

EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN VISUAL EN LOS PACIENTES CON FIBROMIALGIA

Fernando Gutiérrez Ruiz

Residente de 3º año Oftalmología HUMS

Directores: Elena García Martín

Vicente Polo Llorens

INDICE

- Resumen	Pag. 1
- Justificación	Pag. 2
- Introducción	Pag. 3-22
○ Fibromialgia	Pag. 3-4
○ Etiología y fisiopatología	Pag. 4-5
○ Epidemiología	Pag. 5
○ Clínica y diagnóstico	Pag. 5-9
○ Tratamiento	Pag. 9-10
○ La retina como ventana al SNC	Pag. 10-12
○ Capa de fibras nerviosas de la retina y nervio óptico	Pag. 12-16
○ OCT como método de exploración	Pag. 16-21
▪ Recuerdo histórico	Pag. 16-17
▪ Principios de la tecnología OCT	Pag. 17-21
○ Exploraciones funcionales	Pag. 21-22
- Planteamiento de la hipótesis	Pag. 23
- Objetivos	Pag. 23
- Material y métodos	Pag. 24-29
○ Sujetos a estudio	Pag. 24
○ Criterios de inclusión	Pag. 24
○ Criterios de exclusión	Pag. 24-25
○ Protocolo de estudio	Pag. 25-28
○ Análisis estadístico	Pag. 28-29

- Resultados	Pag. 30-37
○ Análisis descriptivo	Pag. 30-33
○ Análisis comparativo	Pag. 33-36
○ Estudio de correlación	Pag. 37
- Discusión	Pag. 38-39
- Conclusiones	Pag. 40
- Bibliografía	Pag. 41-43
- Anexos	Pag. 44-45

RESUMEN

PROPOSITO:

Demostrar que existe alteración en la función visual y en la capa de células ganglionares, demostrable mediante la exploración con tomografía de coherencia óptica (OCT) en pacientes de fibromialgia respecto a sujetos sanos.

MÉTODOS:

Pacientes afectos de fibromialgia (n=118) y sujetos sanos ajustados por edad (n=76) fueron sometidos a tipificación de la fibromialgia, cuestionarios EQ5D y SFM-FIQ, determinación de la agudeza visual y análisis estructural de la capa de células ganglionares usando un dispositivo de OCT (Cirrus OCT). Se compararon las diferencias entre los sujetos sanos y los que padecían fibromialgia. Se analizó así mismo, la correlación entre las medidas de la OCT, la duración de la enfermedad, la severidad y la repercusión en la calidad de vida.

RESULTADOS:

Se observó adelgazamiento de la capa de células ganglionares en los ojos de los pacientes afectos de fibromialgia en todas las zonas excepto en la fóvea, usando OCT Cirrus. Se detectó atrofia en la capa de células ganglionares en los ojos de los pacientes con fibromialgia, así como diferencias en lo referente a los test de sensibilidad al contraste.

CONCLUSIONES:

La OCT de dominio-Fourier es una técnica válida y fiable para la detección de atrofia retiniana y de capa de células ganglionares subclínica en fibromialgia.

JUSTIFICACIÓN

La ausencia de alteraciones demostrables en la exploración física, exámenes de laboratorio o estudios de imagen en los pacientes afectos de fibromialgia, hacen del diagnóstico de esta enfermedad un reto. Por otro lado, la etiología de la fibromialgia es desconocida y controvertida.

En los últimos años se han encontrado diversas alteraciones en los pacientes afectos de fibromialgia a nivel del sistema nervioso central (SNC), que se correlacionan fisiopatológicamente con la clínica que aparece en dicha enfermedad. Por este motivo, el estudio de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR), que no deja de ser tejido encefálico llevado a periferia, puede ser de gran ayuda en el diagnóstico y seguimiento de la fibromialgia. Para el estudio de dicha capa de la retina, se emplea la tomografía de coherencia óptica (OCT), que ya ha demostrado su utilidad en el diagnóstico de diversas patologías neurodegenerativas.

Por otro lado, el estudio de los defectos visuales en los pacientes con fibromialgia puede servirnos como indicador indirecto de daño a nivel de la vía visual y de la CFNR.

INTRODUCCIÓN

La fibromialgia se define como un trastorno no inflamatorio que afecta a las partes blandas del aparato locomotor, causando un dolor corporal difuso. Se caracteriza por un grupo de síntomas y trastornos músculoesqueléticos poco entendidos, entre los que se encuentran fundamentalmente la fatiga extrema, el dolor persistente, la rigidez de intensidad variable de los músculos, tendones y tejido blando circundante, y un amplio rango de otros 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 afecto¹. Es un trastorno presente en aproximadamente entre el 3 y el 6% de las mujeres jóvenes, comúnmente entre los 20 y los 50 años de edad²⁻⁴.

La fibromialgia es una patología con un diagnóstico controvertido, y algunos autores afirman que no debe considerarse como una enfermedad debido, entre otras razones, a la falta de anormalidades en el examen físico, en los exámenes de laboratorio objetivos o estudios de imágenes médicas para confirmar el diagnóstico¹. Aunque históricamente ha sido considerada un trastorno musculoesquelético y neuropsiquiátrico, las evidencias de investigaciones realizadas en las últimas tres décadas han puesto de manifiesto alteraciones en el sistema nervioso central que afectan a regiones del cerebro que podrían estar vinculadas tanto a los síntomas clínicos como a fenómenos descubiertos durante investigaciones clínicas⁵. Aunque todavía no existe una cura universalmente aceptada para la fibromialgia, hay tratamientos que han demostrado durante ensayos clínicos controlados ser eficaces en la reducción de los síntomas, como la educación del paciente, el ejercicio, las terapias conductuales y el consumo de ciertos fármacos⁶. La fibromialgia es una enfermedad reconocida por todas las organizaciones internacionales y por la Organización Mundial de la Salud (OMS) desde 1992⁷.

El término “Fibromialgia” deriva de la palabra latina fibro (tejido fibroso presente en ligamentos, tendones y fascias) y los términos griegos mio (tejido muscular), algos (dolor), y ia (condición). Fue propuesto por primera vez por Yunun y cols. en 1981, en sustitución del vocablo “Fibrositis”, con el que se denominaba a un tipo de alteración reumatológica caracterizada por la presencia de puntos sensibles musculares donde no podía evidenciarse inflamación tisular. Fibromialgia es el último

de diversos nombres utilizados desde el siglo XIX para referirse a un conjunto de síntomas, entre los que destacan enfermedad de los puntos sensibles, dolor muscular, miitis, fibromiositis nodular o reumatismo psicógeno, términos todos ellos que finalmente cayeron en desuso⁸.

En la década de los 90 el American College of Rheumatology (ACR) estableció unos criterios de clasificación de la fibromialgia basados en la existencia de dolor crónico generalizado y determinados “puntos dolorosos”¹. Con ello se pretendía agrupar e identificar un importante número de personas con necesidad de atención y tratamiento, que presentan síntomas similares y probablemente un proceso fisiopatológico común.

ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA

Hoy en día, la etiología y la fisiopatología de la fibromialgia, son desconocidas, aunque se baraja como principal hipótesis, la existencia de una alteración en la modulación y amplificación del dolor⁵.

El modelo fisiopatológico aceptado en la actualidad, sugiere la existencia de una alteración en los mecanismos centrales de la modulación del dolor como resultado de una disfunción en alguno o algunos neurotransmisores. Esta alteración, de acuerdo con el modelo, tendría lugar debido a una deficiencia en alguno de los neurotransmisores inhibitorios a nivel central (serotonina, encefalina, noradrenalina...) y a una hiperactividad de los neurotransmisores excitatorios (sustancia P, glutamato, bradiquinina...) de la transmisión nociceptiva. Estas alteraciones pueden ser desencadenadas, de acuerdo con el modelo aceptado, por factores estresantes como son infecciones víricas, estrés psicológico, o traumatismos físicos; aunque estos factores desencadenantes no son causa suficiente, ya que tienen que estar presentes ambas disfunciones, y por tanto existiría una predisposición genética⁹.

Unidas a estas alteraciones en los neurotransmisores, también hay que tener en cuenta la implicación en la fisiopatología que tienen tanto el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal y el sistema nervioso simpático, ya que son los principales órganos del sistema de respuesta al estrés¹⁰.

De acuerdo con el modelo actual de la enfermedad, un factor estresante podría producir una modificación en el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal por mecanismos hoy en día desconocidos, con consecuencias a nivel del sistema nervioso simpático y

serotoninérgico. Por este motivo, se especula que el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal juega un papel fundamental en la instauración de la sintomatología presente en la fibromialgia.

EPIDEMIOLOGÍA

Dependiendo de los criterios diagnósticos empleados, la frecuencia oscila entre 1,2 y el 8% de la población²⁻⁴.

La relación hombres/mujeres afectos de fibromialgia con los nuevos criterios diagnósticos (comentados más adelante), es de 1:2. En cuanto a la prevalencia de la enfermedad, presenta similares valores en todas las culturas, razas y grupos étnicos⁴.

La fibromialgia puede presentarse a cualquier edad, incluyendo la infancia.

El dolor musculoesquelético crónico generalizado podemos encontrarlo en alrededor del 30% de la población³.

La fibromialgia es, por lo tanto, un problema frecuente en la práctica clínica. En nuestro país, la prevalencia de esta enfermedad se sitúa entre el 2,1 y el 5,7% de la población general adulta y ocupa el 5-8% de las de atención primaria, con lo que es la causa más frecuente del dolor osteomuscular generalizado y crónico^{11, 12}.

CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO

La fibromialgia es una enfermedad de diagnóstico controvertido, llegando algunos autores a negar la entidad como una enfermedad en sí misma, dada la ausencia de alteraciones demostrables en la exploración física, mediante analíticas y pruebas de laboratorio o pruebas de imagen.

Los criterios de la American College of Rheumatology (ACR)¹, consiguieron que se aceptase la existencia de la fibromialgia como entidad clínica independiente dentro de la medicina. Además del dolor musculoesquelético, se incluyeron los trastornos psicológicos dentro de los criterios diagnósticos.

Se han propuesto diversas clasificaciones clínicas para abordar de la manera más adecuada esta enfermedad: clasificación de Giesecke y cols., clasificación de Müller y cols, clasificación de Thieme y cols, y clasificación de Hasset y cols.

Dentro de estas clasificaciones clínicas, cabe prestar especial atención a la de Giesecke, elegida para orientar las medidas terapéuticas según el grado de enfermedad en el Documento de Consenso interdisciplinar para el tratamiento de la fibromialgia publicado en 2010⁶.

Es esencial llevar a cabo una anamnesis exhaustiva en los pacientes que padecen fibromialgia. El principal síntoma es el dolor generalizado, que empeora con el estrés, desencadenantes emocionales, el frío o la actividad física mantenida. Este dolor puede tener como síntomas acompañantes la rigidez articular matutina, la presencia de parestesias en extremidades, astenia y alteraciones del sueño. También se pueden presentar síntomas como cefaleas, acúfenos, sensación de inestabilidad, alteraciones en la capacidad de concentración, disfunción temporomandibular y colon irritable, entre otros. Los pacientes con fibromialgia presentan frecuentemente intolerancia a estímulos, olfativos y auditivos, por lo que se debe preguntar acerca de aquellas situaciones en el entorno que puedan ser perjudiciales.

Se debe hacer hincapié durante la entrevista clínica en los aspectos psicológicos y psiquiátricos, como son los antecedentes psiquiátricos personales y familiares, situación psicopatológica actual, relaciones familiares, condiciones sociolaborales...

El diagnóstico de fibromialgia se basa exclusivamente en la sintomatología clínica que manifiesta el paciente, esto es, la existencia de dolor generalizado y desencadenado por la presión de los puntos sensibles de la fibromialgia, y que fueron establecidos por la ACR en 1990, ya que, hasta ahora, se carece de datos objetivos analíticos, de imagen o anatomopatológicos específicos de la fibromialgia.

Recientemente se ha llevado a cabo una validación de los criterios diagnósticos empleados en la fibromialgia¹³. Son los siguientes:

1. Historia de dolor generalizado:

El dolor es considerado generalizado cuando: hay dolor en el lado derecho o izquierdo del cuerpo y dolor por encima y por debajo de la cintura. Además debe haber dolor en esqueleto axial (cervical, o región anterior del tórax, o columna dorsal, o parte inferior de la espalda). En esta definición el dolor de hombro y nalga se considera dentro de dolor del lado derecho o izquierdo del cuerpo. Dolor en parte baja de la espalda se considera como dolor del segmento inferior.

2. Dolor a la palpación digital, debe estar presente en al menos 11 de los 18 puntos sensibles siguientes:

- Occipital: Bilateral. En las inserciones del músculo suboccipital.
- Cervical inferior: Bilateral. En las porciones anteriores de los espacios interapofisarios transversos de C5- C7.
- Trapecio: Bilateral. En la mitad del borde superior.
- Supraespinoso: Bilateral. En su origen, encima de la espina de la escápula, cercano al borde medial.
- Segunda costilla: Bilateral. En la segunda unión costo-condral justamente lateral en relación a las uniones de las superficies localizadas por encima.
- Epicóndilo lateral: Bilateral, 2 cm distal a los epicóndilos.
- Glúteo: Bilateral. En el cuadrante supero-externo de nalga, en el pliegue anterior del músculo.
- Trocánter mayor: Bilateral, posterior a la prominencia trocantérea.
- Rodilla: Bilateral. En la bolsa adiposa medial próxima a la línea articular.

La palpación digital debería llevarse a cabo con una fuerza aproximada de 4 Kg. Para que el punto sensible pueda ser considerado positivo, el paciente tiene que indicar aquella palpación que es dolorosa. Sensible no debe ser considerada dolorosa. El paciente con fibromialgia debe cumplir ambos criterios. El dolor generalizado debe estar presente por lo menos 3 meses. La presencia de una segunda enfermedad clínica no excluye el diagnóstico de fibromialgia.

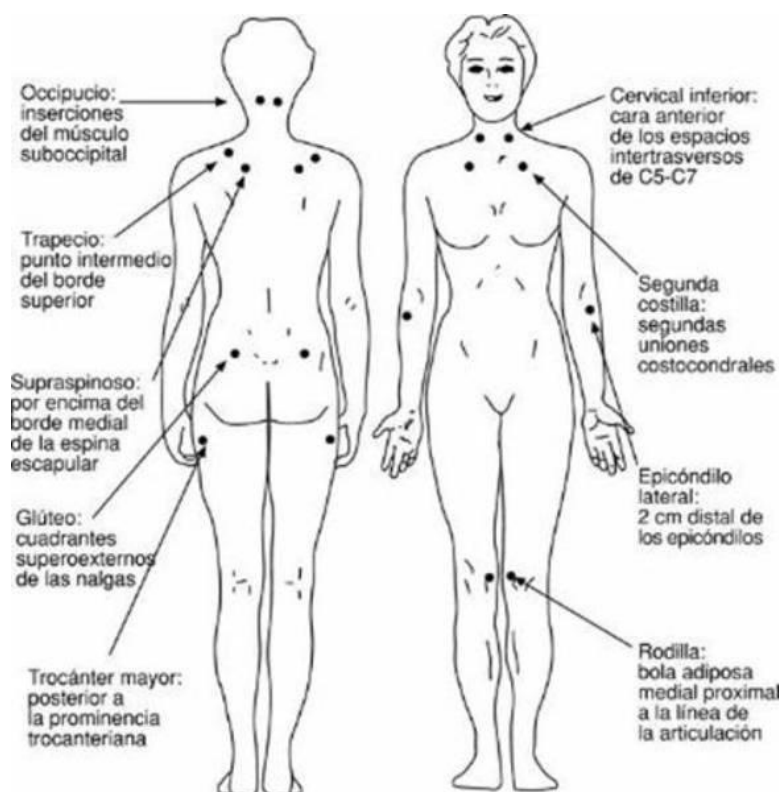


Figura 1 Puntos dolorosos en la fibromialgia

Es frecuente que los pacientes refieran dolor a los estiramientos laterales en las zonas cervicales y lumbares. En algunos enfermos se detecta alodinia dinámica al roce cutáneo o al pellizco suave de zonas musculares, generalmente en zona de trapecios, parte proximal de brazos y muslos, realizado con los dedos de la mano, pulgar y 2º a 5. El paciente lo define como una sensación de ardor o escozor.

Recientemente un grupo de expertos de la ACR, como consecuencia de las limitaciones señaladas, ha propuesto unos nuevos criterios preliminares de diagnóstico de la fibromialgia. Dichos criterios se han obtenido mediante un estudio comparativo entre un amplio grupo de pacientes diagnosticados de fibromialgia y un grupo control de individuos con dolor osteoarticular no inflamatorio, de similar edad y sexo¹³. En estos nuevos criterios, ya no se emplea como elemento fundamental el recuento de los puntos dolorosos, sino que se emplea la valoración del dolor generalizado, la presencia de astenia, alteraciones en el sueño y síntomas cognitivos y orgánicos. Por otro lado, aportan unas escalas de gravedad que facilitan al médico la evaluación del dolor y el

resto de manifestaciones clínicas en cada paciente concreto, así como el seguimiento de su evolución.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la fibromialgia debe integrar, por una parte, opciones farmacológicas y, por otra, involucrar al paciente como una parte activa del proceso. Es importante la reducción de los factores estresantes, la higiene del sueño y el ejercicio. La terapia farmacológica puede ser de ayuda en el alivio de determinados síntomas, pero aquellos pacientes que no se acogen a esta primera medida, rara vez obtienen una buena respuesta al tratamiento farmacológico.

Tratamiento farmacológico

Los fármacos que han resultado efectivos en el tratamiento de la fibromialgia, tienen dos principales mecanismos de acción; uno de ellos es la estimulación de los neurotransmisores inhibidores, como son la noradrenalina y la serotonina (antidepresivos tricíclicos, antidepresivos duales)^{14, 15} o el ácido gammaaminobutírico (gammahidroxitirato)^{16,17}. El otro mecanismo de acción es la inhibición de los neurotransmisores estimuladores como el glutamato (gabapentina y derivados)¹⁸.

La hiperactividad que se ha demostrado en el sistema opioide endógeno de los pacientes que padecen fibromialgia, puede ser la explicación a por qué los tratamientos con opioides no resultan efectivos y por qué el tratamiento con dosis bajas de naltrexona se plantea como una prometedora opción¹⁹. De hecho, los opioides no sólo no son efectivos sino que pueden incrementar el dolor en estos pacientes induciendo una situación conocida como hiperalgesia dependiente de opioides²⁰.

Hay diversos fármacos que se encuentran respaldados por una fuerte evidencia científica en lo referente a su efectividad en el tratamiento de la fibromialgia, como son los antidepresivos tricíclicos, los gabapentinoides, los inhibidores de la recaptación de la serotonina y la noradrenalina, y el gammahidroxitirato.

Existen otras opciones farmacológicas con menor evidencia que las respalde, como son los antiguos inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina, la naltrexona a bajas dosis, la reboxetina y los derivados cannabinoides.

A menudo es necesaria la combinación de varios fármacos con diferentes mecanismos de acción para lograr el control de la enfermedad.

La eficacia de los analgésicos clásicos como los antiinflamatorios no esteroideos, los glucocorticoides y los opioides poseen una eficacia más bien escasa en el tratamiento del dolor crónico, dado que sólo se obtiene respuesta en un tercio de los pacientes.

Tratamiento no farmacológico

Las tres terapias no farmacológicas que han sido más estudiadas y poseen una mayor evidencia que las respalda (1A) son la educación del paciente, la terapia cognitiva comportamental y el ejercicio. La respuesta a estas terapias no farmacológicas en ocasiones es superior a la del tratamiento farmacológico. Estas terapias pueden dar lugar a mejorías clínicas sostenidas de más de un año de duración^{21, 22}.

Los tratamientos alternativos pueden resultar útiles como terapia coadyuvante; pero hay que tener en cuenta que, como en otras patologías, poseen muy poca evidencia que los respalde; por eso mismo, el principio a tener en cuenta para su utilización es siempre el de que no causen daño al paciente.

A pesar de creerse que la base fisiopatológica de la fibromialgia no está relacionada con el daño tisular o la inflamación, se ha demostrado en algunos pacientes la existencia de neuropatías de pequeña fibra en las biopsias²³.

Las nuevas técnicas de neuroestimulación central que se encuentran en desarrollo, van encaminadas a la estimulación de las áreas cerebrales encargadas del control del dolor, de manera que parecen opciones prometedoras para futuros tratamientos de la fibromialgia²⁴.

LA RETINA COMO VENTANA AL SNC

La retina tiene su origen embriológico en el tubo neural, de manera que es una ventana para la exploración del estado del SNC. Consta de retina sensorial y retina neural, la primera se encarga de la fototransducción, y la segunda de iniciar el procesamiento de la información visual.

La retina es una estructura localizada en la zona interna del globo ocular y consta de 10 capas que son las siguientes:

- Epitelio pigmentario de la retina: se trata de la capa más externa de la retina y consta de células cúbicas con gránulos de melanina.
- Capa de fotorreceptores: se trata de los segmentos más externos de los fotorreceptores.
- Membrana limitante externa: no es realmente una membrana, sino uniones intercelulares entre los fotorreceptores y las células de Müller.
- Capa nuclear externa: en ella se encuentran los núcleos de los fotorreceptores.
- Capa plexiforme externa: en ella es donde tiene lugar la sinapsis entre los fotorreceptores y las células bipolares.
- Capa granular interna: constituida por los núcleos de las células amacrinas, bipolares y horizontales.
- Capa plexiforme interna: en esta capa tiene lugar la sinapsis entre las células ganglionares, amacrinas y bipolares.
- Capa de células ganglionares: en ella encontramos los núcleos de las células ganglionares.
- Capa de fibras nerviosas de la retina: constituida por los axones de las células ganglionares de manera que, al unirse, constituyen el nervio óptico.
- Membrana limitante interna: sirve como separación entre la retina y el humor vítreo.

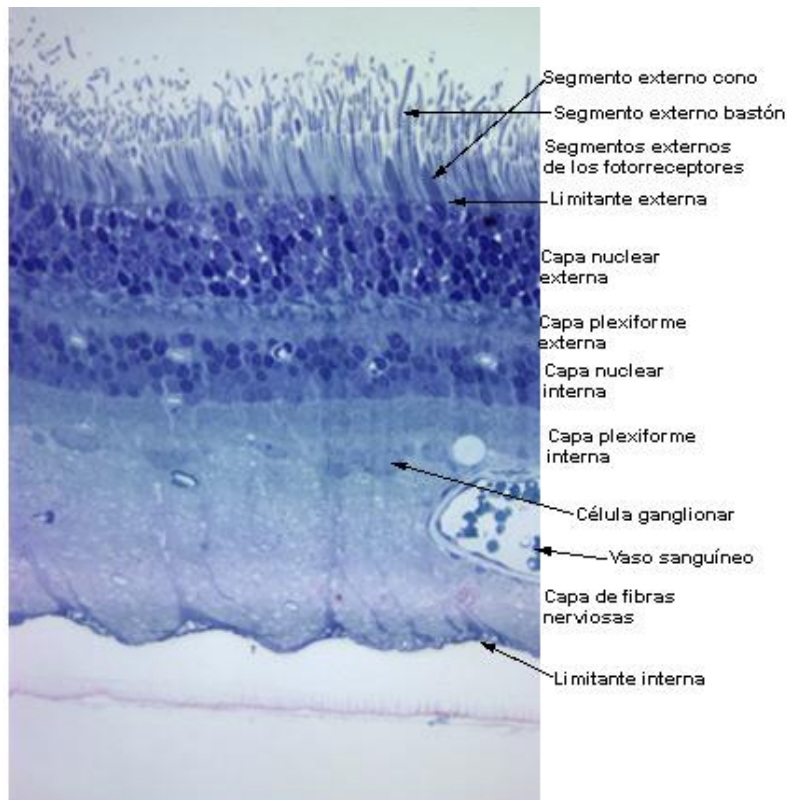


Figura 2. Histología de la retina

En este trabajo, vamos a centrarnos en la capa de fibras nerviosas de la retina como biomarcador de la fibromialgia, por lo cual, vamos a hacer especial hincapié en esta capa.

CAPA DE FIBRAS NERVIOSAS DE LA RETINA Y NERVIO ÓPTICO

Los axones de las células ganglionares constituyen la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) en su camino hacia el disco óptico. Esta capa tiene un mayor grosor en la zona peripapilar y un menor grosor en la zona periférica. Esta distribución se correlaciona con el patrón retinotópico de las células ganglionares, lo que significa que cada punto de la retina tiene su equivalente en una región dada del cuerpo geniculado lateral y de la corteza visual correspondiente²⁵ (figura 3).

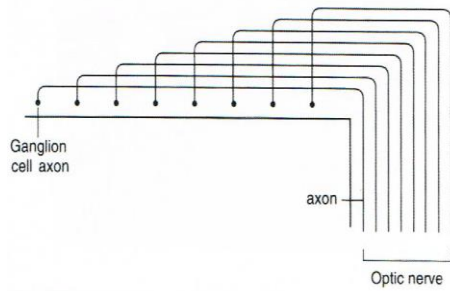


Figura 3. Organización de las fibras nerviosas

Los haces nasales de fibras nerviosas de la retina llevan una distribución recta hacia el disco óptico; por otro lado, los haces temporales llevan una distribución arciforme, dado que tienen que evitar la zona perimacular, por esto, reciben el nombre de haces arciformes²⁶.

Aquellas fibras originadas en la zona nasal respecto a la fóvea tienen un recorrido rectilíneo hacia el disco óptico constituyendo el haz papilomacular. En la zona temporal a la fóvea, se encuentra el rafe medio; esta estructura consiste en una banda estrecha localizada en el meridiano horizontal; en dicha zona, los axones de la zona superior e inferior sufren entrecruzamiento.

Los axones que constituyen la CFNR no se distribuyen de manera caótica en el nervio óptico, sino que siguen un patrón retinotópico, de forma que cada cuadrante del nervio óptico tiene su correspondencia con una cuadrante retiniano²⁷ (figura 4).

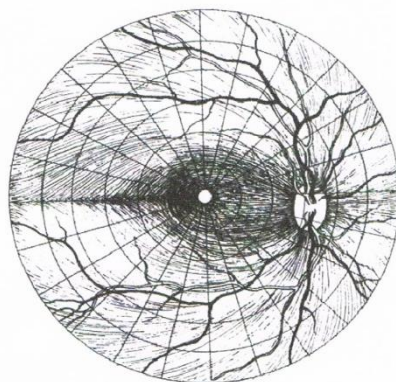


Figura 4. Organización de los axones de la retina

El tamaño de la papila oscila entre 1,15 y 4,94 mm², siendo de mayor tamaño en la población de raza negra que en la caucásica²⁸.

Aquellos haces que se localizan en la zona peripapilar externa constituyen lo que recibe el nombre de anillo neurorretiniano. La zona central del disco óptico no está constituida por axones, sino que contiene la arteria y la vena central de la retina con el tejido conectivo correspondiente y forma lo que conocemos como excavación del disco óptico²⁹ (figura 5).

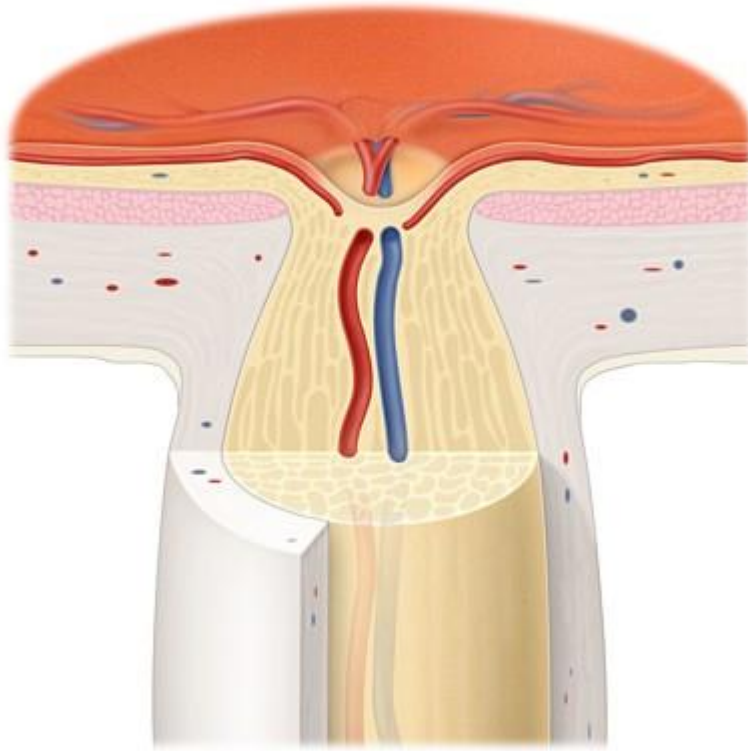


Figura 5. Cabeza del nervio óptico

El tamaño papilar influye directamente en el tamaño de la excavación, de manera que este puede variar entre 0 y 3.07 mm². La asimetría interocular en el tamaño de la papila es menor de 1 mm² en el 99 % de la población, por lo que ante la presencia de asimetría papilar clara debemos plantearnos la existencia de patología.

El grosor del anillo neurorretiniano no sigue una distribución simétrica en todos los cuadrantes, de manera que de mayor a menor, se distribuye en el siguiente orden (figura 6):

- Inferior
- Superior
- Nasal

- Temporal

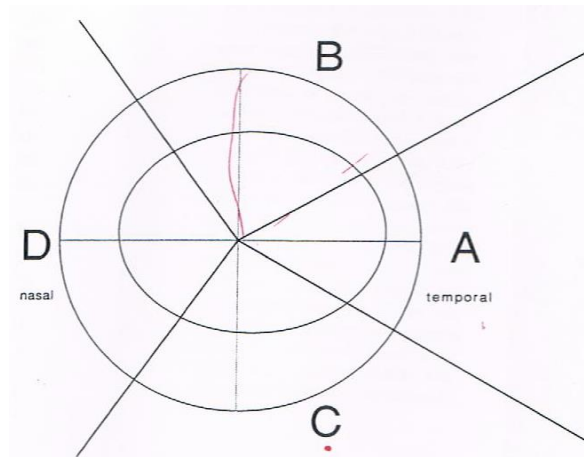


Figura 6. Grosor del anillo neuroretiniano.

El nervio óptico, está constituido por la unión de los axones de las células ganglionares. Se trata de una estructura mielinizada, recubierta por oligodendrocitos y no por células de Schwan. Esto guarda similitud con la estructura en el SNC; y es uno de los motivos por los que el nervio óptico es considerado SNC llevado a periferia. El otro motivo por el que se realiza esta consideración es que se encuentra recubierto por una prolongación de las tres coberturas que hay en el SNC: duramadre, piamadre y aracnoides.

El nervio óptico tiene su origen anatómico en el disco óptico que es la confluencia de los axones de las células ganglionares de la retina. Consta de cuatro porciones:

- Porción intraocular o intraescleral: es el lugar donde se produce la confluencia de aproximadamente 1-1,2 millones de axones de células ganglionares y atraviesa la esclera a través de la lámina cribosa, que consta de 200-300 canales que permiten el paso de los axones.
- Porción intraorbitaria: en esta porción, el nervio óptico se encuentra recubierto por duramadre y aracnoides, que permiten el flujo de líquido cefalorraquídeo recubriendo el nervio óptico. Tras atravesar la lámina cribosa, el nervio óptico queda recubierto por una envoltura de mielina y aumenta su diámetro desde 1,5 mm (que tiene en el disco óptico) hasta los 3-

4 mm. Esta porción mide aproximadamente unos 28 mm de longitud hasta el canal óptico.

- Porción intracanalicular: al entrar el nervio óptico en el canal óptico, la envoltura meníngea se fusiona con la zona periorbitaria. Esta porción está rodeada así mismo por el anillo de Zinn; que es donde tienen su origen los 4 músculos rectos y el músculo oblicuo superior.
- Porción intracraneal: en este recorrido, el NO pasa por debajo del ligamento falciforme (es una porción de duramadre). Una vez entra en la cavidad craneal, el nervio óptico pierde su envoltura meníngea.

OCT COMO METODO DE EXPLORACIÓN

Recuerdo histórico

La OCT ha adquirido un importante papel diagnóstico en la práctica clínica de la oftalmología en un breve periodo de tiempo; ya que la primera OCT retiniana fue realizada en 1989 por David Huang, que publicó los resultados en 1991, habiendo alcanzado una resolución de 15 micras en muestras de retina y de coronarias “ex-vivo”. La comparación de los resultados obtenidos en dicha prueba con la histología de los tejidos, supuso un paso gigantesco en la evolución de esta técnica³⁰.

El siguiente hito en el desarrollo de esta tecnología fue el acoplamiento de esta tecnología a un dispositivo similar a una lámpara de biomicroscopía modificada en 1995.

En 1996 se comercializa el primer dispositivo de OCT, que es mejorado en dos ocasiones (en el año 2000 y en el año 2002).

Dado el gran tiempo que era preciso para la adquisición de imágenes y sus limitaciones por la sensibilidad a los movimientos oculares, en el año 2001 surgió la OCT de dominio espectral, que reducía considerablemente el tiempo de obtención de las imágenes; pero no todo eran ventajas, dado que el tiempo de obtención de imágenes era más breve, pero el procesamiento de las mismas requería una gran cantidad de tiempo.

El siguiente paso en la evolución de esta tecnología fue el acortamiento del tiempo de procesamiento de las imágenes, así como la aplicación de la OCT a otras exploraciones como la del segmento anterior.

Principios de la tecnología OCT

La manera más sencilla de comprender el funcionamiento de la OCT, es comparándola con la ecografía, ya que se basan en el mismo principio de medición de la intensidad y de la latencia de la onda reflejada tras hacer incidir una onda sobre un determinado tejido. La principal diferencia entre la ecografía y la OCT es que en la primera se emplean ultrasonidos y en la segunda radiación luminosa; este dato es importante dada la diferencia de velocidad que existe entre estos dos tipos de radiación, ya que la primera viaja a una velocidad de 1500 m/s y la segunda viaja a una velocidad de 3×10^8 m/s. Esto conlleva que, mientras que en el caso de los ultrasonidos el retraso de tiempo entre la onda incidente y la onda reflejada es mensurable mediante cristales piezoeléctricos, en el caso de la radiación luminosa no es posible realizar esta medida de este modo, ya que hablamos de magnitudes del orden de femtosegundos.

La solución al problema que se plantea con la medida del retraso entre la onda incidente y la onda reflejada se encontró mediante el uso de un interferómetro. Este dispositivo se basa en hacer recorrer a un mismo rayo de luz dos caminos diferentes, separándolo previamente en dos haces de luz. Uno de los caminos es conocido, de manera que al volver a ser reflejados los dos haces en un mismo punto, se lleva a cabo la comparación de las interferencias que ha sufrido el haz que ha recorrido el camino desconocido con las que ha sufrido el que ha recorrido el camino conocido. Mediante el análisis de este patrón, podemos inferir las modificaciones que el medio recorrido ha producido en nuestro haz de luz, permitiéndonos calcular la intensidad y el retardo de la luz reflejada (figura 7).

La OCT está basada en la interferometría de baja coherencia, ya que se emplean fuentes de luz de banda ancha.

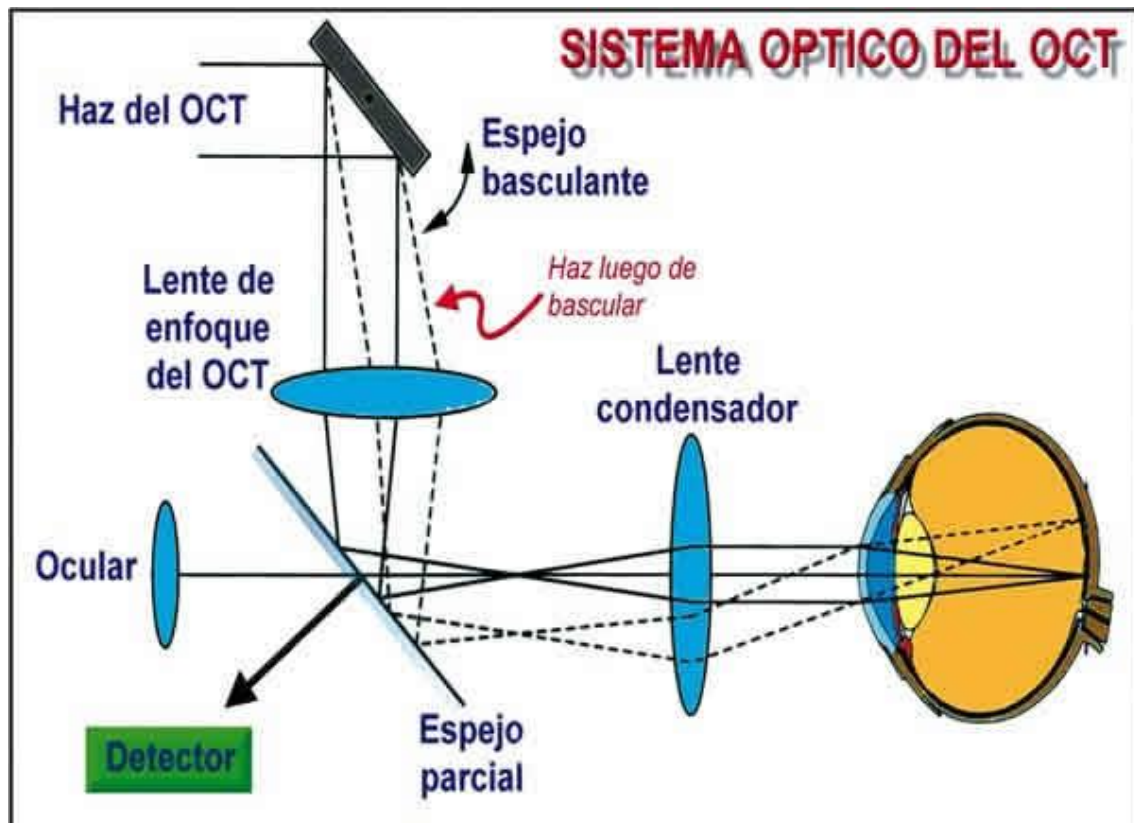


Figura 7. Interferometría de baja coherencia. Esquema de emisión y recepción de la luz

La OCT nos ofrece imágenes del espesor del material a estudio, pero esto sólo puede ser llevado a cabo en objetos que no reflejen por completo el haz en su superficie a una única altura.

Existen dos métodos de obtención de las imágenes en los dispositivos de OCT, que son las OCT de dominio tiempo (TD-OCT) y las de dominio espectral (SD-OCT). Las diferencias entre estos dos sistemas son que el espejo de referencia que sirve para la comparación de las interferencias es dinámico en la de dominio tiempo y estacionario en la de dominio espectral, y que el receptor es un espectrómetro en la SD-OCT y único en la TD-OCT. Esto confiere a la OCT de dominio espectral una serie de ventajas respecto a la de dominio tiempo, que son las siguientes:

- **Mayor resolución axial:** El SD-OCT alcanza una resolución axial de alrededor de 5 micras, lo cual implica una mejor visualización de las diferentes capas de la retina.

- **Mayor velocidad de escaneos por segundo:** La SD-OCT permite entre 18000 y 40000 escaneos por segundo en contraposición de los 400 escaneos por segundo que permite la TD-OCT.

Esta tecnología nos permite la reconstrucción de las imágenes obtenidas en tres dimensiones (figura 8).

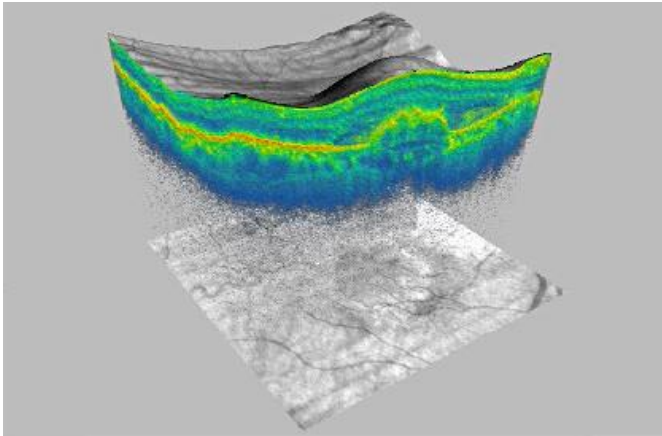


Figura 8. Reconstrucción en tres dimensiones de cubo macular obtenido por OCT

La configuración de las imágenes se basa en las propiedades de los tejidos:

- Alta reflectividad: indica una gran capacidad del tejido para la reflexión de la luz bloqueando su transmisión. La CFNR en la zona peripapilar tiene esta característica debido a la disposición perpendicular de las mismas respecto a la dirección del haz de luz.
- Media reflectividad: Corresponde a las capas que van desde la membrana limitante interna a la capa plexiforme externa
- Baja reflectividad: El tejido posee muy poca reflexión de la luz. La capa de fotorreceptores tiene esta característica por su disposición paralela al haz de luz.

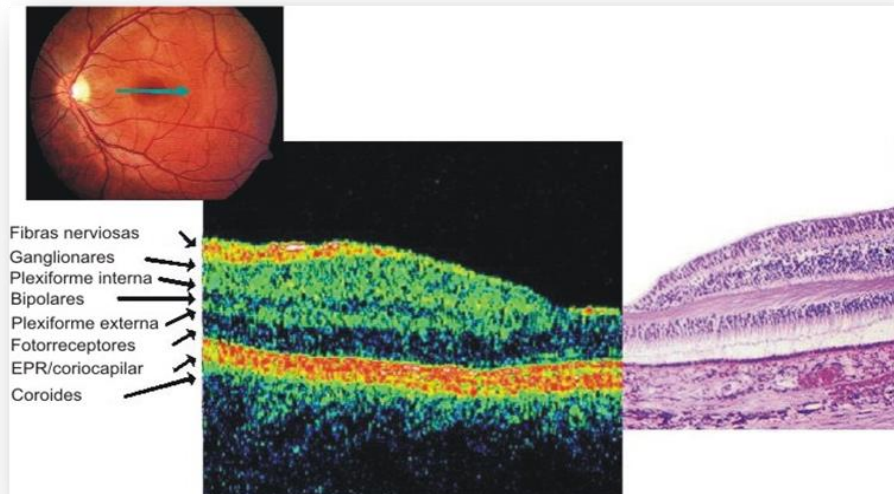


Figura 9. Correlación entre la imagen de OCT y la imagen histológica de la retina

El software de la OCT permite varios protocolos de adquisición de datos y de análisis tomográficos. Los softwares preexistentes permitían comenzar el barrido en la zona temporal dando un giro de 360° para volver a terminar en la zona temporal como se demuestra en la imagen (figura 10).

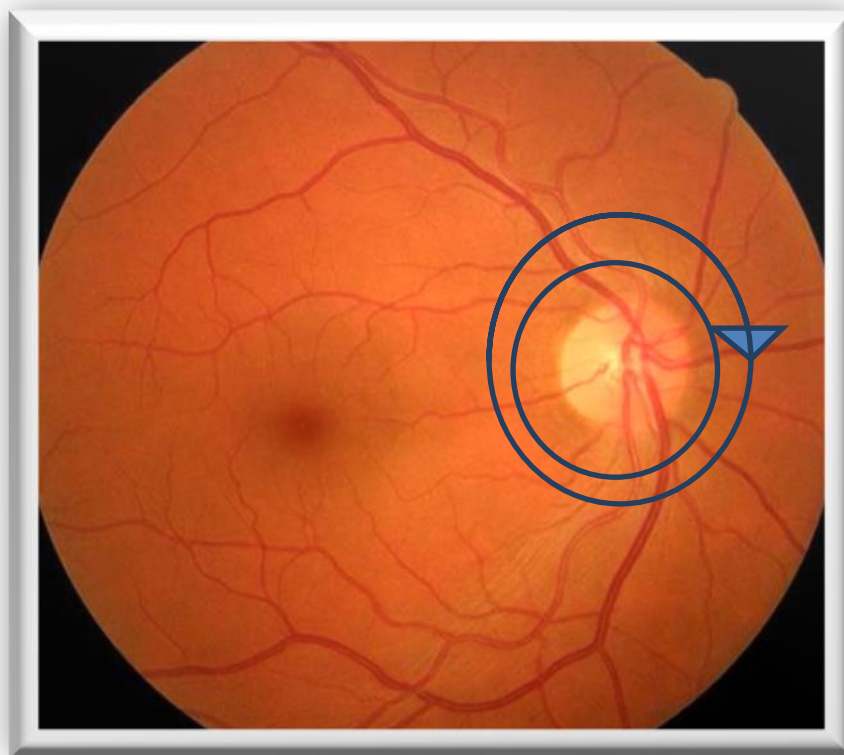


Figura 10. Esquema de barrido de la protocolo CFNR

El espesor de la CFNR en el sector temporal tiene especial interés dado que es el que lleva las fibras procedentes del polo posterior y de la mácula que son las que nos permiten una visión con mayor nitidez³¹.

Actualmente hay protocolos de captación de imágenes más avanzados que nos permiten la exploración en sentido inverso, iniciándose en zona nasal y dando un giro de 360° para terminar en zona nasal de nuevo, de manera que así obtenemos la medición más fiable en el sector temporal. Por otro lado estos nuevos softwares nos permiten obtener medidas de estructuras como el haz papilomacular y la razón entre el espesor de la retina en el sector nasal y temporal. La desventaja de este protocolo es que para su realización el paciente debe tener fijación macular, por lo que no es posible su realización en aquellos pacientes que carecen de la misma.

El otro protocolo de adquisición de datos de que disponemos es el del análisis de capa de células ganglionares de la retina, se trata de la adquisición de datos en área macular para posteriormente analizar el espesor de dicha capa de células en esta zona dado que es la que más precozmente se afecta en las enfermedades neurodegenerativas.

EXPLORACIONES FUNCIONALES

Agudeza visual (AV)

La AV se define como la capacidad de percibir y diferenciar dos estímulos separados por un ángulo determinado (α), o dicho de otra manera es la capacidad de resolución espacial del sistema visual. Matemáticamente se define como la inversa del ángulo con el que se resuelve el objeto más pequeño identificado. Su medida se realiza con la escala de Snellen o con la escala ETDRS. En nuestro estudio empleamos la escala ETDRS.

Sensibilidad al contraste

La sensibilidad al contraste (SC) es la capacidad que poseemos para diferenciar entre un objeto y el fondo que le rodea, por lo que lo realiza una función importante para la vida cotidiana. Sabemos que una visión borrosa o inferior a lo normal provoca una disminución de la SC.

Es una de las cualidades del sistema visual que primero se ve afectada en las enfermedades neurodegenerativas como pueden ser la enfermedad de Alzheimer, la esclerosis múltiple o el Parkinson.

La medición de la SC se lleva a cabo mediante varios tipos de test, de los cuales nosotros utilizamos el CSV-1000 y el Pelli-Robson.

PLANTEAMIENTO DE LA HIPÓTESIS

Existe una disminución del espesor en la capa de fibras nerviosas de la retina en pacientes que padecen fibromialgia respecto a sujetos sanos.

OBJETIVOS

- Evaluar si existen diferencias entre sujetos sanos y pacientes con fibromialgia respecto al espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina.
- Evaluar la utilidad de la tecnología de tomografía de coherencia óptica para detectar neurodegeneración axonal en pacientes que padecen fibromialgia.
- Evaluar si los pacientes con fibromialgia presentan una reducción de la agudeza visual frente a sujetos sanos de la misma edad.
- Analizar si la fibromialgia causa reducción en la sensibilidad de la percepción visual de los contrastes en diferentes condiciones de iluminación ambiental.
- Evaluar la asociación existente entre el espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina y la función visual.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio descriptivo observacional transversal llevado a cabo por los servicios de oftalmología y psiquiatría del Hospital Universitario “Miguel Servet”. La inclusión de los pacientes se llevó a cabo de manera prospectiva.

SUJETOS A ESTUDIO

Se incluyeron 118 pacientes afectos de fibromialgia y 76 controles sanos. Se llevó a cabo el análisis en 388 ojos, 236 de pacientes que padecían fibromialgia y 152 de sujetos sanos. Los controles fueron pareados por edad y sexo ($p=0,550$ y $0,223$ respectivamente mediante t-Student). La edad media en el grupo de pacientes fue de $52,90 \pm 11,98$ años y del grupo de controles de $52,09 \pm 8,80$ años. Respecto a la distribución por sexos, el grupo de pacientes estaba compuesto por un 96,6% de mujeres y un 3,4% de varones; mientras que el 96% eran mujeres y el 3,9% varones en el grupo control.

Los pacientes a estudio fueron derivados por el servicio de psiquiatría del Hospital Universitario “Miguel Servet”, tras haberles sido entregado el consentimiento informado por escrito aprobado por el Comité de Ética y Ensayos Clínicos de dicho hospital (ver anexo1).

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Cumplir los criterios diagnósticos de fibromialgia:
 - Historia de dolor generalizado
 - Presencia de dolor a la palpación en al menos 11 de los 18 puntos sensibles definidos, siendo confirmado por un reumatólogo y un psiquiatra, con un tiempo de evolución de la menos un año.
- Diagnóstico definitivo realizado por un psiquiatra especializado en esta patología del servicio de psiquiatría del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Presencia de errores refractivos significativos (presencia de más de 5 dioptrías de equivalente esférico o de más de 3 dioptrías de astigmatismo)

- Presencia de presión intraocular de 21 mm Hg o mayor medido mediante tonómetro de aplanamiento de Goldman
- Presencia de opacidad de medios oculares (catarata; medida utilizando la escala LOCS 3) o condiciones sistémicas que puedan afectar al sistema visual.
- Historia de traumatismo ocular
- Enfermedades oculares concomitantes (incluyendo patología retiniana, glaucoma, terapia láser, patología corneal, cristaliniana o que afecte al nervio óptico)
- Presencia de alteraciones neurooftalmológicas
- Pacientes cuya situación general no permita el correcto desarrollo del protocolo exploratorio

PROTOCOLO DE ESTUDIO

Las exploraciones que constituyen el protocolo exploratorio serán llevadas a cabo por los diferentes Servicios que forman parte del estudio, de modo que la distribución será la siguiente:

1. Servicio de Psiquiatría del Hospital Universitario Miguel Servet: Realizará una valoración del paciente y registrará los siguientes parámetros:
 - Tiempo de evolución.
 - Edad al diagnóstico.
 - Cuestionario sobre el impacto del SFM FIQ (fibromyalgia impact questionnaire)
 - Escala de severidad o intensidad de Fatiga (FSS).
 - Escala de impacto de fatiga (FIS).
 - Tratamiento que lleva o ha llevado en el pasado.
2. Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario Miguel Servet: Realizará la exploración oftalmológica que incluirá las siguientes pruebas:

-

- Test de sensibilidad al contraste mediante la aplicación de los tests Pelli-Robson y CSV-1000.

- CSV-1000: Consiste en una prueba que proporciona cuatro filas de particiones de curvas de ola. Se evalúan las frecuencias espaciales de estas particiones para las frecuencias de 3, 6, 9 y 12 ciclos por grado. Se realiza a una distancia de 2,5 metros, de manera monocular y binocular, y con tres posibles tipos de iluminación: mesópica alta, mesópica baja y escotópica. En nuestro estudio utilizamos la mesópica baja, con la corrección necesaria. Se calculó posteriormente la curva de sensibilidad al contraste.

- PELLI-ROBSON: Se realizó a 1 metro de la pantalla, con una condición de iluminación fotópica, de manera monocular y binocular, y con la corrección del sujeto. En este test el paciente se coloca frente a la tabla de Pelli-Robson, y nos ira diciendo las letras, que se organizan en grupos de tres con el mismo contraste. Pasaremos a las siguientes letras cuando el paciente vea por lo menos dos de las letras de dicho contraste, y se concluirá la prueba cuando el paciente no ve ninguna o solo una de las letras de cada trío (figura 12).

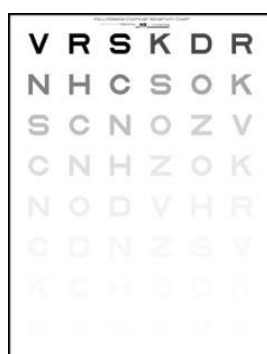


Figura 12. Test de Pelli-Robson

- Tomografía de coherencia óptica (OCT Cirrus, Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA), realizando la adquisición de datos mediante el protocolo de análisis de capa de células ganglionares de la retina. Este protocolo se basa en la obtención de los datos a nivel macular para la posterior segmentación en capas, para la determinación del espesor de la capa de células ganglionares.

Dado que el 30-50% de las células ganglionares se encuentran en el área macular y que la variabilidad en la densidad foveal es menor que en la retina periférica, se emplea el protocolo de adquisición de datos de cubo macular, obteniéndose mediciones del espesor medio, del espesor de los sectores (nasal, nasal superior, nasal inferior, temporal inferior, temporal, temporal superior), el espesor de la capa plexiforme interna y el espesor foveal.

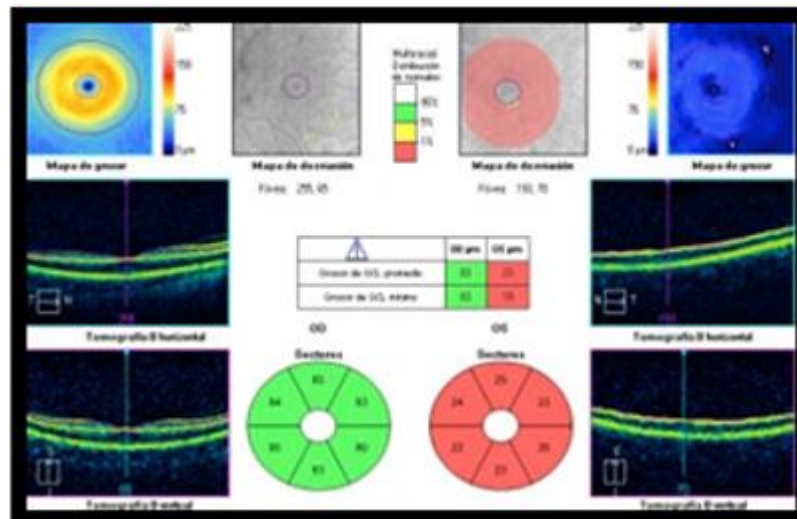


Figura 13. OCT macular con análisis e células ganglionares

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se elaboró una base de datos con todas las variables recogidas en los sujetos sanos y en los pacientes afectados de fibromialgia, que se analizó estadísticamente mediante el programa SPSS v 20.0 (SPSS Inc., Chicago, United States).

Previamente al análisis de los datos se comprobó su ajuste a la normalidad mediante el test de Kolmogorov-Smirnov.

Se trató de un estudio en que la variable independiente era “padecer fibromialgia o no padecerla” y las variables dependientes eran los parámetros proporcionados por las diferentes técnicas diagnósticas incluidas en el protocolo. Las variables modificadoras del efecto incluidas en el estudio fueron la edad, el sexo y las cifras de presión intraocular.

Se analizó la media y desviación estándar de cada una de las variables y, mediante un test de t de Student, se compararon las diferentes variables entre el grupo de sanos y de pacientes.

Un nivel de $p < 0,050$ fue considerado significativo para todos los análisis estadísticos.

RESULTADOS

ANÁLISIS DESCRIPTIVO

En primer lugar se realizó un análisis descriptivo de las poblaciones incluidas en el estudio (Gráficos 1, 2 y 3).

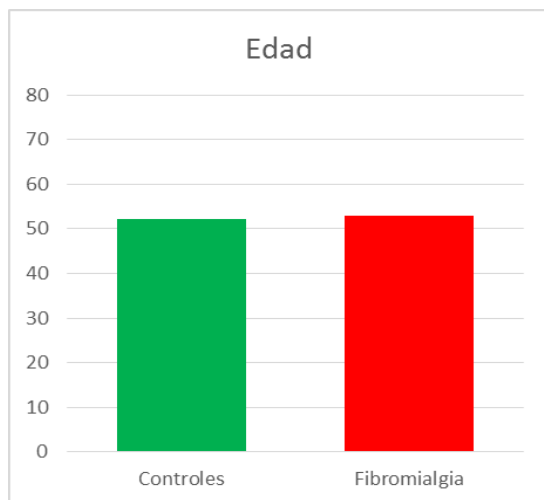


Gráfico 1. Comparación de edad de controles frente a pacientes con fibromialgia



Gráficos 2 y 3. Proporción de varones y mujeres en el grupo de pacientes con fibromialgia y en el grupo de sujetos sanos (controles).

En el grupo de pacientes se evaluó el tipo de fibromialgia: se encontraron 62 pacientes con forma atípica de la misma, lo que representaba el 52,54%, 28 con forma biológica

siendo el 23,72% y 28 con forma depresiva, representando el 23,72% también (Gráfico 4).

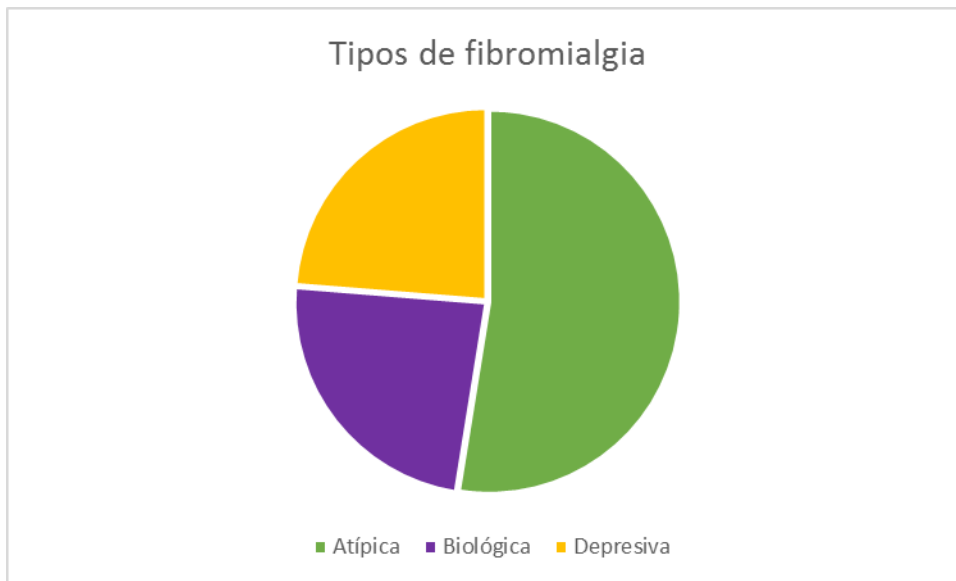


Gráfico 4. Distribución de los tipos de fibromialgia en el grupo de pacientes

En relación a los tratamientos que había tomado los pacientes, 36 habían estado en tratamiento con analgésicos, representando el 30,5%; 52 con antidepresivos (44,1%), 8 con benzodiacepinas (6,8%), 2 con marihuana (1,7%), 2 con morfina (1,7%) y 18 no habían recibido tratamiento (15,3%) (Gráfico 5).

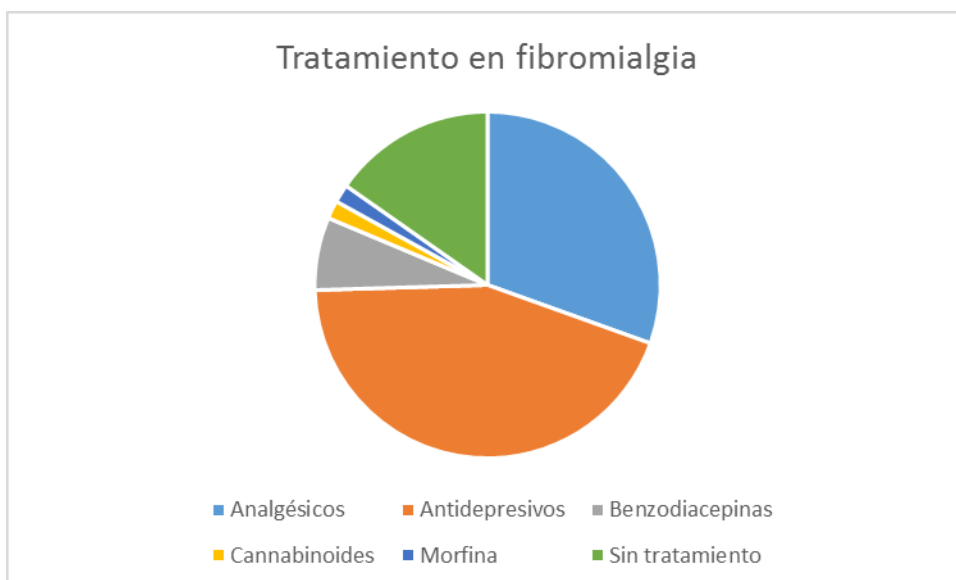


Gráfico 5. Proporción de pacientes que reciben cada uno de los tratamientos para la fibromialgia

La duración de la enfermedad había sido de $7,87 \pm 4,23$ años. Respecto al impacto de la enfermedad en los pacientes, se registró una puntuación media en el cuestionario FIQ de $62,5 \pm 18,72$ y en lo referente a la calidad de vida en relación al estado de salud, se obtuvo una respuesta media con una puntuación de $45,05 \pm 18,84$. Se detectó que 18 pacientes del grupo de pacientes (15,3%) habían presentado episodios de pérdida de agudeza visual (Gráfico 6).

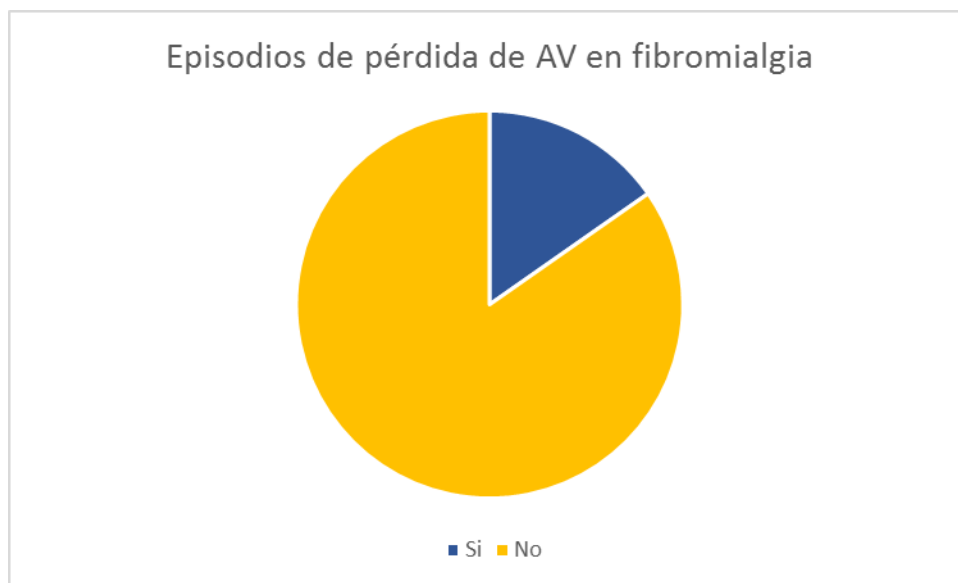


Gráfico 6. Pacientes con y sin episodios de pérdida de AV en fibromialgia

En cuanto al hábito tabáquico en el grupo de pacientes con fibromialgia, había 18 exfumadores (15,3%), 78 no fumadores (66,1%), 16 fumadores severos (13,6%) y 6 fumadores moderados (5,1%), entendiendo por fumador moderado menos de 10 cigarrillos al día y por fumador severo más de 10 cigarrillos al día (Gráfico 7).

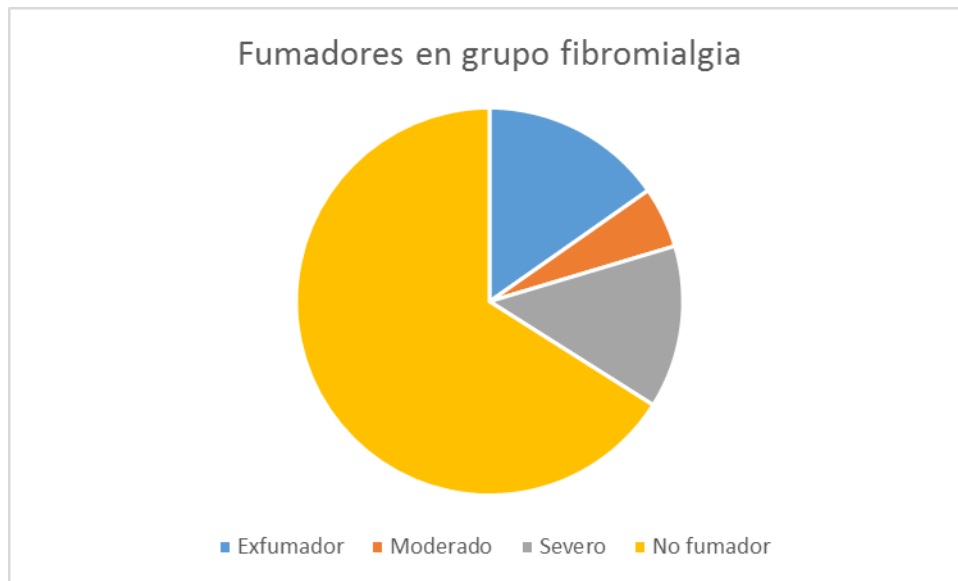


Gráfico 7. Distribución de los pacientes en función del grado de fumador

ANALISIS COMPARATIVO

En segundo lugar se realizó un análisis comparativo entre sanos y pacientes mediante el test de la T de Student.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la presión intraocular, agudeza visual medida con ETDRS 100% y 2,5% (Gráfico 8).

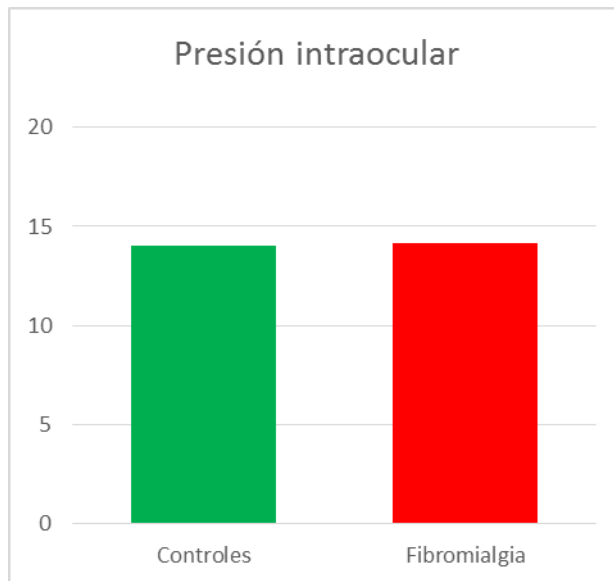


Gráfico 8. Comparación de la presión intraocular entre sanos y pacientes con fibromialgia

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la sensibilidad al contraste medida con el test de Pelli-Robson y CSV-1000 para las frecuencias de 3 y 6 ciclos/g (tabla 1, gráficos 9 y 10).

	Fibromialgia	Controles	Significación
ETDRS 100%	-0,012 ± 0,46	-0,027 ± 0,35	0,607
ETDRS 2,5%	0,31 ± 0,15	0,32 ± 0,11	0,231
Pelli-Robson	1,82 ± 0,25	1,66 ± 0,29	0,043
CSV-1000 3 c/g	1,70 ± 0,16	1,61 ± 0,17	0,023
CSV-1000 6 c/g	1,89 ± 0,18	1,79 ± 0,17	0,012
CSV-1000 9 c/g	1,50 ± 0,28	1,49 ± 0,29	0,564
CSV-1000 12 c/g	1,02 ± 0,28	1,02 ± 0,27	0,676

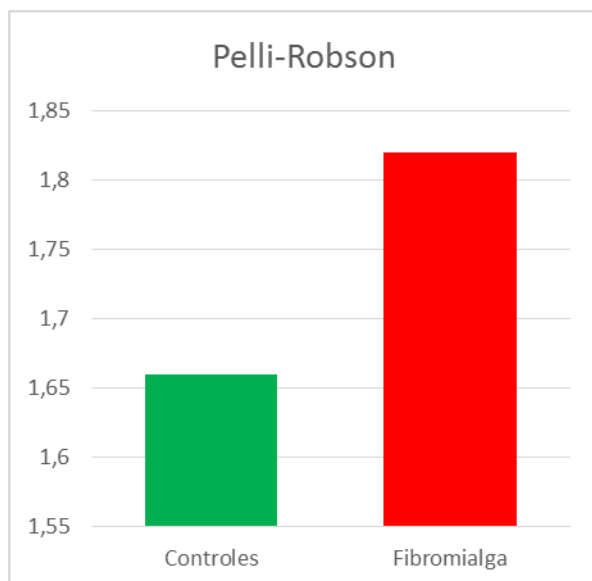


Gráfico 9. Comparación de los resultados del test Pelli-Robson entre controles y pacientes con fibromialgia

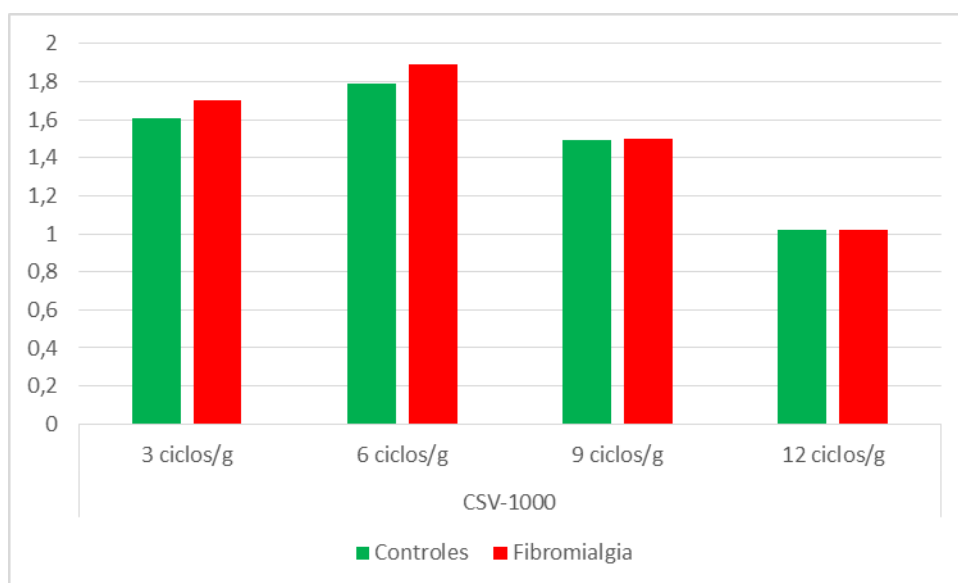


Gráfico 10. Comparación de los resultados en el test CSV-1000 en controles y pacientes con fibromialgia para las diferentes frecuencias exploradas

En cuanto a la prueba estructural, el análisis estadístico de los datos obtenidos con el OCT Cirrus demostró la existencia de diferencias estadísticamente significativas en el espesor de la capa de células ganglionares entre los pacientes con fibromialgia y los sanos en el sector nasal inferior y en el espesor mínimo de la capa plexiforme interna (Gráfico 11 y tabla 2).

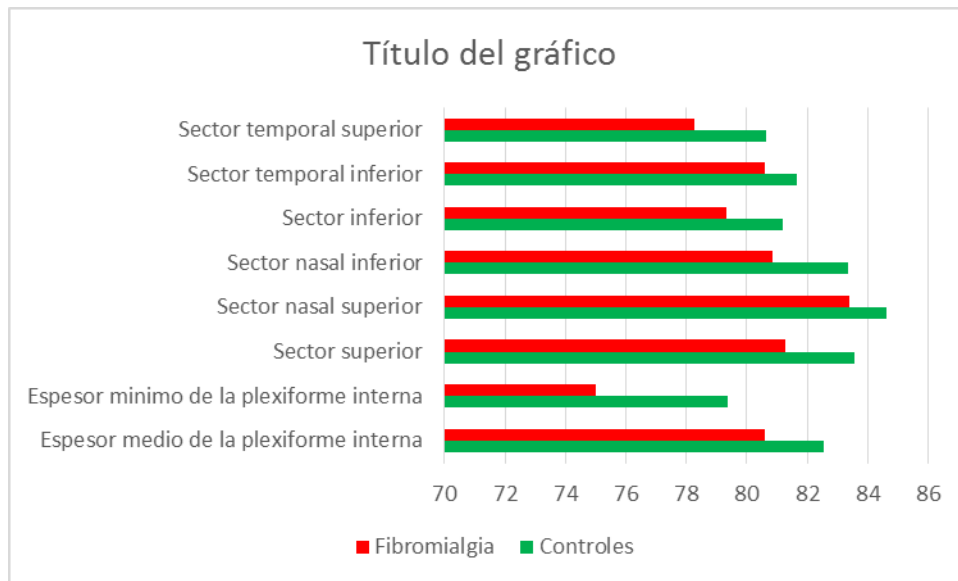


Gráfico 11. Comparación de los valores obtenidos en la OCT entre controles y pacientes con fibromialgia

	Fibromialgia	Controles	Significación
Espesor de la plexiforme interna	80,58 ± 11,73	82,55 ± 3,43	0,200
Espesor mínimo de plexiforme interna	74,99 ± 16,63	79,36 ± 3,38	0,020
Espesor foveal	257,39 ± 7,45	258,28 ± 8,00	0,720
Sector superior	81,28 ± 12,33	83,55 ± 3,61	0,160
Sector nasal superior	83,39 ± 15,52	84,64 ± 4,41	0,530
Sector nasal inferior	80,85 ± 13,05	83,36 ± 5,20	0,040
Sector inferior	79,32 ± 16,42	81,18 ± 2,86	0,300
Sector temporal inferior	80,60 ± 11,75	81,64 ± 3,61	0,510
Sector temporal superior	78,25±11,55	80,64±3,55	0,140

Tabla 1. Media y desviación estándar de los espesores obtenidos en la tomografía de coherencia óptica (OCT) con la adquisición macular y el análisis de la capa de células ganglionares en sujetos sanos y con fibromialgia

ESTUDIO DE CORRELACIÓN

En tercer lugar, se realizó un análisis de correlación entre las pruebas funcionales y estructurales mediante el test de Pearson. Se obtuvo significación estadística en la correlación entre la agudeza visual medida con ETDRS 100% y el espesor medio de la CFNR medido con OCT con una asociación inversa débil ($r=-0,22$; $p=0,01$), con el espesor del sector superior con una asociación inversa débil ($r=-0,19$; $p=0,04$), del sector nasal con una asociación inversa débil ($r=-0,20$; $p=0,03$) y del sector temporal con correlación inversa débil ($r=-0,19$; $p=0,04$). Esta asociación inversa indica que a medida que el espesor de la CFNR disminuye, la agudeza visual empeora (es decir, presenta valores más altos con la escala ETDRS).

Se obtuvo una correlación directa débil entre el resultado del test CSV-1000 en la frecuencia a 3 ciclos/g realizado en condiciones mesópicas de estimulación lumínica y el espesor del sector nasal de la CFNR ($r=0,19$; $p=0,04$), lo que indica que a medida que disminuye la CFNR en la zona nasal, empeora la capacidad del ojo para discriminar figuras con respecto al fondo donde se encuentran.

DISCUSIÓN

El estudio de las enfermedades neurodegenerativas mediante la OCT ha sido empleado en numerosos estudios y patologías; como son la esclerosis múltiple, la enfermedad de Alzheimer, o la enfermedad de Parkinson; dada la capacidad de este dispositivo para el estudio de los axones desmielinizados de las células ganglionares de la retina como marcador precoz de la neurodegeneración que conllevan estas enfermedades³²⁻³⁷.

Ya en el año 1999, Parisi describió una disminución en el espesor de la CFNR en pacientes que había padecido una neuritis óptica asociada a esclerosis múltiple. Esto llevó a que años más tarde se descubriera que no sólo había afectación de la CFNR en los pacientes con esclerosis múltiple que habían padecido neuritis óptica sino que había pacientes que no habían tenido ningún episodio de neuritis óptica y también presentaban una disminución del espesor de la CFNR.

En la enfermedad de Alzheimer de la misma manera, se detectó degeneración siendo ésta selectiva de las células ganglionares. Por este motivo se propuso la OCT para el estudio de dicha enfermedad³⁷.

Lo mismo ocurrió con la enfermedad de Parkinson, que fue estudiada mediante OCT, demostrándose una disminución de la CFNR en el área peripapilar^{32, 35, 36}.

En nuestro estudio, los resultados son alentadores, dada la ausencia de marcadores objetivos para el diagnóstico y seguimiento de la fibromialgia. De manera que el hecho de haber encontrado diferencias significativas entre el grupo de pacientes y el grupo de sanos en el espesor de la CFNR, sugiere la existencia de daño axonal y neurodegeneración en esta patología. Esto se relaciona con los estudios que han sugerido con anterioridad la evidencia de daño cerebral existente en la fibromialgia, demostrado mediante la realización de pruebas de neuroimagen. Se ha visto la disminución de flujo sanguíneo en el tálamo y ganglios de la base^{38,39}. Se ha demostrado así mismo el incremento en la pérdida de materia gris alrededor de 9,5 veces al año respecto a la normalidad⁴⁰. Aquellos estudios que emplearon tomografía por emisión de positrones, demostraron la disminución en la síntesis de dopamina a nivel del tronco-encéfalo y del córtex límbico⁴¹.

.

Del mismo modo, la valoración de la función visual como marcador de la evolución de la enfermedad, a la vista de los resultados, nos puede aportar información que ayude a conocer mejor los mecanismos implicados en la fibromialgia. Será necesario realizar estudios de seguimiento para completar la investigación en la búsqueda de una nueva aplicación para la tomografía de coherencia óptica.

CONCLUSIONES

- Existen una reducción significativa en el espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina de los pacientes con fibromialgia en comparación con los sujetos sanos, que indica que esta enfermedad causa daño axonal.
- La tomografía de coherencia óptica es una herramienta útil para detectar la pérdida axonal a nivel de la capa de fibras nerviosas de la retina en los pacientes que padecen fibromialgia
- Los pacientes con fibromialgia presentan una reducción de la agudeza visual en optotipos de bajo contraste (ETDRS a 1,25%) frente a sujetos sanos de la misma edad.
- La fibromialgia causa reducción en la sensibilidad de la percepción visual de los contrastes en diferentes condiciones de iluminación ambiental.
- No existe una clara asociación entre el espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina y la función visual en los pacientes con fibromialgia.

BIBLIOGRAFIA

1. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, et al; Report of the Multicenter Criteria Committee. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 1990;33(2):160-172.
2. 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.
3. McBeth J, Jones K. Epidemiology of chronic musculoskeletal pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2007;21(3):403-425.
4. Vincent A, Lahr BD, Wolfe F, et al. Prevalence of fibromyalgia: a population-based study in Olmsted County, Minnesota, utilizing the Rochester Epidemiology Project. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013;65(5):786-792.
5. Bradley LA, McKendree-Smith NL. Central nervous system mechanisms of pain in fibromyalgia and other musculoskeletal disorders: behavioral and psychologic treatment approaches. *Curr Opin Rheumatol.* 2002;14:45-51.
6. Montoya MG, Martín ÁP, Salio AM, Fuentes JV, Alberch EA, de la Cámara AG.. Documento de Consenso interdisciplinar para el tratamiento de la fibromialgia. *Actas Esp Psiquiatr* 2010;38(2):108-120.
7. Quitner, International Statistical Classification of Diseases and Related Problems. ICD-10. WHO, Geneve. 1992.
8. Valentine M. Aetiology of fibrositis: a review. *Ann Rheum Dis.* 1947;6:241-250.
9. Buskila D, Neumann L. Fibromyalgia syndrome (FM) and nonarticular tenderness in relatives of patients with FM. *J Rheumatol.* 1997;24:941-944.
10. Crofford LJ, Demitrack MA. Evidence that abnormalities of central neurohormonal systems are key to understanding fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *Rheum Dis Clin North Am.* 1996;22:267-284.
11. Carmona L, Ballina FJ, Gabriel R, Laffon A, EPISER Study Group. The burden of musculoskeletal diseases in the general population of Spain: results from a nationwide study. *Ann Rheum Dis* 2001;60:1040-1045.
12. Sicras-Mainar A, Blanca-Tamayo M, Navarro-Artieda R, Rejas-Gutiérrez J. Use of resources and costs profile in patients with fibromyalgia or generalized anxiety disorder in primary care settings. *Aten Primaria* 2009;41:77-84.
13. Wolfe F, Clauw J, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Katz RS, Mesase P, et al. Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia and Measurement of Symptom Severity. *Arthritis Care & Research.* 2010;62(5):600-610.
14. Fishbain D. Evidence-based data on pain relief with antidepressants. *Ann Med.* 2000;32(5): 305-316.
15. Hauser W, Wolfe F, Tolle T, Uceyler N, Sommer C. The role of antidepressants in the management of fibromyalgia syndrome: a systematic review and meta-analysis. *CNS Drugs.* 2012;26(4):297-307.
16. Russell IJ, Holman AJ, Swick TJ, Alvarez-Horine S, Wang YG, Guinta D; Sodium Oxybate 06-008 FM Study Group. Sodium oxybate reduces pain, fatigue, and sleep disturbance and improves functionality in fibromyalgia: results from a 14-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Pain.* 2011;152(5):1007-1017.
17. Foerster BR, Petrou M, Edden RA, et al. Reduced insular γ -aminobutyric acid in fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 2012;64(2):579-583.
18. Harris RE, Napadow V, Huggins JP, et al. Pregabalin rectifies aberrant brain chemistry, connectivity, and functional response in chronic pain patients. *Anesthesiology.* 2013;119(6):1453-1464.
19. Younger J, Mackey S. Fibromyalgia symptoms are reduced by low-dose naltrexone: a pilot study. *Pain Med.* 2009;10(4):663-672.

20. Brummett CM, Janda AM, Schueller CM, et al. Survey criteria for fibromyalgia independently predict increased postoperative opioid consumption after lower-extremity joint arthroplasty: a prospective, observational cohort study. *Anesthesiology*. 2013;119(6):1434-1443.
21. Williams DA, Cary MA, Groner KH, et al. Improving physical functional status in patients with fibromyalgia: a brief cognitive behavioural intervention. *J Rheumatol*. 2002;29(6):1280-1286.
22. Goldenberg DL, Burckhardt C, Crofford L. Management of fibromyalgia syndrome. *JAMA*. 2004;292(19):2388-2395.
23. Caro XJ, Winter EF, Dumas AJ. A subset of fibromyalgia patients have findings suggestive of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy and appear to respond to IVIg. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(2):208-211.
24. Hargrove JBBR, Bennett RM, Simons DG, Smith SJ, Nagpal S, Deering DE. A randomized placebo-controlled study of noninvasive cortical electrostimulation in the treatment of fibromyalgia patients. *Pain Med*. 2012;13(1):115-124.
25. Morrison JC. The microanatomy of the optic nerve. En: Drance sm (ed). Optic nerve in glaucoma. Amsterdam: kugler; 1995. p. 57-78.
26. Ramirez JM, Triviño A, Salazar JJ et al. Organización microscópica de la cabeza del nervio óptico. En: Honrubia FM, García-Sánchez J, Pastor JC. (eds). Diagnóstico precoz del glaucoma. Zaragoza: Edelvives, 1997. p. 145-79.
27. Fitzgibbon T, Taylor SF. Retinotopy of the human retina nerve fiber layer and optic nerve head. *J Comp Neurol* 1996;375:238-251.
28. Jonas JB, Gusek GC, Naumann GOH. Optic disc cup and neuroretinal rim size, configuration and correlations in normal eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998;29:1151-1158.
29. Varma R, Tielsch JM, Quigley HA, Hilton SC, Katz J, Spaeth GL et al. Race-, age-, gender-, and refractive error-related differences in the normal optic disc. *Arch Ophthalmol* 1994;112:1068-1076.
30. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W et al. Optical coherence tomography. *Science* 1991; 254:1178-1181.
31. Casado A, Rebolleda G, Guerrero L, Leal M, Contreras I, Oblanca N, Muñoz-Negrete FJ. Measurement of retinal nerve fiber layer and macular ganglion cell-inner plexiform layer with spectral-domain optical coherence tomography in patients with optic nerve head drusen. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2014 Aug 17.
- 17.32. Garcia-Martin E, Rodriguez-Mena D, Satue M, Almarcegui C, Dolz I, Alarcia R, Seral M, Polo V, Larrosa JM, Pablo LE. Electrophysiology and optical coherence tomography to evaluate Parkinson disease severity. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014 Feb 4;55(2):696-705.
33. 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 (Lond)*. 2014;28(6):680-690.
34. Garcia-Martin E, Polo V, Larrosa JM, Marques ML, Herrero R, Martin J, Ara JR, Fernandez J, Pablo LE. Retinal layer segmentation in patients with multiple sclerosis using spectral domain optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2014;121(2):573-579.
35. Garcia-Martin E, Satue M, Otin S, Fuertes I, Alarcia R, Larrosa JM, Polo V, Pablo LE. Retina measurements for diagnosis of Parkinson disease. *Retina*. 2014;34(5):971-980.

36. Garcia-Martin E, Larrosa JM, Polo V, Pablo LE. Distribution of Retinal Layer Atrophy in Patients With Parkinson Disease and Association With Disease Severity and Duration. *Am J Ophthalmol*. 2014 Jul 16. pii: S0002-9394(14)00386-9.
37. Larrosa JM, Garcia-Martin E, Bambo MP, Pinilla J, Polo V, Otin S, Satue M, Herrero R, Pablo LE. Potential 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):3043-3051.
38. Mountz JM, Bradley LA, Modell JG, Alexander RW, Triana-Alexander M, Aaron LA, Stewart KE, Alarcón GS, Mountz JD (July 1995). "Fibromyalgia in women. Abnormalities of regional cerebral blood flow in the thalamus and the caudate nucleus are associated with low pain threshold levels". *Arthritis Rheum*. **38** (7): 926–38.
39. Kwiatek R, Barnden L, Tedman R, Jarrett R, Chew J, Rowe C, Pile K (December 2000). "Regional cerebral blood flow in fibromyalgia: single-photon-emission computed tomography evidence of reduction in the pontine tegmentum and thalami". *Arthritis Rheum*. **43** (12): 2823–33.
40. Kuchinad A, Schweinhardt P, Seminowicz DA, Wood PB, Chizh BA, Bushnell MC (April 2007). "Accelerated brain gray matter loss in fibromyalgia patients: premature aging of the brain?". *J Neurosci*. **27** (15): 4004–7.
41. Wood PB, Patterson JC, Sunderland JJ, Tainter KH, Glabus MF, Lilien DL (January 2007). "Reduced presynaptic dopamine activity in fibromyalgia syndrome demonstrated with positron emission tomography: a pilot study". *J Pain* **8** (1): 51–8.

ANEXOS



Informe Dictamen Favorable Proyecto Investigación Biomédica

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

5 de septiembre de 2012

/CEIC Aragón (CEICA)

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

COMPOSICIÓN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DE ARAGÓN

Dra. María González Hínjos, 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 Hínjos; 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 Hínjos