocellular cells are concentrated).

Two types of ganglion cells intermingle in the retina: large magnocellular ganglion cells (which carry information about movement, location and perception of depth) and smaller parvocellular ganglion cells (which transmit information about color, shape and texture) and are mostly concentrated in the foveal region. Although both types of pathway reach the thalamus, they carry different information. In the thalamus they innervate the different layers of the lateral geniculate nucleus of that structure, doing so in order but

separately. In the geniculate nucleus of the thalamus, where the fibers of the visual pathway are concentrated, there are two types of layer that receive visual pathways, one that solely receives M-ganglion cell axons (magnocellular layers) and another that receives P-cells (parvocellular layers). It appears that the area comprising the parvocellular layers is the one most affected in FM and, therefore, a reduction in their number causes anterograde degeneration, the result being that it is the parafoveal area that shows thinning.

Although studies by Bambo et al. (2015), and Wolfe et al. (2010), suggested alterations in ocular perfusion in FM patients, in our study we did not find any differences in the choroidal layer between healthy control subjects and FM patients. As Bambo et al used a new device to detect colorimetric changes in the peripapillary area without employing OCT technology, their results are not comparable with our findings. Wolfe et al. (2010) used an SD-OCT system with manual, non-automated choroidal layer measurements that relied strongly on the observer and his/her experience. They only took 7 manual measurements, while in our study using SS-OCT we took 64 measurements on a grid covering the optic nerve and the posterior pole of the eyeball. The device obtains these recordings automatically from the region spanning the Bruch membrane to the choroidal-scleral interface.

For this reason, the results of any study performed using SD-OCT are less accurate, reproducible and reliable than those performed using SS-OCT, which does incorporate software capable of automatically measuring choroid thickness over a large area, taking multiple measurements not influenced by the observer.

Compared with SD-OCT, SS-OCT offers greater acquisition speed (approximately 100,000 A-scans/s vs. 40,000 in SD-OCT) as it does not require a spectroscope to obtain different wavelengths. SS-OCT employs a short-cavity swept laser with a tunable wavelength of operation and a wavelength centered on 1050 nm (sweep range of approximately 100 nm) (Kishi, 2016). Another noteworthy advantage of SS-OCT is that its wavelength is greater than the 850 nm generally used in SD-OCT, which gives it greater capacity to penetrate retinal tissue. For these reasons, we consider the results of this study to be more reliable as regards assessment of choroid thicknesses in FM patients.

According to Desideri et al. (2019), when analyzing choroid thicknesses, OCT should be performed at the same time of day, a series of ophthalmological data relating to the choroid (axial length, among others) should be obtained, and note should be taken if the patients' medication (e.g., anti-hypertensive drugs) alters choroid perfusion. These data were taken into account in our study and all assessments of both control subjects and FM patients were performed between 10:00 and 13:00 hours.

To evaluate the behavior of a diagnostic aid system, an automatic classifier has been used, testing as inputs the variables in Table 2 with the greatest discriminant capacity. We observed that the greatest accuracy is obtained with two input variables (GCL+ : IN₁ and complete retina: IN₁).

One of the limitations of this study is that it only included females as patients. This is not the only study in which this occurs, since the prevalence of fibromyalgia is much higher in females (about 90% of patients are women) (Andrés-Rodríguez, Borràs, Feliu-Soler, Pérez-Aranda, Rozadilla-

Sacanell, Montero-Marin et al., 2019; Gendelman et al., 2018; Groven et al., 2020). Another limitation is the small size of our population: studies with larger sample sizes, and validations of our findings in other populations presenting different genetic and geographic characteristics, will be important to validating the external accuracy of our conclusions.

In conclusion, FM causes progressive GCL thinning detectable by SS-OCT, which may be an objective and non-invasive marker with which to detect this disease. We believe that more studies, with larger samples, would be of great value, especially in assessing treatment effectiveness and studying the pathophysiology of this disease.

Funding

This work was supported by the Carlos III Health Institute [grant numbers PI17/01726 and PI20/00437, to EGM]; Secretary of State for Research, Development and Innovation [grant number DPI2017-88438-R (AEI/FEDER, UE), to LB] and RETICS Ofdared, RD16/0008/020 to LB and RD16/0008/029 to EGM. They played no role in the study design, data analysis, reporting results or the decision to submit the manuscript for publication.

References

- Andrés-Rodríguez, L., Borràs, X., Feliu-Soler, A., Pérez-Aranda, A., Rozadilla-Sacanell, A., Arranz, B., Montero-Marin, J., García-Campayo, J., Angarita-Osorio, N., Maes, M., & Luciano, J. V. (2019). Machine Learning to Understand the Immune-Inflammatory Pathways in Fibromyalgia. *International Journal of Molecular Sciences*, 20. <https://doi.org/10.3390/ijms20174231> Article 4231.
- Andrés-Rodríguez, L., Borràs, X., Feliu-Soler, A., Pérez-Aranda, A., Rozadilla-Sacanell, A., Montero-Marin, J., Maes, M., & Luciano, J. V. (2019). Immune-inflammatory pathways and clinical changes in fibromyalgia patients treated with Mindfulness-Based Stress Reduction (MBSR): A randomized, controlled clinical trial. *Brain, Behavior, and Immunity*, 80, 109-119. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2019.02.030>.
- Bambo, M. P., García-Martin, E., Gutierrez-Ruiz, F., Magallon, R., Roca, M., García-Campayo, J., & Pablo, L. E. (2015). Study of perfusion changes in the optic disc of patients with fibromyalgia syndrome using new colorimetric analysis software. *Journal Français d'Ophtalmologie*, 38, 580-587. <https://doi.org/10.1016/j.jfo.2015.01.010>.
- Barandela, R., Sanchez, J. S., & Valdovinos, R. M. (2003). New Applications of Ensembles of Classifiers. *Pattern Analysis and Applications*, 6, 245-256. <https://doi.org/10.1007/s10044-003-0192-z>.
- Ciregia, F., Giacomelli, C., Giusti, L., Boldrini, C., Piga, I., Pepe, P., Concesi, A., Gori, S., Lucacchini, A., Mazzoni, M. R., & Bazzichi, L. (2019). Putative salivary biomarkers useful to differentiate patients with fibromyalgia. *Journal of Proteomics*, 190, 44-54. <https://doi.org/10.1016/j.jprot.2018.04.012>.
- Clauw, D. J. (2014). Fibromyalgia. *JAMA*, 311. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.3266> Article 1547.
- Clos-García, M., Andrés-Marin, N., Fernández-Eulate, G., Abecia, L., Lavín, J. L., van Liempd, S., Cabrera, D., Royo, F., Valero, A., Errazquin, N., Gómez Vega, M. C., Govillard, L., Tackett, M. R., Tejada, G., González, E., Anguita, J., Bujanda, L., Callejo Orcasitas, A. M., Aransay, A. M., Maiz, O., López de Munain, A., & Falcón-Pérez, J. M. (2019). Gut microbiome and serum metabolome analyses identify molecular

- biomarkers and altered glutamate metabolism in fibromyalgia. *EbioMedicine*, 46, 499-511. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.07.031>.
- Czakó, C., Kovács, T., Ungvari, Z., Csiszar, A., Yabluchanskiy, A., Conley, S., Csipo, T., Lipez, A., Horváth, H., Sándor, G. L., István, L., Logan, T., Nagy, Z. Z., & Kovács, I. (2020). Retinal biomarkers for Alzheimer's disease and vascular cognitive impairment and dementia (VCID): Implication for early diagnosis and prognosis. *Geroscience*, 42, 1499-1525. <https://doi.org/10.1007/s11357-020-00252-7>.
- Demmin, D. L., Mote, J., Beaudette, D. M., Thompson, J. L., & Silverstein, S. M. (2020). Retinal functioning and reward processing in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 219, 25-33. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.06.019>.
- Desideri, L. F., Barra, F., & Ferrero, S. (2019). The importance of avoiding confounding factors when measuring choroid by optical coherence tomography in psychotic patients. *Psychiatry Research*, 279. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.05.071> Article 366.
- Dominguez, A., Medina, A., & Navas, N. (2020). Validación del cuestionario fibromyalgia impact questionnaire (FIQ) adaptado al español. *Revista Sanitaria de Investigación*. <https://www.revistasanitariadeinvestigacion.com/validacion-del-cuestionario-fibromyalgia-impact-questionnaire-fiq-adaptado-al-espanol/>.
- García-Martin, E., Ara, J. R., Martín, J., Almarcegui, C., Dolz, I., Vilades, E., Gil-Arribas, L., Fernández, F. J., Polo, V., Larrosa, J. M., Pablo, L. E., & Satue, M. (2017). Retinal and Optic Nerve Degeneration in Patients with Multiple Sclerosis Followed up for 5 Years. *Ophthalmology*, 124, 688-696. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2017.01.005>.
- García-Martin, E., García-Campayo, J., Puebla-Guedea, M., Ascaso, F. J., Roca, M., Gutierrez-Ruiz, F., Vilades, E., Polo, V., Larrosa, J. M., Pablo, L. E., & Satue, M. (2016). Fibromyalgia is correlated with retinal nerve fiber layer thinning. *PLOS ONE*, 11. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0161574> Article e0161574.
- García Martin, E., Gavín, A., Ciprés, M., García-Camoavo, J., Vilades, E., Orduna, E., Polo, V., Larrosa, J. M., Pablo, L. E., & Satue, M. (2019). Visual function and retinal changes in patients with bipolar disorder. *Retina*, 39, 2012-2021. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000002252>.
- García-Martin, E., Rodríguez-Mena, D., Herrero, R., Almarcegui, C., Dolz, I., Martín, J., Ara, J. R., Larrosa, J. M., Polo, V., Fernández, J., & Pablo, L. E. (2013). Neuro-ophthalmologic evaluation, quality of life, and functional disability in patients with MS. *Neurology*, 81, 76-83. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318299cdd9>.
- Gavín, A., García-Martin, E., García-Campayo, J., Vilades, E., Orduna, E., & Satue, M. (2021). The use of optical coherence tomography in the evaluation of patients with bipolar disorder. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología*, 96, 141-151. <https://doi.org/10.1016/j.oftal.2020.07.022>.
- Gendelman, O., Amital, H., Bar-On, Y., Ben-Ami Shor, D., Amital, D., Tiosano, S., Shalev, V., Chodick, G., & Weitzman, D. (2018). Time to diagnosis of fibromyalgia and factors associated with delayed diagnosis in primary care. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 32, 489-499. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2019.01.019>.
- Giesecke, T., Williams, D. A., Harris, R. E., Cupps, T. R., Tian, X., Tian, T. X., Gracely, R. H., & Clauw, D. J. (2003). Subgrouping of fibromyalgia patients on the basis of pressure-pain thresholds and psychological factors. *Arthritis & Rheumatism*, 48, 2916-2922. <https://doi.org/10.1002/art.11272>.
- Gracely, R. H., Petzke, F., Wolf, J. M., & Clauw, D. J. (2002). Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. *Arthritis & Rheumatism*, 46, 1333-1343. <https://doi.org/10.1002/art.10225>.
- Groven, N., Fors, E. A., Stunes, A. K., & Reitan, S. K. (2020). MCP-1 is increased in patients with CFS and FM, whilst several other immune markers are significantly lower than healthy controls. *Brain, Behavior, & Immunity - Health*, 4. <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2020.100067> Article 100067.
- Häuser, W., Perrot, S., Clauw, D. J., & Fitzcharles, M. (2018). Unravelling Fibromyalgia—Steps Toward Individualized Management. *The Journal of Pain*, 19, 125-134. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2017.08.009>.
- Häuser, W., Sarzi-Puttini, P., & Fitzcharles, M. A. (2019). Fibromyalgia syndrome: Under-, over- and misdiagnosis. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 37, 590-597.
- Jensen, K. B., Srinivasan, P., Spaeth, R., Tan, Y., Kosek, E., Petzke, F., Carville, S., Fransson, P., Marcus, H., William, S. C. R., Choy, E., Vitton, O., Gracely, R., Ingvar, M., & Kong, J. (2013). Overlapping structural and functional brain changes in patients with long-term exposure to fibromyalgia pain. *Arthritis & Rheumatism*, 65, 3293-3303. <https://doi.org/10.1002/art.38170>.
- Kind, P., Dolan, P., Gudex, C., & Williams, A. (1998). Variations in population health status: results from a United Kingdom national questionnaire survey. *British Medical Journal*, 316, 736-741. <https://doi.org/10.1136/bmj.316.7133.736>.
- Kira, K., & Rendell, L. A. (1992). A Practical Approach to Feature Selection. *Machine Learning Proceedings* (pp. 249-256). Elsevier.
- Kishi, S. (2016). Impact of swept source optical coherence tomography on ophthalmology. *Taiwan Journal of Ophthalmology*, 6, 58-68. <https://doi.org/10.1016/j.tjo.2015.09.002>.
- LoMartire, R., Ang, B. O., Gerdle, B., & Vixner, L. (2019). Psychometric properties of Short Form-36 Health Survey, EuroQol 5-dimensions, and Hospital Anxiety and Depression Scale in patients with chronic pain. *Pain*, 161, 83-95. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001700>.
- Minerbi, A., Gonzalez, E., Brereton, N. J. B., Anjarkouchian, A., Dewar, K., Fitzcharles, M.-A., Chevalier, S., & Shir, Y. (2019). Altered microbiome composition in individuals with fibromyalgia. *Pain*, 160, 2589-2602. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001640>.
- Montero-Marin, J., Andrés-Rodríguez, L., Tops, M., Luciano, J. V., Navarro-Gil, M., Feliu-Soler, A., López-Del-Hoyo, Y., & García-Campayo, J. (2019). Effects of attachment-based compassion therapy (ABCT) on brain-derived neurotrophic factor and low-grade inflammation among fibromyalgia patients: A randomized controlled trial. *Scientific Reports*, 9, 15639. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-52260-z>.
- Onuora, S. (2016). Optic nerve damaged in patients with fibromyalgia. *Nature Reviews Rheumatology*, 12. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2016.185> 622-622.
- Pardos-Gascón, E. M., Narambuena, L., Leal-Costa, C., & van-derHofstadt-Román, C. J. (2021). Differential efficacy between cognitive-behavioral therapy and mindfulness-based therapies for chronic pain: Systematic review. *International Journal of Clinical and Health Psychology*, 21. <https://doi.org/10.1016/j.ijchp.2020.08.001> Article 100197.
- Paul, J. K., Iype, T. R., D., Hagiwara, Y., Koh, J. W., & Acharya, U. R. (2019). Characterization of fibromyalgia using sleep EEG signals with nonlinear dynamical features. *Computers in Biology and Medicine*, 111. <https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2019.103331> Article 103331.
- Petzold, A., Balcer, L. J., Calabresi, P. A., Costello, F., Frohman, T. C., Frohman, E. M., Martinez-Lapiscina, E. H., Green, A. J., Kardon, R., Outteryck, O., Friedemann, P., Schippling, S., Vermersch, P., Villoslada, P., Balk, L. J., & ERN-EYE, IMSVISUAL (2017). Retinal layer segmentation in multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *The Lancet Neurology*, 16, 797-812. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30278-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30278-8).
- Polo, V., García-Martin, E., Bambo, M. P., Pinilla, J., Larrosa, J. M., Satue, M., Otin, S., & Pablo, L. E. (2014). Reliability and validity of Cirrus and Spectralis optical coherence tomography for

- detecting retinal atrophy in Alzheimer's disease. *Eye*, 28, 680-690. <https://doi.org/10.1038/eye.2014.51>.
- Prados, G., Miró, E., Martínez, M. P., Sánchez, A. I., Lami, M. J., & Cáliz, R. (2020). Combined cognitive-behavioral therapy for fibromyalgia: Effects on polysomnographic parameters and perceived sleep quality. *International Journal of Clinical and Health Psychology*, 20, 232-242. <https://doi.org/10.1016/j.ijchp.2020.04.002>.
- Ratchford, J. N., Quigg, M. E., Conger, A., Frohman, T., Frohman, E., Balcer, L. J., Calabresi, A., & Kerr, D. A. (2009). Optical coherence tomography helps differentiate neuromyelitis optica and MS optic neuropathies. *Neurology*, 73, 302-308. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181af78b8>.
- Rivera, J., & González, T. (2004). The Fibromyalgia Impact Questionnaire: A validated Spanish version to assess the health status in women with fibromyalgia. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 22, 554-560.
- Sánchez-Morta, E. M., Fuentes, J. L., Miguel-Jiménez, J. M., Boquete, L., Ortiz, M., Orduna, E., Satue, M., & Garcia-Martin, E. (2021). Automatic diagnosis of bipolar disorder using optical coherence tomography data and artificial intelligence. *Journal of Personalized Medicine*, 11. <https://doi.org/10.3390/jpm11080803> Article 803.
- Satue, M., Rodrigo, M. J., Obis, J., Vilades, E., Gracia, H., Otin, S., Fuertes, M. I., Alarcia, R., Crespo, J. A., Polo, V., Larrosa, J. M., Pablo, L. E., & Garcia-Martin, E. (2017). Evaluation of progressive visual dysfunction and retinal degeneration in patients with Parkinson's disease. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 58. <https://doi.org/10.1167/iov.16-20460> Article 1151.
- Satue, M., Seral, M., Otin, S., Alarcia, R., Herrero, R., Bambo, M. P., Fuertes, M. I., Pablo, L. E., & Garcia-Martin, E. (2014). Retinal thinning and correlation with functional disability in patients with Parkinson's disease. *British Journal of Ophthalmology*, 98, 350-355. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2013-304152>.
- Satue, S., Obis, J., Rodrigo, M. J., Otin, S., Fuertes, M. I., Vilades, E., Gracia, H., Ara, J. R., Alarcia, R., Polo, V., Larrosa, J. M., Pablo, L. E., & Garcia-Martin, E. (2016). Optical coherence tomography as a biomarker for diagnosis, progression and prognosis of neurodegenerative diseases. *Journal of Ophthalmology*, 2016. Article 8503859 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5093273/pdf/JOPH2016-8503859.pdf>.
- Sawaddiruk, P., Paiboonworachat, S., Chattipakorn, N., & Chattipakorn, S. C. (2017). Alterations of brain activity in fibromyalgia patients. *Journal of Clinical Neuroscience*, 38, 13-22. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2016.12.014>.
- Seiffert, C., Khoshgoftaar, T. M., Van Hulse, J., & Napolitano, A. (2010). RUSBoost: A Hybrid Approach to Alleviating Class Imbalance. *IEEE Transactions on Systems, Man, and Cybernetics – Part A: Systems and Humans*, 40, 185-197. <https://doi.org/10.1109/TSMCA.2009.2029559>.
- Ting, D. S. W., Pasquale, L. R., Peng, L., Campbell, J. P., Lee, A. Y., Raman, R., Wei Tan, G. S., Schmetterer, L., Keane, P. A., & Wong, T. Y. (2019). Artificial intelligence and deep learning in ophthalmology. *British Journal of Ophthalmology*, 103, 167-175. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2018-313173>.
- Tran, W. T., Jerzak, K., Lu, F.-I., Klein, J., Tabbarah, S., Lagree, A., Wu, T., Rosado-Mendez, I., Law, E., Saednia, K., & Sadeghi-Naini, A. (2019). Personalized breast cancer treatments using artificial intelligence in radiomics and pathomics. *Journal of Medical Imaging and Radiation Sciences*, 50, 532-541. <https://doi.org/10.1016/j.jmir.2019.07.010>.
- Ulusoy, M. O., Kal, A., İşik-Ulusoy, S., & Kal, Ö. (2018). Choroidal thickness in patients with fibromyalgia and correlation with disease severity. *Indian Journal of Ophthalmology*, 66, 428-432. https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_877_17.
- Wolfe, F., Clauw, D. J., Fitzcharles, M. A., Goldenberg, D. L., Katz, R. S., Mease, P., Russell, A. S., Russell, J., Winfield, J., & Yunus, M. B. (2010). The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care & Research*, 62, 600-610. <https://doi.org/10.1002/acr.20140>.
- Wolfe, F., Smythe, H. A., Yunus, M. B., Bennett, R. M., Bombardier, C., Goldenberg, D. L., Tugwell, P., Campbell, S. M., Abeles, M., Clark, P., Fam, A. G., Farber, S. J., Flechtner, J. J., Franklin, M., Gatter, R. A., Hamaty, D., Lessard, J., Lichtbroun, A. S., Masi, A. T., Mccain, G. A., Reynolds, J., Romano, T. J., Russell, J., & Sheon, R. P. (1990). The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. *Arthritis & Rheumatism*, 33, 160-172. <https://doi.org/10.1002/art.1780330203>.
- Yılmaz, U., Küçük, E., Ülgen, A., Özköse, A., Demircan, S., Ulusoy, D. M., & Zararsız, G. (2016). Retinal nerve fiber layer and macular thickness measurement in patients with schizophrenia. *European Journal of Ophthalmology*, 10, 375-378. <https://doi.org/10.5301/ejo.5000723>.
- Zhang, J. R., Cao, Y. L., Li, K., Wang, F., Wang, Y. L., Wu, J. J., Pei, S. F., Chen, J., Mao, C. J., & Liu, C. F. (2021). Correlations between retinal nerve fiber layer thickness and cognitive progression in Parkinson's disease: A longitudinal study. *Parkinsonism and Related Disorders*, 82, 92-97. <https://doi.org/10.1016/j.parkreidis.2020.11.025>.



Editorial

**Neurorretina as an objective potential method for
 fibromyalgia diagnosis[☆]**

**La neurorretina como potencial método objetivo para el diagnóstico
 de la fibromialgia**

Fibromyalgia (FM) was first described by the American College of Rheumatology in 1990 as pain for more than 3 months in a continuous, diffuse and generalized manner over the entire body surface. In 2016, new diagnostic criteria were published that included, in addition to pain, other accompanying symptoms: sleep disturbances, mood disturbances, cognitive dysfunction, fatigue, irritable bowel syndrome and temporomandibular dysfunction.¹ Associated ocular symptoms such as foreign body sensation, irritation, blurred vision, dry eyes and decreased corneal sensitivity have been reported.

Given the heterogeneous symptomatology of patients with FM, the need to classify them became evident. Giesecke et al.² established 3 groups of FM based on pain threshold to pressure and psychological factors: biological, depressive and atypical.

Due to the lack of knowledge of the etiopathogenesis and the presence of such a wide range of symptoms, many of which are considered functional because there is no anatomopathological explanation, FM has classically been an entity of clinical diagnosis and exclusion. However, there is an important familial association in patients with FM,³ suggesting a genetic etiology. For example, the *HTR2A*, *RGS4* and *GRIA4* genes have been associated with FM and alterations in pain perception. Allelic variants with a higher presence in FM patients have been described in genes responsible for the serotonin 5-HT_{2A} receptor, serotonin transporter, dopamine receptor 4 and catecholaminomethyl transferase. These studies show a possible genetic basis of central nervous system (CNS) dysfunction in terms of neurotransmission and pain processing.

There is consensus that the main alteration in patients with FM is located in the CNS, being classified as central sensitization disorders. Using single photon emission tomography, Mountz et al.⁴ showed hypoperfusion in the thalamus and caudate nucleus in patients with FM. Using functional magnetic resonance imaging, Gracely et al.⁵ observed significant differences in the hypersignal in pain-related areas in patients with FM compared to healthy controls when faced with the same painful stimulus. Through neuroimaging studies, Foerster et al.⁶ observed vascular alterations in patients with FM, predominantly in the thalamus. The presence of functional alterations in CNS imaging tests means that FM is classified as a neurodegenerative disease.

Multiple studies have demonstrated axonal loss in the retinal nerve fiber layer (RNFL) in neurodegenerative processes such as multiple sclerosis, Parkinson's disease and Alzheimer's disease.⁷ Due to all this, it is plausible to hypothesize that the alterations in the CNS of patients with FM could be reflected in the neuroretina of these patients. In 2016 García-Martín et al.⁸ observed for the first time thinning in the RNFL in patients with FM through optical coherence tomography (OCT), even in early stages of the disease. Moreover, the impact on the temporal sectors of the RNFL was greater in the biological FM subgroup, suggesting the presence of neurodegenerative processes in this subgroup. Similarly, Cordon et al.⁹ recently found thinning of the inner retinal layers in the macular region in patients with FM, correlating this degeneration with greater severity of the disease and worse quality of life in these patients.

[☆] Please cite this article as: Vicente Altabás MJ, Satué Palacián M, Cordon Ciordia B, Vilades Palomar E, Fernández Velasco D, Tello Roger Á, et al. La neurorretina como potencial método objetivo para el diagnóstico de la fibromialgia. Arch Soc Esp Oftalmol. 2021;96:569-570.

On the other hand, just as there are similarities between the CNS and the optic nerve and retina due to their common embryological origin, similarities in microvascularization are observed. Previous studies have demonstrated alterations in optic nerve perfusion in patients with FM using color analysis software. Recent innovations in OCT technology, such as Swept Source devices, have improved the study of the choroids in neurodegenerative diseases. The introduction of OCT angiography has also expanded the study of the superficial vascular layers of the retina as well as the choroid. Ulusoy et al.¹⁰ found choroidal vascular alterations in patients with FM that could be a source of biomarkers, useful for diagnosis, staging of disease severity and follow-up.

Currently, the diagnosis of FM is exclusively clinical, and there are no imaging or laboratory tests to confirm this syndrome. The findings of thinning of the RNFL observed through OCT, as well as the choroidal vascular alterations seen in OCT angiography, could help to establish quantifiable tools to facilitate an understanding of the underlying pathophysiological mechanisms, diagnosis, monitoring of progression, as well as to identify patients with worse prognosis or at greater risk of loss of quality of life and to assess the effectiveness of treatments. In addition, it is a non-invasive, cost-effective, fast and convenient tool. Currently there are very few studies evaluating the retina and its vascularization in FM, possibly due to the lack of a good understanding of the pathophysiology of this condition. We believe that encouraging more studies following these guidelines could be crucial to advance the knowledge of this controversial disease.

Financing

Río Hortega Research Contract M17/00213, Research Projects PI17/01726 and PI20/00437 (Instituto de Salud Carlos III).

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interests.

REFERENCES

1. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Häuser W, Katz R, et al. Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Semin Arthritis Rheum.* 2016;46:319-29.
2. Giesecke T, Williams DA, Harris RE, Cupps TR, Tiang X, Tiang TX, et al. Subgrouping of Fibromyalgia patients on the basis of pressure-pain thresholds and psychological factors. *Arthritis Rheum.* 2003;48:2916-22.
3. Diatchenko L, Fillingim RB, Smith SB, Maixner W. The phenotypic and genetic signatures of common musculoskeletal pain conditions. *Nat Rev Rheumatol.* 2013;9:340-50.
4. Mountz JM, Bradley LA, Alarcón GS. Abnormal functional activity of the central nervous system in fibromyalgia syndrome. *Am J Med Sci.* 1998;315:385-96.
5. Gracely RH, Petzke F, Wolf JM, Clauw DJ. Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 2002;46:1333-43.
6. 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.* 2011;32:1873-8.
7. Polo V, García-Martín 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.* 2014;28:680-90.
8. García-Martín E, García-Campayo J, Puebla-Guedea M, Ascaso FJ, Roca M, Gutiérrez-Ruiz F, et al. Fibromyalgia is correlated with retinal nerve fiber layer thinning. *PLoS One.* 2016;11:e0161574.
9. Cerdón B, Orduna E, Viladés E, García-Martín E, García-Campayo J, Puebla-Guedea M, et al. Analysis of retinal layers in fibromyalgia patients with premium protocol in optical tomography coherence and quality of life. *Curr Eye Res.* 2021. <http://dx.doi.org/10.1080/02713683.2021.1951301>. Epub ahead of print.
10. Ulusoy MC, Ka A, İşik-Ulusoy S, Kal Ö. Choroidal thickness in patients with fibromyalgia and correlation with disease severity. *Indian J Ophthalmol.* 2018;66:428-32.

M.J. Vicente Altabás^{a,b}, M. Satué Palacián^{a,b,c},
B. Cerdón Ciordia^{a,b}, E. Vilades Palomar^{a,b},
D. Fernández Velasco^b, Á. Tello Roger^{a,b},
E. García-Martín^{a,b,c,*}

^a Departamento de Oftalmología, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, Spain

^b Grupo de investigación e innovación Miguel Servet Oftalmología (GIMSO), Instituto de Investigación Sanitaria Aragón (IIS Aragón), Universidad de Zaragoza, Zaragoza, Spain

^c RETICS: Red temática de investigación en salud de las patologías oculares, Madrid, Spain

*Corresponding author.

E-mail address: egmvivax@yahoo.com (E. García-Martín).
2173-5794/© 2021 Sociedad Española de Oftalmología.
Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.
Available online 30 September 2021
<https://doi.org/10.1016/j.oftale.2021.07.003>

13. BIBLIOGRAFÍA

1. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, Tugwell P, Campbell SM, Abeles M, Clark P. The American College of Rheumatology 1990 criteria for classification of Fibromyalgia: report of the multicenter criteria committee. *Arthritis Rheum.* 1990;33:160–72.
2. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Häuser W, Katz R, Mease PJ, Russell AS, Russell IJ, Walitt B. 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Semin Arthritis Rheum.* 2016;46:319–29.
3. Zdebik N, Zdebik A, Bogusławska J, Przeździecka-Dołyk J. Fibromyalgia syndrome and the eye-A review. *Surv Ophthalmol.* 66(1):132–7.
4. Giesecke T, Williams DA, Harris RE, Cupps TR, Tiang X, Tiang TX, Gracely RH, Clauw DJ. Subgrouping of Fibromyalgia patients on the basis of pressure-pain thresholds and psychological factors. *Arthritis Rheum.* 2003;48:2916–22.
5. Heidari F, Afshari M, Moosazadeh M. Prevalence of fibromyalgia in general population and patients, a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int.* 2017;37:1527–39.
6. Seoane-Mato D, Sánchez-Piedra C, Silva-Fernández L, Sivera F, Blanco FJ, Pérez F et al. Prevalence of rheumatic diseases in adult population in Spain (EPISER 2016 study): Aims and methodology. *Reum Clin.* 2019;15:90–6.
7. Font Gayà T, Bordoy Ferrer C, Mas JA, Seoane-Mato D, Álvarez Reyes F, Delgado Sánchez M, et al. Prevalence of fibromyalgia and associated factors in Spain. *Clin Exp Rheumatol.* 2020;123(1):47-52.
8. Diatchenko L, Fillingim RB, Smith SB, Maixner W. The phenotypic and genetic signatures of common musculoskeletal pain conditions. *Nat Rev Rheumatol.* 2013;9(6):340–350.
9. Smith SB, Maixner DW, Fillingim RB, Slade G, Gracely RH, Ambrose K, Zaykin DV, Hyde C, John S, Tan K, Maixner W and Diatchenko L. Large candidate gene association study reveals genetic risk factors and therapeutic targets for fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 2012;64(2):584–93.
10. Buskila D, Sarzi-Puttini P, Ablin JN. The genetics of fibromyalgia syndrome. *Pharmacogenomics.* 2007;8(1):67–74.

11. Gracely RH, Petzke F, Wolf JM, Clauwn DJ. Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 2002;46(5):1333–43.
12. Siracusa R, Di Paola R, Cuzzocrea S, Impellizzeri D. Fibromyalgia: pathogenesis, mechanisms, diagnosis and treatment options update. *Int J Mol Sci.* 2021;22:3891
13. Sanada K, Alda M, Salas M, Pérez-Yus MC, Demarzo M, García-Toro M et al. Effects of non-pharmacological interventions on inflammatory biomarker expression in patients with fibromyalgia: a systematic review. *Arthritis Res Ther.*2015;17:272.
14. 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.* 2013;70(1):34–43.
15. Ratchford JN, Quigg ME, Conger A, Frohman T, Frohman E, Balcer LJ et al. Optical coherence tomography helps differentiate neuromyelitis optica and MS optic neuropathies. *Neurology.* 2009;73(4):302–308.
16. Larrosa JM, Garcia-Martin E, Bambo MP, Pinilla J, Polo V, Otin S et al. New diagnostic tool for Alzheimer’s disease using a linear discriminant function for Fourier domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55(5):3043–51.
17. 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.* 2014;28(6):680–90.
18. Garcia-Martin E, Satue M, Fuertes I, Otin S, Alarcia R, Herrero R et al. Ability and reproducibility of Fourier-domain optical coherence tomography to detect retinal nerve fiber layer atrophy in Parkinson’s disease. *Ophthalmology.* 2012;119(10):2161–7.
19. Aaker GD, Myung JS, Ehrlich JR, Mohammed M, Henschcliffe C, Kiss S. Detection of retinal changes in Parkinson’s disease with spectral-domain optical coherence tomography. *Clin Ophthalmol.* 2010;4:1427–32.

20. Satue M, Seral M, Otin S, Alarcia R, Herrero R, Bambo MP et al. Retinal thinning and correlation with functional disability in Parkinson's disease patients. *Br J Ophthalmol*. 2014;98(3):350–5.
21. 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).
22. Regatieri CV, Branchini L, Fujimoto JG, Duker JS. Choroidal imaging using spectral-domain optical coherence tomography. *Retina*. 2012;32(5):865–876.
23. Masala A, Di Mola I, Cellerino M, Pera V, Vagge A, Uccelli A, et al. Choroidal thickness in multiple sclerosis: an optical coherence tomography study. *J Clin Neurol*. 2022;18(3):334-342.
24. Obis J, Satue M, Alarcia R, Pablo LE, Garcia-Martin E. Update on visual function and choroidal-retinal thickness alterations in Parkinson's disease. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2018;93(5):231-238.
25. Li M, Li R, Lyu JH, Chen JH, Wang W, Gao ML, et al. Relationship between Alzheimer's disease and retinal choroidal thickness: a cross-sectional study. *J Alzheimers Dis*. 2021;80(1):407-419.
26. Bambo MP, 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.
27. Ulusoy MG, Kal A, Işik-Ulusoy S, Kal Ö. Choroidal thickness in patients with fibromyalgia and correlation with disease severity. *Indian J Ophthalmol*. 2018; 66(3):428–432.
28. Weil R, Schrag AE, Warren J, Crutch S, Lees A, Morris H. Visual dysfunction in Parkinson's disease. *Brain*. 2016;139(11):2827-2843.
29. Pelak V, Hills W. Vision in Alzheimer's disease: a focus on the anterior afferent pathway. *Neurodegener Dis Manag*. 2018;8(1):49-67.
30. Montero-Marin J, Andrés-Rodríguez L, Tops M, Luciano JV, Navarro-Gil M, Feliu-Soler A, et al. Effects of attachment-based compassion therapy (ABCT) on brain-derived neurotrophic factor and low-grade inflammation among fibromyalgia patients: A randomized controlled trial. *Sci Rep*. 2019;9(1):15639.

31. Mountz JM, Bradley LA, Alarcón GS. Abnormal functional activity of the central nervous system in fibromyalgia syndrome. *Am J Med Sci.* 1998;315(6):385–96.
32. Gracely RH, Petzke F, Wolf JM, Clauwn DJ. Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 2002;46(5):1333–43.
33. Foerster BR, Petrou M, Harris RE, Barker PB, Hoeffner EG, Clauwn DJ, Sundgren PC. Cerebral blood flow alterations in pain-processing regions of patients with fibromyalgia using perfusion MR imaging. *Am J Neuroradiol.* 2011;32(10):1873–1878.
34. Garcia-Campayo J, Fayed N, Serrano-Blanco A et al. Brain dysfunction behind functional symptoms: neuroimaging and somatoform, conversive, and dissociative disorders. *Curr Opin Psychiatry* 2009;22:224-31
35. Häuser W, Ablin J, Fitzcharles MA, Littlejohn G, Luciano JV, Usui C, Walitt B. Fibromyalgia. *Nat Rev Dis Primers.* 2015;1:15022.
36. Sluka, K. A. & Clauw, D. J. Neurobiology of fibromyalgia and chronic widespread pain. *Neuroscience.* 2016;338: 114–29.
37. Carney KR, Bryan CD, Gordon HB, Kwan KM. LongAxis: a MATLAB-based program for 3D quantitative analysis of epithelial cell shape and orientation. *BMC Dev Biol.* 2020;458(1):1–11. doi:10.1016/j.ydbio.2019.09.016.
38. Tang FY, Chan EO, Sun Z, Wong R, Lok J, Szeto S, Chan JC, Lam A, Tham CC, Ng DS, et al. Clinically relevant factors associated with quantitative optical coherence tomography angiography metrics in deep capillary plexus in patients with diabetes. *Eye and Vision.* 2020;7(1). doi:10.1186/s40662-019-0173-y.
39. Barandela R, Valdovinos RM, Sánchez JS. New applications of ensembles of classifiers. *Pattern Anal Appl.* 2003;6(3):245-256.
40. Seiffert C, Khoshgoftaar TM, Van Hulse J, Napolitano, A. RUSBoost: A hybrid approach to alleviating class imbalance. *IEEE Trans Syst Man Cybern Syst.* 2010;40(1):185-197.
41. Desmeules JA, Cedraschi C, Rapiti E, Baumgartner E, Finckh A, Cohen P, Dayer P, Vischer TL. Neurophysiologic evidence for a central sensitization in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 2003;48(5):1420–29.

42. Robinson ME, Craggs JG, Price DD, Perlstein WM, Staud R. Gray matter volumes of pain-related brain areas are decreased in fibromyalgia syndrome. *Clin J Pain*. 2011;12(4):436–43.
43. Gupta A, Silman AJ. Psychological stress and fibromyalgia: a review of the evidence suggesting a neuroendocrine link. *A Arthritis Res Ther*. 2004.
44. Galvez-Sánchez CM, Duschek S, Del Paso GAR. Psychological impact of fibromyalgia: current perspectives. *Psychol Res Behav Manag*. 2019;12:117–27.
45. Jensen KB, Kosek E, Petzke F, Carville S, Fransson P, Marcus H, Williams SCR, Choy E, Giesecke T, Mainguy Y, et al. Evidence of dysfunctional pain inhibition in Fibromyalgia reflected in rACC during provoked pain. *Pain*. 2009;144(1):95–100.
46. Lautenbacher S, Rollman GB. Possible deficiencies of pain modulation in fibromyalgia. *Clin J Pain*. 1997;13(3):189–96.
47. Kwiatek R, Barnden L, Tedman R, Jarrett R, Chew J, Rowe C, Pile K. Regional cerebral blood flow in fibromyalgia: single-photon-emission computed tomography evidence of reduction in the pontine tegmentum and thalamus. *Arthritis Rheum*. 2000;43(12):2823–33.
48. Katz DL, Greene L, Ali A, Faridi Z. The pain of fibromyalgia syndrome is due to muscle hypoperfusion induced by regional vasomotor dysregulation. *Med Hypotheses*. 2007;69(3):517–25.
49. Sawaddiruk P, Paiboonworachat S, Chattipakorn N, Chattipakorn SC. Alterations of brain activity in fibromyalgia patients. *J Clin Neurosci*. 2017;38:13–22.
50. Wolfe F, Clauw D, Fitzcharles MA, 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*. 2010;62:600–610.
51. Desideri LF, Barra F, Ferrero S. The importance of avoiding confounding factors when measuring choroid by optical coherence tomography in psychotic patients. *Psychiatry Res*. 2019; 279: Article 366.

52. Felgueiras H1, Parra J, Cruz S, Pereira P, Santos AF, Rua A, et al. Dyschromatopsia in Multiple Sclerosis Patients: A Marker of Subclinical Involvement? *J Neuroophthalmol.* 2016;36(3):275-9.
53. Villoslada P, Cuneo A, Gelfand J, Hauser SL, Green A. Color vision is strongly associated with retinal thinning in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2012;18(7):991–9.
54. Satue M, Seral M, Otin S, Alarcia R, Herrero R, Bambo MP, et al. Retinal thinning and correlation with functional disability in Parkinson’s disease patients. *British Journal of Ophthalmology* 2014;98(3):350-5.
55. Häuser, W. Ablin J, Fitzcharles MA, Littlejohn G, Luciano JV, Usui C, Walitt B. Fibromyalgia. *Nat Rev Dis Primers.* 2015;1:15022.
56. Sluka, K. A. & Clauw, D. J. Neurobiology of fibromyalgia and chronic widespread pain. *Neuroscience.* 2016;338: 114–129.
57. Rodríguez-Pintó, I., Agmon-Levin, N., Howard, A. & Shoenfeld, Y. Fibromyalgia and cytokines. *Immunol Lett.* 2014; 161: 200–203.
58. Üçeyler, N., Hauser, W. & Sommer, C. Systematic review with meta-analysis: cytokines in fibromyalgia syndrome. *BMC Musculoskelet Disord.* 2011;12: 245.
59. Lind AL, Just D, Mikus M, Fredolini C, Ioannou M, Gerdle B, Ghafouri B, Bäckryd E, Tanum L, Gordh T, Månberg A. CSF levels of apolipoprotein C1 and autotaxin found to associate with neuropathic pain and fibromyalgia. *J Pain Res.* 2019;12:2875-2889.
60. Andrés-Rodríguez L, Borrás X, Feliu-Soler A, Pérez-Aranda A, Rozadilla-Sacanell A, Montero-Marin J et al. Immune-inflammatory pathways and clinical changes in fibromyalgia patients treated with Mindfulness Based Stress Reduction (MBSR): a randomized, controlled clinical trial. *Brain Behav Immun.* 2019;80:109-119.
61. Gendelman O, Amital H, Bar-On Y, Ben-Ami Shor D, Amital D, Tiosano S et al. Time to diagnosis of fibromyalgia and factors associated with delayed diagnosis in primary care. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2018;32(4):489-499.
62. Groven N, Fors EA, Stunes AK, Reitan SK. MCP-1 is increased in patients with CFS and FM, whilst several other immune markers are significantly lower than healthy controls. *Brain Behav Immun Health.* 2020;4:100067.

63. Cheng AC, Pang CP, Leung AT, Chua JK, Fan DS, Lam DS. The association between cigarette smoking and ocular diseases. *Hong Kong Med J.* 2000;6(2):195-202.

M^a José Vicente Altabás

Análisis estructural y funcional de la neuro-retina
en pacientes con fibromialgia

Tesis Doctoral
Febrero 2024

Facultad de Medicina
Universidad de Zaragoza



Escuela
de Doctorado
Universidad Zaragoza



Facultad de Medicina
Universidad Zaragoza