

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA**



TESIS DOCTORAL

Evaluación del grosor de la capa de fibras nerviosas de la retina como marcador de disfunción neurológica en pacientes con fibromialgia y correlación del mismo con la gravedad de los síntomas

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Javier Bruno Torresano Rodríguez

DIRIGIDA POR

**Enrique Miguel Santos Bueso
Federico Sáenz-Francés San Baldomero
Ana María Muñoz Hernández**

Madrid

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

EVALUACIÓN DEL GROSOR DE LA CAPA DE FIBRAS NERVIOSAS DE LA RETINA COMO MARCADOR DE DISFUNCIÓN NEUROLÓGICA EN PACIENTES CON FIBROMIALGIA Y CORRELACIÓN DEL MISMO CON LA GRAVEDAD DE LOS SÍNTOMAS

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Javier Bruno Torresano Rodríguez

DIRECTORES

Enrique Miguel Santos Bueso
Federico Sáenz-Francés San Baldomero
Ana María Muñoz Hernández

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

PROGRAMA DE DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA VISIÓN



TESIS DOCTORAL

EVALUACIÓN DEL GROSOR DE LA CAPA DE FIBRAS NERVIOSAS DE LA RETINA COMO MARCADOR DE DISFUNCIÓN NEUROLÓGICA EN PACIENTES CON FIBROMIALGIA Y CORRELACIÓN DEL MISMO CON LA GRAVEDAD DE LOS SÍNTOMAS

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Javier Bruno Torresano Rodríguez

DIRECTORES

Enrique Miguel Santos Bueso
Federico Sáenz-Francés San Baldomero
Ana María Muñoz Hernández

EVALUACIÓN DEL GROSOR DE LA CAPA DE FIBRAS NERVIOSAS DE LA RETINA COMO MARCADOR DE DISFUNCIÓN NEUROLÓGICA EN PACIENTES CON FIBROMIALGIA Y CORRELACIÓN DEL MISMO CON LA GRAVEDAD DE LOS SÍNTOMAS

AGRADECIMIENTOS

A Ana, por su presencia siempre luminosa.

A Bruno, Marta, Sara y Pedro, por los que siento tanto amor como orgullo. Vuestra existencia mejora el mundo cada día.

Al resto de mi familia por todo su cariño.

A mis directores de tesis Enrique Santos, Federico Sáenz San Baldomero y Ana María Muñoz por toda su ayuda.

Al doctor Javier Rivera Redondo por su colaboración en la captación de pacientes y por su esfuerzo diario en el acompañamiento de las personas con fibromialgia.

A Ana Cabo, residente del Hospital Clínico, que me ayudó a manejarme en un hospital que no era el mío.

A las pacientes que desinteresadamente acudieron a mi llamada, algunas de ellas más de una vez.

A mis compañeros del Instituto Oftálmico con los que es tan fácil trabajar y de los que aprendo día a día.

Y a todo el resto de personas que contribuyen a que cada día dé gracias por la suerte que tengo

ÍNDICE GENERAL

AGRADECIMIENTOS	5
ÍNDICES	
ÍNDICE GENERAL	6
TABLAS Y FIGURAS	9
ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS	10
RESUMEN / ABSTRACT	
RESUMEN	11
ABSTRACT	12
INTRODUCCIÓN	13
1. LA FIBROMIALGIA	13
1.1 DEFINICIÓN	13
1.2 EPIDEMIOLOGÍA	13
1.3 FISIOPATOLOGÍA	15
1.4 CLÍNICA	17
1.5 DIAGNÓSTICO	18
1.6 TRATAMIENTO	19
ESTADO ACTUAL DEL TEMA. JUSTIFICACIÓN	21
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	25
HIPÓTESIS	25
OBJETIVO PRINCIPAL	25
OBJETIVOS SECUNDARIOS	25
SUJETOS, MATERIAL Y MÉTODOS	26
TIPO DE ESTUDIO	26
SELECCIÓN DE SUJETOS	26
CRITERIOS DE INCLUSIÓN DE PACIENTES CON FIBROMIALGIA	26

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN DE PACIENTES CON FIBROMIALGIA	26
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN COMO SUJETO CONTROL	26
DETERMINACIÓN DEL TAMAÑO MUESTRAL	26
PLAN DE TRABAJO	27
CUESTIONARIO ICAF	27
AGUDEZA VISUAL	27
PRESIÓN INTRAOCULAR	28
TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA (OCT)	28
ASPECTOS LEGALES Y ÉTICAS	29
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	30
RESULTADOS	31
CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS	31
CUESTIONARIO ICAF	32
GROSOR DE LA CFNR POR SECTORES	34
RELACIÓN CFNR-CUESTIONARIO ICAF	38
DISCUSIÓN	40
GROSOR DE CFNR Y FIBROMIALGIA	40
GRAVEDAD DE LA FM - ADELGAZAMIENTO DE CFNR	41
FUNCIÓN VISUAL Y FIBROMIALGIA	42
UTILIDAD CLÍNICA	43
FORTALEZAS Y LIMITACIONES	45
FORTALEZAS	45
LIMITACIONES	45
CONCLUSIONES	46
BIBLIOGRAFÍA	47
ANEXOS	52

ANEXO 1: INFORMACIÓN AL PACIENTE

52

ANEXO 2: CONSENTIMIENTO INFORMADO

54

ANEXO 3: CUESTIONARIO ICAF

55

TABLAS Y FIGURAS

TABLAS

Tabla 1. Prevalencia de fibromialgia en la población general	Pág 13
Tabla 2. Criterios diagnósticos de la fibromialgia	Pág 19
Tabla 3 Recomendaciones de distintas sociedades científicas para el tratamiento de la fibromialgia	Pág 20
Tabla 4. Alteraciones tomográficas descritas en enfermedades neurodegenerativas	Pág 24
Tabla 5. Factores demográficos y clínicos	Pág 31
Tabla 6. Grosor de la CFNR por sectores	Pág 35
Tabla 7. Comparación del grosor de la CFNR por sectores (t-test)	Pág 36
Tabla 8. Correlación entre la CFNR Temporal inferior y Ttotal	Pág 38
Tabla 9 Correlación entre la CFNR Temporal superior y Ttotal	Pág 38
Tabla 10. Correlación entre la CFNR Temporal y Total	Pág 38
Tabla 11. Conversión entre unidades de medida de agudeza visual	Pág 42
Tabla 12. Valores del área bajo la curva para el grosor de la CFNR en el sector temporal	Pág 44

FIGURAS

Figura 1: Hipótesis sobre la fisiopatología de la fibromialgia	Pág 17
Figura 2. Zonas dolorosas para el cálculo del WPI	Pág 18
Figura 3. Células y capas de la retina	Pág 22
Figura 4. Capas de la retina en la OCT y en corte histológico	Pág 23
Figura 5. Distribución de pacientes por gravedad según la escala ICAF	Pág 32
Figura 6 Valores total y por apartados de la escala ICAF	Pág 33
Figura 7: Grosor de la CFNR por sectores	Pág 34
Figura 8 Curva de dispersión de los valores de grosor de la CFNR	Pág 36
Figura 9. Grosor de la CFNR del sector temporal	Pág 37
Figura 10. Curva ROC para el grosor de la CFNR en el sector temporal	Pág 44

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

ACR: American college of rheumatology

CFNR: Capa de fibras nerviosas de la Retina

CCGR: Capa de células ganglionares de la Retina

CIE: Catálogo internacional de enfermedades

FIQ: Fibromyalgia impact questionnaire

FM: Fibromialgia

ICAF: Índice Combinado de Afectación de la Fibromialgia

MAVC: Mejor agudeza visual corregida

OCT: Tomografía de coherencia óptica

OMS: Organización Mundial de la Salud

PIO: Presión intraocular

RMNf: Resonancia magnética funcional

SNC: Sistema nervioso central

SSS: Symptom Severity Score

WPI: Widespread Pain Index

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La fibromialgia es un síndrome caracterizado por el dolor musculoesquelético difuso y crónico que se acompaña de dificultad para el descanso correcto y de gran cantidad de alteraciones físicas y psicológicas que suponen un importante menoscabo de la calidad de vida de los pacientes.

En su patogénesis están involucradas alteraciones a nivel central (fundamentalmente alteraciones del procesamiento del dolor por cambios en las vías nociceptivas) y también a nivel periférico (con cambios en el número y la función de las fibras nerviosas periféricas). Además, parece que cierta inflamación de bajo grado pero mantenida de forma crónica puede actuar en el desencadenamiento y mantenimiento de la enfermedad.

JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS: En enfermedades neurodegenerativas como la esclerosis múltiple o el Alzheimer existen alteraciones de las fibras nerviosas que pueden detectarse mediante una tomografía de coherencia óptica (OCT) de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR). Dado el carácter neuroinflamatorio y neurodegenerativo de la fibromialgia es posible que puedan detectarse daños similares a los de dichas enfermedades también en la fibromialgia.

OBJETIVOS: Comprobar si en personas con fibromialgia existe una alteración de la CFNR detectable mediante OCT. En caso afirmativo comprobar si existe relación entre la gravedad de la enfermedad y la alteración de la CFNR.

SUJETOS, MATERIAL Y MÉTODOS: Estudio comparativo transversal entre un grupo de 75 pacientes de fibromialgia y un grupo de 75 controles sanos comparando el grosor de la CFNR medida mediante OCT Heidelberg. Estudio de la relación entre la gravedad de la fibromialgia medida mediante la escala ICAF y la afectación de la CFNR.

RESULTADOS: Se observó una disminución del grosor de la CFNR en los pacientes con fibromialgia. Dicha diferencia en el sector temporal fue de $4.16 \pm 1.883 \mu\text{m}$ entre el grupo control y el grupo de fibromialgia, lo cual supone una diferencia estadísticamente significativa con una $p = 0.029$.

En el estudio de correlación entre la gravedad de la fibromialgia (medida mediante el cuestionario ICAF) y el grosor de la CFNR, observamos una correlación negativa entre la puntuación en el cuestionario y el grosor de la CFNR en los sectores temporal inferior, temporal superior y temporal significativa estadísticamente con valores de significación P respectivos de 0.006, 0.028 y 0.025.

DISCUSIÓN: En línea con otros trabajos publicados, hemos comprobado una disminución del grosor de la CFNR en los pacientes con fibromialgia. Dicho adelgazamiento podría deberse a alteración anterógrada desde las células ganglionares de la retina, retrógrada desde el SNC o bien a alteración de la vascularización retiniana como consecuencia del mal funcionamiento del sistema nervioso autónomo.

La correlación entre la gravedad de la enfermedad y el adelgazamiento de la CFNR apoya la idea del daño neuronal ligado a la enfermedad y abre la puerta a la utilización de la OCT como marcador de la gravedad.

CONCLUSIÓN: En los pacientes con fibromialgia existe un adelgazamiento de la capa de fibras nerviosas de la retina medida mediante OCT. Existe una correlación entre el adelgazamiento de la capa de fibras nerviosas de la retina y la gravedad de la enfermedad.

PALABRAS CLAVE: Fibromialgia, capa de fibras nerviosas de la retina.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Fibromyalgia is a disease characterized by generalized and chronic musculoskeletal pain combined with difficulty for a proper rest and other sensory, motor, vegetative, cognitive, and affective symptoms that produce a significant decrease in the quality of life of the patients

There are different alterations in its physiopathology both at central and peripheral level, fundamentally changes in the nociceptive nerve pathways with alterations in processing the hurt and changes in the number and function of the peripheral nervous fibers. There is also a low but sustained inflammation level that is important for the triggering and maintenance of the disease.

JUSTIFICATION AND HYPOTHESIS: In neurodegenerative diseases such as multiple sclerosis or Alzheimer's disease, there are alterations in the nerve fibers that can be detected with an optic coherence tomography (OCT) of the retinal nerve fiber layer (RNFL). Since fibromyalgia can be considered another neurodegenerative disease, it's possible to detect similar alterations in the retinal nerve fiber layer of people with fibromyalgia.

OBJECTIVES: To check if there are alterations in the retinal nerve fiber layer of fibromyalgia patients that can be detected with OCT. In such case, check whether there is a relationship between this alteration and the gravity of the disease.

SUBJECTS, MATERIAL AND METHODS: Cross-sectional study comparing two populations of 75 people each. The first one with fibromyalgia and the second one without it. We compared the thickness of the RNFL measured with a Heidelberg OCT. We also studied in the first group, the relationship between gravity of the disease (measured with the ICAF scale) and the thickness of the RNFL.

RESULTS: There is a decrease of the RNFL thickness in the fibromyalgia patients. This difference was statistically significant in the temporal sector ($p=0.029$) with a difference of $4.16\pm 1.883 \mu\text{m}$ between the two groups.

In the correlation study, we found a negative correlation between the ICAF score and the thickness of the RNFL in the inferior temporal, superior temporal and temporal sectors that was statistically significant with p values of 0.006, 0.028 y 0.025 respectively.

DISCUSSION: We found a decrease of the RNFL thickness in fibromyalgia patients. This is similar to previous published studies. This slimming may be due to anterograde alteration coming from the ganglion cells of the retina, retrograde alteration coming from the central nervous system or vascular alterations secondary to autonomous nervous system disregulations.

The correlation between the gravity of the disease and the slimming of the RNFL supports the idea of neuronal damage linked to fibromyalgia and suggests that OCT could be used to measure the gravity of fibromyalgia.

CONCLUSION: In fibromyalgia patients, there is a slimming of the RNFL that can be measured with OCT. There is a relationship between gravity of the disease and the slimming of the RNFL.

KEY WORDS: Fibromyalgia, Retinal nerve fiber layer.

1. LA FIBROMIALGIA

1.1 DEFINICIÓN

La fibromialgia (FM) se caracteriza fundamentalmente por la presencia de dolor musculoesquelético difuso y crónico que por lo general se acompaña de fatiga, alteraciones intestinales, cambios en el ánimo, insomnio y rigidez muscular y articular. Todo ello acarrea, en los pacientes que la sufren, una gran disminución de la calidad de vida.

Es muy característica la presencia de hiperalgesia (dolor excesivo en relación a la intensidad del estímulo doloroso) y alodinia (sensación dolorosa ante un estímulo no doloroso). Además, es frecuente la aparición de dolor más allá de la zona estimulada, lo que se conoce como expansión del campo receptor.

Aunque fue descrita por primera vez en el siglo XIX y ya en 1977 se propuso el nombre de fibromialgia al describir lo que se llamaron "puntos dolorosos"¹, hasta 1992 no fue recogida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) por primera vez describiendo los criterios diagnósticos con los que fue posteriormente incluida en el Catálogo Internacional de Enfermedades (CIE) de 2007.

En la última edición del CIE de 2022 (CIE 11) se ha recogido dentro del epígrafe "Dolor crónico generalizado" incluido en apartado de "Síntomas, signos o resultados clínicos anormales no clasificados en otra parte".

La academia americana de reumatología (ACR por sus siglas en inglés *American College of Rheumatology*) estableció sus criterios diagnósticos por primera vez en 1990. Eran los siguientes:

- Dolor difuso, generalizado y crónico, de más de 3 meses de duración, en los 4 cuadrantes del cuerpo, en ambos lados, por encima y por debajo de la cintura y en el esqueleto axial.
- Dolor en 11 de los 18 puntos sensibles cuando se aplica una presión de 4 kg/ cm².

En 2010 se modificaron dichos criterios para establecer los que siguen vigentes en la actualidad² que consisten en:

- Un Índice de Dolor Generalizado (Widespread Pain Index, WPI).
- Una Escala de Gravedad de Síntomas (Symptom Severity Score, SS) que evalúa la intensidad del cansancio, insomnio y los problemas cognitivos asociados.

Se exige una duración mínima de los síntomas de al menos tres meses en un nivel similar.

1.2 EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia varía según los diversos estudios³ y países entre un 0,2 y un 8% (Tabla 1) y su alta prevalencia hace de ella la causa más frecuente de dolor muscular y osteo articular.⁴ En todos los estudios se recoge una prevalencia mayor en las mujeres.

Tabla 1. Prevalencia de fibromialgia en la población general.

Referencia	País	Muestra	Criterios diagnósticos	Prevalencia
Salaffi (2005) ²¹	Italia	n = 3664 >18 years	ACR 1990	2.22%

Referencia	País	Muestra	Criterios diagnósticos	Prevalencia
Scudds (2006) ²²	China	<i>n</i> = 1467 18–65 years	ACR 1990	0.82%
Veerapen (2007) ¹⁴	Malaysia	<i>n</i> = 2594 >15 years	Unspecified	Overall: 0.92% F: 0.8%/M: 0.08%
Loza (2008) ²³	Spain	<i>n</i> = 2192 >20 years	ACR 1990	2.4%
Reyes-Llerena (2009) ¹³	Cuba	<i>n</i> = 3155	Unspecified	0.22%
Branco (2010) ^{24, 25}	France, Italy, Germany, Spain and Portugal	<i>n</i> = 4517 >15 years	LFESSQ-4 and LFESSQ-6	LFESSQ-4: 4.7% LFESSQ-6: 2.9%
Creavin (2010) ²⁶	Netherlands	<i>n</i> = 2447 >18 years	Self-report	1.3%
Sauer (2010) ²⁷	Germany	<i>n</i> = 1.646.284	CID-10: M79.7 in databases	Overall: 0.45% F: 0.4%/M: 0.05%
Peláez-Ballestas (2011) ^{12, 28}	Mexico	<i>n</i> = 19,213 >18 years	ACR 1990	Overall: 0.68% F: 1%/M: 0.34%
Perrot (2011) ²⁹	France	<i>n</i> = 3326 >18 years	LFESSQ and ACR 1990	1.6%
Chaaya (2012) ⁹	Lebanon	<i>n</i> = 3530 15–90 years	ACR 1990	Overall: 1% F: 2%/M: 0%
Goren (2012) ³⁰	Brazil	<i>n</i> = 12,000 >18 years	Self-report	2%
Jones (2013) ⁵	Scotland	<i>n</i> = 1604 >25 years	ACR 1990, ACR 2010 and modified ACR 2010	ACR1990: 1.7%/ACR2010: 1.2% ACR 2010 mod: 5.4%
Sandoughi (2013) ¹¹	Iran	<i>n</i> = 2700 >15 years	Unspecified	Overall: 2.31% F: 3.66%/M: 0.9%
Vincent (2013) ⁷	USA	<i>n</i> = 2994 >21 years	Modified ACR 2010	6.4%
Wolfe (2013) ⁸	Germany	<i>n</i> = 2515 ≥15 years	Modified ACR 2010	2.1%
Granados (2014) ¹⁰	Venezuela	<i>n</i> = 3973 >18 years	ACR 1990	0.2%
Nakamura (2014) ⁶	Japan	<i>n</i> = 20,407 >20 years	ACR 2010	2.1%

FM, fibromyalgia; ACR, American College of Rheumatology; LFESSQ, The London Fibromyalgia Epidemiology Study Screening Questionnaire; F, female; M, male.

En España los estudios EPISER de la Sociedad Española de Reumatología de 2016 mostraron una prevalencia total del 2,4%

con una prevalencia de tan sólo 0.2% en los hombres por un 4,2% en las mujeres.⁵

La prevalencia es mayor conforme aumenta la edad siendo la década entre los 60 y los 69 la que presenta un mayor porcentaje de personas afectas en España⁵.

1.3 FISIOPATOLOGÍA

Pese a la existencia de diversas hipótesis, no se conoce a día de hoy ningún factor etiológico involucrado en el desarrollo de la FM. Sí se conocen sin embargo varios mecanismos fisiopatológicos que explican la enfermedad y entre los cuales destacan los siguientes:

Sensibilización central:

Parece ser el principal proceso implicado en la FM y consiste en una alteración en el procesamiento del dolor a nivel central de forma que los estímulos dolorosos se amplifican a lo largo de las vías neuronales implicadas en la transmisión y procesamiento de los estímulos nociceptivos produciendo con ello las típicas hiperalgia y alodinia⁶.

La sensibilización central existe también en otras patologías como la dismenorrea primaria, el síndrome de piernas inquietas, el síndrome de fatiga crónica, el síndrome de intestino irritable, etc⁷. Se ha demostrado en todos ellos un aumento de neurotransmisores activadores de las vías nociceptivas como el glutamato o la sustancia P, así como una disminución en la concentración de neurotransmisores inhibitorios del estímulo nociceptivo como la serotonina y la dopamina⁸. De la misma manera, se ha observado una disminución en la concentración de sustancias que actúan disminuyendo la concentración de neurotransmisores activadores o aumentando la de los inhibidores para disminuir el dolor en pacientes con FM^{8,34}.

Este fenómeno se ha demostrado también con la utilización de resonancia magnética funcional (RMNf). EL estudio comparativo muestra que, ante el mismo estímulo periférico, los pacientes afectos de FM sufren una mayor activación de las áreas cerebrales relacionadas con el procesamiento del dolor⁹. Las áreas en las que más se observa esta activación son la ínsula posterior y el córtex somatosensorial secundario¹⁰. La RMNf ha demostrado además una mayor conexión en personas con FM entre la ínsula posterior y una red neuronal conocida en inglés como “*default mode*” (“modelo predeterminado”). Esta red neuronal se activa en el cerebro en los momentos de reposo, y su mayor conexión con la ínsula posterior supone que, en las personas que la presentan, la ínsula posterior se encuentra activada incluso en estado de reposo provocando la dificultad para el descanso y la presencia de dolor continuo¹¹. De la misma manera, la RMNf ha evidenciado la existencia de una menor conexión entre las áreas de inhibición de la señal dolorosa cerebrales. Esto supone una disminución del potencial de las vías inhibitorias descendentes¹².

La reducción en la actividad de las vías antinociceptivas descendentes que modulan la transmisión del dolor por parte de las neuronas del asta posterior (que típicamente van desde las estructuras subcorticales hacia la médula y que inhiben la transmisión hacia el córtex de la señal dolorosa) amplifica la sensación dolorosa.

Además de en el cerebro, existen también evidencias de sensibilización central a nivel de la médula espinal. En la transmisión del dolor los impulsos nerviosos se transmiten desde la periferia hacia el encéfalo (más concretamente al tálamo) a través de la vía nociceptiva. Esta vía comienza en los nervios periféricos y se continúa a través de dos tipos de fibras: las recubiertas de mielina (conocidas como A delta) y las no mielinizadas (conocidas como fibras de tipo C). Las señales dolorosas se transmiten de forma rápida a través de las fibras A (a unos 10 metros por segundo) y de forma mucho más lenta (1.6 m/s) a través de las fibras C.

Mientras que en los órganos periféricos como la piel se encuentran fibras de las dos clases, las estructuras profundas como los músculos y las articulaciones poseen fundamentalmente fibras de tipo C. La activación de las fibras A es por estímulos térmicos o mecánicos y por lo general producen una sensación dolorosa de corta duración. La de las fibras C es por estímulos térmicos, mecánicos o químicos y producen una sensación difusa de dolor pobremente localizada¹³.

Tanto las fibras A como las C hacen sinapsis en el asta posterior de la médula espinal y desde ahí se decusan y comienzan la vía ascendente hacia el tálamo. Se ha descrito¹³ que uno de los fenómenos subyacentes tanto a la hiperalgesia como a la alodinia, es un desplazamiento de las sinapsis de las fibras tipo A a la zona II del asta posterior que es habitualmente la zona en la que realizan la sinapsis las fibras de tipo C. Esto se acompaña de un aumento en la concentración de prostaglandina E2 en dicha asta posterior que demuestra una activación de la vía de la ciclooxigenasa.

A través de la vía nociceptiva se transmiten señales eléctricas y neurotransmisores no sólo en sentido ortodrómico (de periferia hacia sistema nervioso central) sino también en sentido antidrómico. Esta vía antidrómica puede tener diferentes orígenes entre los cuales debemos citar en este apartado el propio tálamo y el asta posterior. Su activación produce la liberación de sustancias neuro y vasoactivas que modulan la respuesta al dolor y que son capaces de producir cambios en los órganos inervados por dichas fibras¹⁴. En las fibras de tipo A dichas sustancias amplifican la reactividad aumentando la intensidad y prolongando la duración de la sensación dolorosa.

Por último, existen estudios in vivo¹⁵ que han demostrado un descenso en la densidad de fibras nerviosas periféricas inducido mediante el aumento de los niveles de glutamato a nivel central. Esto sugiere que las alteraciones en fibras pequeñas periféricas podrían estar en relación con alteraciones cerebrales a través de un proceso arriba-abajo (*top-down*) con origen en el SNC.

Tanto, las evidencias bioquímicas como las funcionales demuestran que en los pacientes con FM existe una amplificación de la señal dolorosa en la vía ascendente y una disminución de la señal inhibitoria fisiológica que actúa tanto a nivel central como en sentido periférico desde el cerebro hasta la periferia. La consecuencia es la presencia de dolor con estímulos de baja intensidad y su prolongación en el tiempo incluso en ausencia de la fuente dolorosa.

Sensibilización periférica

Si bien la sensibilización central se ha descrito como el principal problema subyacente a la FM, existen también alteraciones descritas en la inervación periférica que contribuyen a explicar los síntomas de los pacientes.

En primer lugar, se ha observado en biopsias cutáneas de estos pacientes una disminución en el número y el diámetro de las fibras nerviosas epidérmicas en comparación con personas no afectas^{16,17}. Se ha comprobado también que las personas con FM tienen puntuaciones mayores en cuestionarios de dolor neuropático y alteración en el umbral del calor, el frío y el dolor¹⁸

Otro hecho que apoya el componente periférico de la FM es que se ha demostrado que la aplicación de lidocaína intramuscular en estos pacientes reduce la hiperalgesia en la zona tratada y el dolor en las zonas adyacentes a la de la inyección¹⁹.

Un hallazgo destacable es que hasta un 49% de los pacientes con FM presentan neuropatía de pequeña fibra²⁰ con afectación primaria de las pequeñas fibras somáticas y autonómicas, con la consiguiente alteración de la sensibilidad. Esta neuropatía se acompaña en ocasiones de disfunción del sistema nervioso autónomo.

En el ojo existen fibras no mielinizadas de pequeño tamaño en la córnea y en la capa de fibras nerviosas de la retina. La neuropatía de pequeña fibra se podría detectar en los nervios corneales mediante biomicroscopía confocal²¹ y en la capa de fibras nerviosas de la retina mediante OCT tal y como describieron García-Prieto et al²² y como trataremos de demostrar en esta tesis.

Inflamación e inmunidad

Si bien la FM no se considera un proceso inflamatorio, sí parece existir un cierto nivel de inflamación de bajo grado corresponsable del inicio de la enfermedad, así como de su perpetuación.

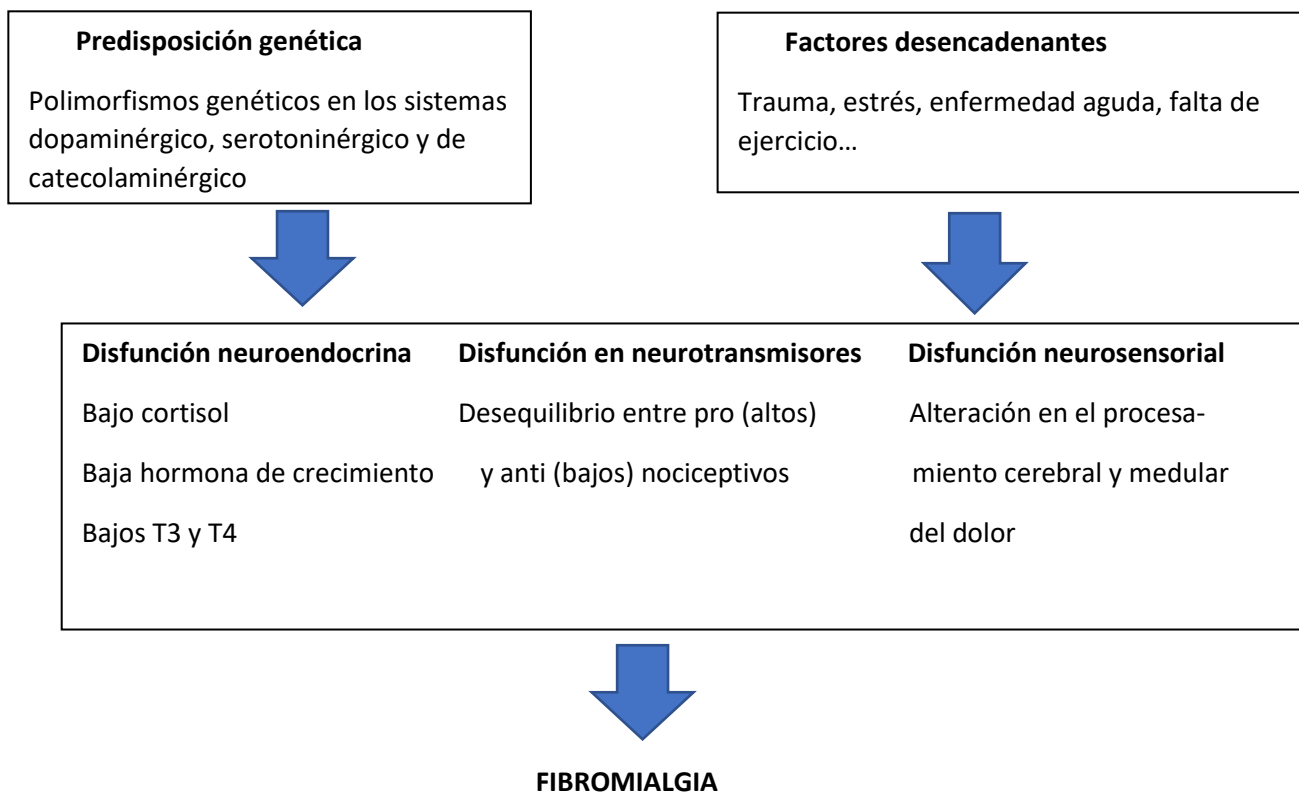
Se han descrito procesos inflamatorios de origen neurogénico tanto en los nervios periféricos, como en la médula espinal y en el cerebro consistentes sobre todo en un aumento de secreción de citoquinas inflamatorias como la interleuquina-8 (IL-8) que provocan la activación de la inmunidad (tanto natural como adquirida).

En el cerebro, dicha secreción es realizada por el tejido glial como respuesta a la activación a través de la vía del glutamato (que desencadena la sensibilización central de la que hablamos con anterioridad). El hecho de que la secreción de IL-8 aumente en respuesta a la activación del sistema simpático explica la relación entre el estrés y los síntomas de la FM²³.

Las células inmunes como mastocitos, monocitos y neutrófilos son las que mantienen, una vez activadas, el proceso inflamatorio de forma crónica²⁴.

Por tanto, son varios los mecanismos fisiopatológicos implicados en la FM. Todos ellos están interrelacionados y acaban produciendo la FM tal y como se recoge en la figura 1.

Figura 1. Hipótesis sobre la fisiopatología de la fibromialgia.⁴



1.4 CLÍNICA

El dolor es el signo fundamental de la FM. Suele ser de alta intensidad y continuo aunque con oscilaciones a lo largo del día. Las primeras y las últimas horas de la jornada suelen ser las más dolorosas. Afecta fundamentalmente a áreas amplias alrededor de la línea central de la espalda y la parte proximal de las extremidades.

En segundo lugar aparece la fatiga. Hasta un 70% de los pacientes refieren un cansancio que les impide llevar una vida normal. En algunos casos aparece como fatiga continua y crónica y en otros aparece en forma de crisis de agotamiento que pueden durar incluso días

Los problemas de sueño - fundamentalmente el insomnio y el sueño no reparador- son otro de los síntomas más frecuentemente relatados por los pacientes.

Como consecuencia de todos estos síntomas (o tal vez como causa) son muy frecuentes la depresión y la ansiedad y otras alteraciones psicológicas como los ataques de pánico.

Entre los síntomas neurológicos podemos destacar los sensitivos (parestias, hiperestias), los motores (contracturas, rigidez), los vegetativos (sudoración profusa, palpitaciones, distimias) y los cognitivos (dificultad para concentrarse, déficit de atención, pérdidas de memoria).

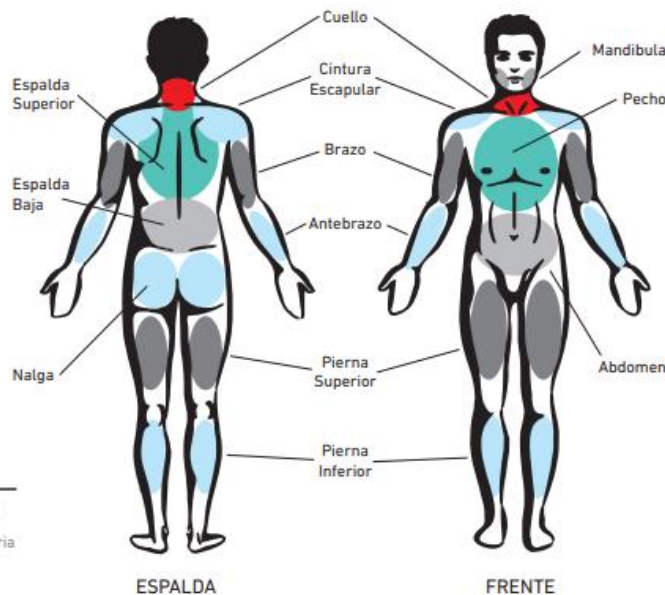
1.5 DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la fibromialgia se basa en los criterios establecidos por la academia americana de reumatología (ACR) y es exclusivamente clínico. La última revisión de dichos criterios fue en 2016 y en ella se incluyeron dos conceptos nuevos: el Índice de Dolor Generalizado (WPI por las siglas en inglés de *widespread pain index*) y la Escala de Gravedad de los Síntomas (SSS por las siglas de *sympton severity scale*).

El WPI se calcula contando las áreas en las que el paciente refiere dolor en la semana previa al diagnóstico de acuerdo con el esquema adjunto (figura 2).

Figura 2. Zonas dolorosas para el cálculo del WPI.²⁵

Índice de Dolor Generalizado Widespread Pain Index (WPI)



Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P, Russell AS, Russell IJ, Winfield JB, Yunus MB. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res.* 2010;62:600-10.

El SSS se calcula mediante la suma de la gravedad otorgada por el paciente a diferentes síntomas como la fatiga, el sueño no reparador o alteraciones cognitivas, así como de diferentes síntomas somáticos como cefaleas, dolor o calambres abdominales, visión borrosa...

Tabla 2. Criterios diagnósticos de la fibromialgia (ACR actualización de 2016).²⁵

Table 4. Fibromyalgia diagnostic criteria			
Criteria			
A patient satisfies diagnostic criteria for fibromyalgia if the following 3 conditions are met:			
1) Widespread pain index (WPI) ≥ 7 and symptom severity (SS) scale score ≥ 5 or WPI 3–6 and SS scale score ≥ 9 .			
2) Symptoms have been present at a similar level for at least 3 months.			
3) The patient does not have a disorder that would otherwise explain the pain.			
Ascertainment			
1) WPI: note the number areas in which the patient has had pain over the last week. In how many areas has the patient had pain? Score will be between 0 and 19.			
Shoulder girdle, left	Hip (buttock, trochanter), left	Jaw, left	Upper back
Shoulder girdle, right	Hip (buttock, trochanter), right	Jaw, right	Lower back
Upper arm, left	Upper leg, left	Chest	Neck
Upper arm, right	Upper leg, right	Abdomen	
Lower arm, left	Lower leg, left		
Lower arm, right	Lower leg, right		
2) SS scale score:			
Fatigue			
Waking unrefreshed			
Cognitive symptoms			
For the each of the 3 symptoms above, indicate the level of severity over the past week using the following scale:			
0 = no problem			
1 = slight or mild problems, generally mild or intermittent			
2 = moderate, considerable problems, often present and/or at a moderate level			
3 = severe: pervasive, continuous, life-disturbing problems			
Considering somatic symptoms in general, indicate whether the patient has: [*]			
0 = no symptoms			
1 = few symptoms			
2 = a moderate number of symptoms			
3 = a great deal of symptoms			
The SS scale score is the sum of the severity of the 3 symptoms (fatigue, waking unrefreshed, cognitive symptoms) plus the extent (severity) of somatic symptoms in general. The final score is between 0 and 12.			
[*] Somatic symptoms that might be considered: muscle pain, irritable bowel syndrome, fatigue/tiredness, thinking or remembering problem, muscle weakness, headache, pain/cramps in the abdomen, numbness/tingling, dizziness, insomnia, depression, constipation, pain in the upper abdomen, nausea, nervousness, chest pain, blurred vision, fever, diarrhea, dry mouth, itching, wheezing, Raynaud's phenomenon, hives/welts, ringing in ears, vomiting, heartburn, oral ulcers, loss of/change in taste, seizures, dry eyes, shortness of breath, loss of appetite, rash, sun sensitivity, hearing difficulties, easy bruising, hair loss, frequent urination, painful urination, and bladder spasms.			

Se considera que un paciente satisface los criterios diagnósticos de FM si presenta un índice WPI mayor o igual a 7 y un SS mayor o igual a 5 o bien un WPI entre 3 y 6 y un SS mayor o igual a 9.

Además, se exige que los síntomas hayan estado presentes al menos 3 meses y que no haya otro cuadro que justifique dichos síntomas, ya que se considera la FM como un diagnóstico de exclusión.

Como puede verse, las pruebas diagnósticas auxiliares tales como pruebas de laboratorio o de imagen no son necesarias salvo para excluir otras patologías que pudiesen justificar los síntomas.

1.6 TRATAMIENTO

Dada la variedad de síntomas y todas las alteraciones fisiopatológicas presentes en la fibromialgia, el tratamiento debe ser siempre multidisciplinar. Existen tanto medidas no farmacológicas como farmacológicas.²⁶

Entre las medidas farmacológicas, las más utilizadas y efectivas son la prescripción de ejercicio aeróbico y las terapias psicológicas sobre todo la terapia cognitivo-conductual.

Entre los tratamientos farmacológicos utilizados están los antidepresivos (tanto inhibidores de la recaptación de serotonina como tricíclicos), analgésicos (AINEs y opioides), benzodiacepinas e incluso agentes dopaminérgicos. La efectividad de todos ellos es baja y de hecho hasta la fecha sólo tres de ellos están aprobados por la FDA para su uso en FM por su capacidad para reducir el dolor comparados contra placebo²⁷⁻²⁹: la pregabalina, la duloxetina y el milnacipran. La Agencia Europea del Medicamento no ha aprobado ninguno de ellos por no cumplir con una adecuada relación riesgo-beneficio.

Existen diferencias entre las distintas sociedades científicas a la hora de asignar a cada una de las opciones terapéuticas un valor sobre su utilidad y su grado de recomendación (Tabla 3). Esto es consecuencia de la escasez de ensayos clínicos y el

pequeño tamaño de los existentes y es una muestra de la poca eficacia de las diferentes medidas.

Tabla 3 Recomendaciones de distintas sociedades científicas para el tto de la FM.⁴

Treatment	APS	AWMF	CPS	EULAR
Non-pharmacological treatment				
Aerobic exercise	Strong for	Strong for	Strong for	Strong for
Cognitive behavioural therapy	Strong for	Strong for	Strong for	For
Multicomponent therapy	Strong for	Strong for	Strong for	For
Hypnotherapy	For	Neutral	Neutral	Weak against
Guided imagery	Neutral	Neutral	Neutral	Strong against
Meditation	Neutral	Strong for	Neutral	For
Acupuncture	Weak against	Neutral	Neutral	For
Mindfulness	Neutral	Weak against	Strong for	For
Pharmacological treatment				
Amitriptyline	Strong for	For	Strong for	For
Pregabalin/ gabapentin	Neutral	Neutral	Neutral	For
Duloxetine	For	For	Strong for	For
Strong opioids	Weak against	Strong against	Strong against	Strong against
Tramadol	For	Neutral	Strong against	For

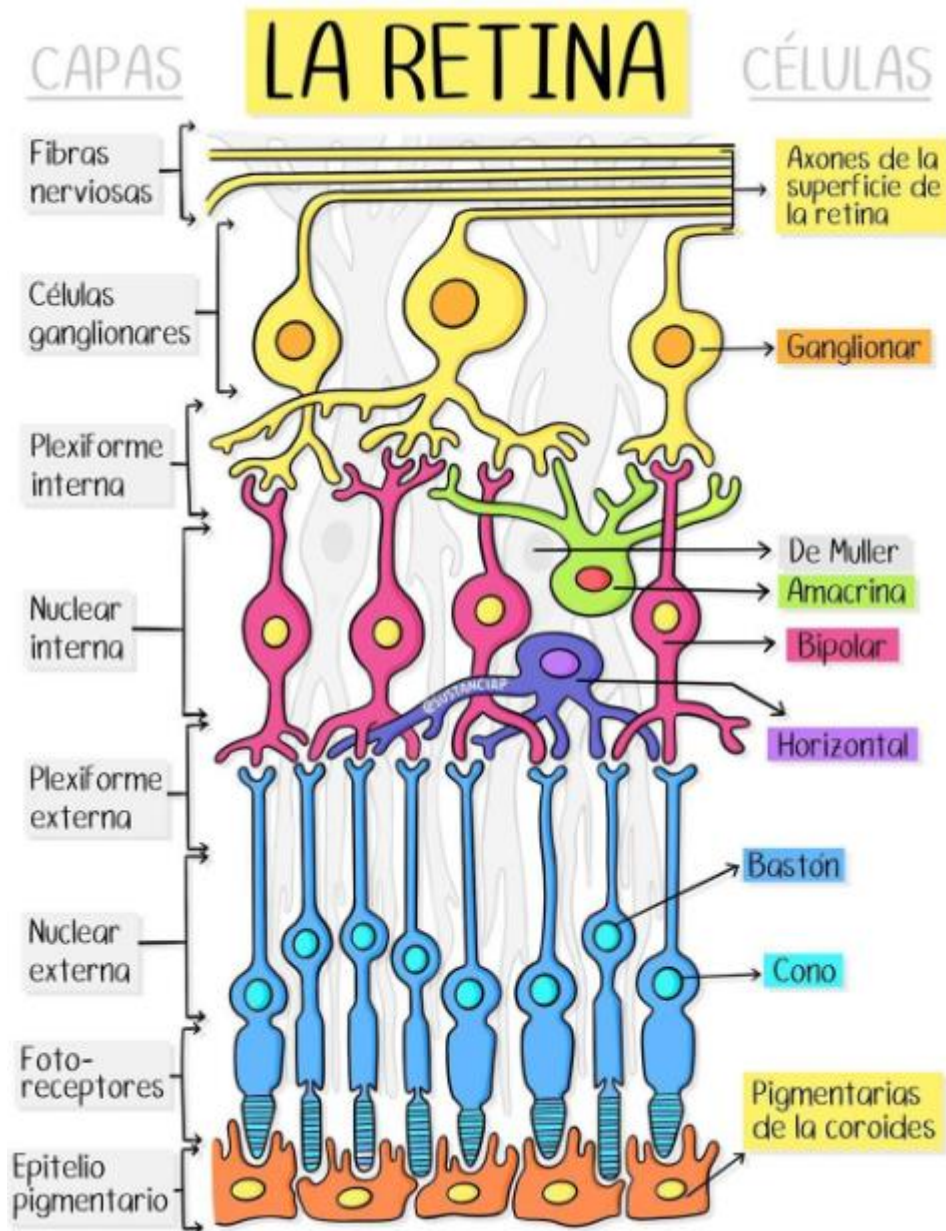
APS: American Pain Society; AWMF: Association of the Scientific Medical Societies in Germany; CPS: Canadian Pain Society; EULAR: European League Against Rheumatism. Adapted from [36].

ESTADO ACTUAL DEL TEMA. JUSTIFICACIÓN

Como es sabido la retina consta de 10 capas que de fuera a dentro son las siguientes:

- 1) Epitelio pigmentado de la retina
- 2) Capa de fotorreceptores
- 3) Membrana limitante externa
- 4) Capa nuclear externa (Núcleos de los fotorreceptores)
- 5) Capa plexiforme externa
- 6) Capa nuclear interna (núcleos de las células bipolares, amacrinas y horizontales)
- 7) Capa plexiforme interna
- 8) Capa de células ganglionares
- 9) Capa de fibras nerviosas de la retina
- 10) Membrana limitante interna

Figura 3. Células y capas de la retina



La retina se origina en el desarrollo embrionario temprano a partir de una evaginación bilateral del prosencéfalo, la vesícula óptica primaria. Desde la vesícula primaria se forma una invaginación local que la convierte en la vesícula óptica secundaria. Cada uno de estos dos proto ojos permanece unido al cerebro por un tallo que posteriormente formará el nervio óptico.

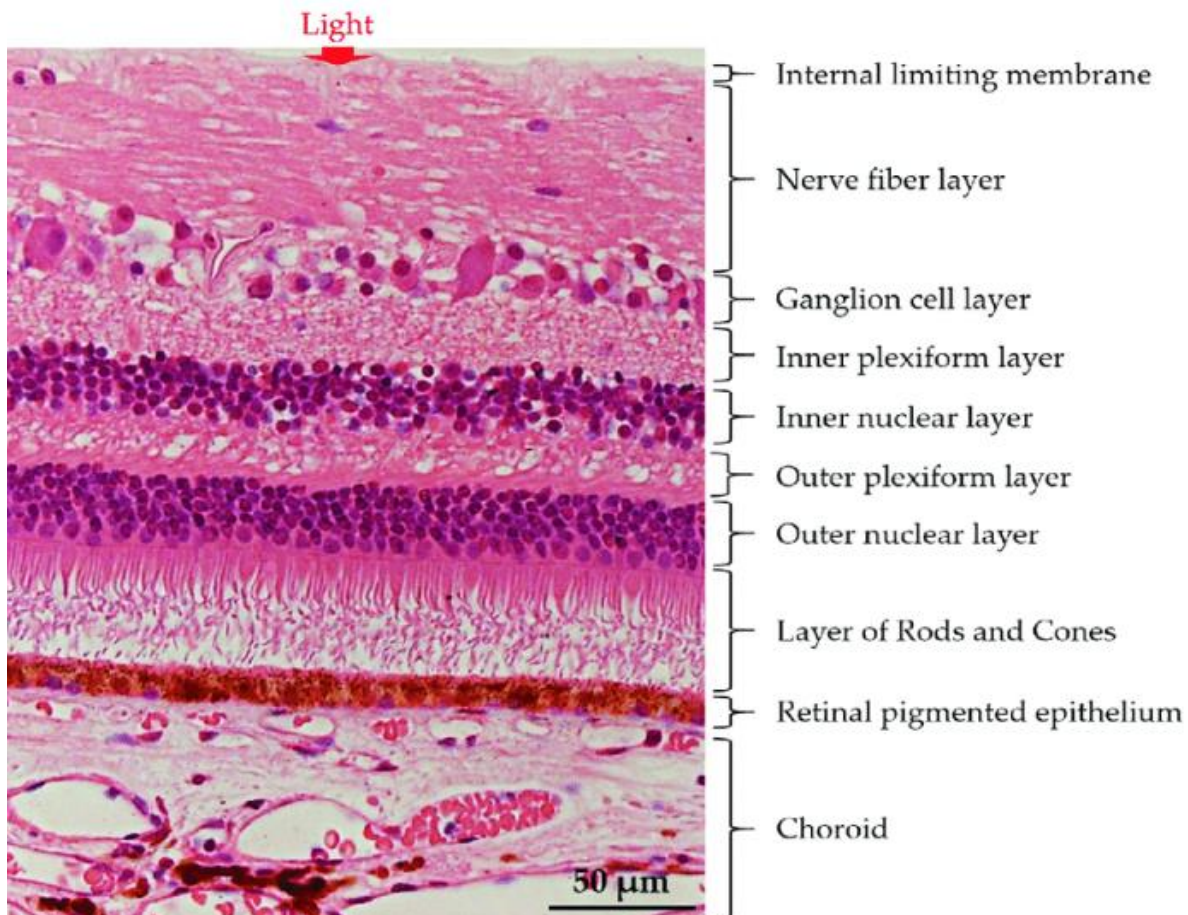
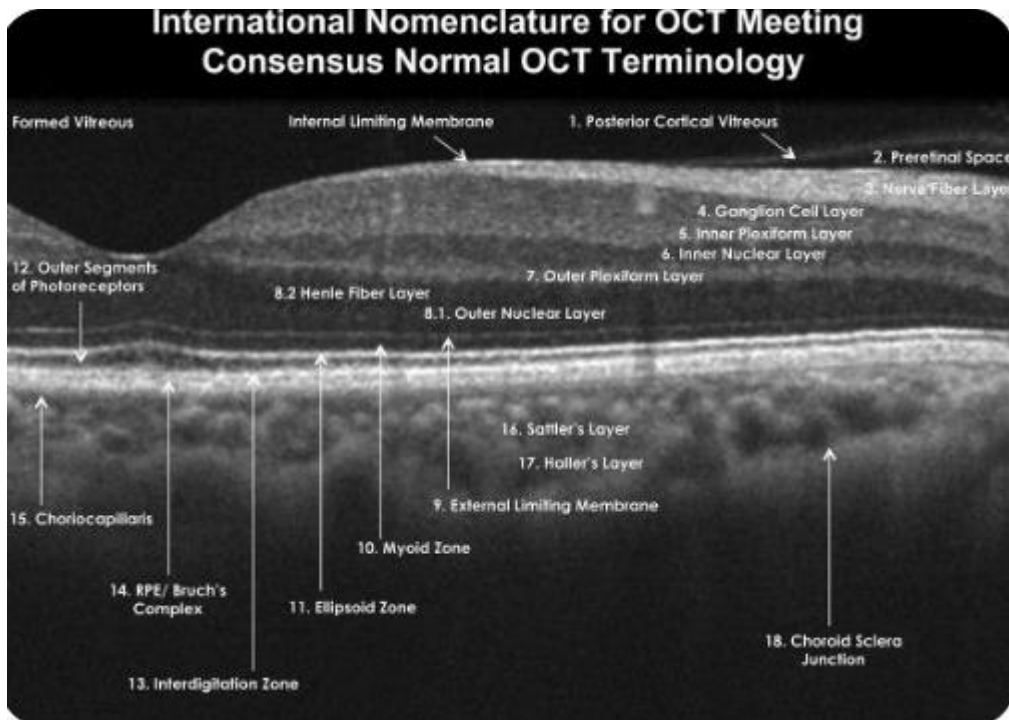
En el adulto, la vesícula óptica secundaria dará lugar a una estructura bilaminar con una capa epitelial pigmentada externa (conocida como epitelio pigmentado de la retina), y una lámina interna que contiene la retina neural. Esta última contiene elementos semejantes a los del cerebro y ha sido tradicionalmente considerada como una parte especializada de él.

Es por ello que la exploración de la retina se considera cada vez más como una forma indirecta de evaluar el estado del SNC y su afectación en casos de enfermedades neurodegenerativas o neuroinflamatorias.

Para la exploración de la retina se considera una prueba fundamental la Tomografía de Coherencia Óptica (OCT por su acrónimo inglés) que se utiliza de forma rutinaria en cualquier consulta de oftalmología.

La OCT de dominio espectral es la que se utiliza habitualmente en nuestro medio y permite obtener imágenes de las capas retinianas que son casi superponibles a los cortes histológicos

Figura 4. Capas de la retina en la OCT y en corte histológico



Dada la facilidad de obtención de la prueba, su reproducibilidad y su inocuidad, la OCT es cada vez más utilizada en el diagnóstico y seguimiento de las enfermedades neurológicas. Existen ya amplias evidencias de las alteraciones retinianas demostrables en la OCT en pacientes con enfermedades neurológicas como al Parkinson, la esclerosis múltiple, demencias como el Alzheimer, etc³⁰.

Tabla 4. Alteraciones tomográficas descritas en enfermedades neurodegenerativas³⁰

Diseases	OCT biomarkers	Studies
DMO	Increase: HRS, DRIL, INL thickness Decrease: NFL thickness, GCL thickness, capillary perfusion in DCP	Vujosevic et al. [20], Vujosevic et al. [23], Van Dijk et al. [37], Van Dijk et al. [38], Barber et al. [39], Lynch et al. [40], Zafar et al. [43], Sun et al. [46], Van de Kreeke et al. [54], Scarinci et al. [57]
DR	Increase: HRS, INL thickness Decrease: NFL thickness, GCL thickness	Vujosevic et al. [20], Vujosevic et al. [23], Van Dijk et al. [37], Van Dijk et al. [38], Barber et al. [39], Lynch et al. [40], Zafar et al. [43], Sun et al. [46], Van de Kreeke et al. [54]
MS	Increase: HRS, INL thickness, MMO Decrease: GCL-GCIPL thickness especially in the papillomacular bundle and the inferonasal area (early stages), temporal pNFL thickness (late stages), macular thickness and volume in nasal region, mNFL thickness	Pilotto et al. [28], Knier et al. [41], Birkeldh et al. [61], Petzold et al. [62], Walter et al. [65], Ashtari et al. [66], Gelfand et al. [67], Saidha et al. [68]
MNO	Increase: MMO Decrease: INL thickness, NFL thickness, GCL-GCIPL thickness, vascular density of the SCP and DCP	Ashtari et al. [66], Syc et al. [75], Fernandes et al. [76], Gelfand et al. [79], Ratchford et al. [85]
AD	Decrease: INL thickness, NFL thickness, GCL-GCIPL thickness, macular volume, choroidal thickness	Chan et al. [96], Hinton et al. [100], Cheung et al. [101], Den Haan et al. [103], Trebbastoni et al. [105], Bulut et al. [106]
PD	Decrease: NFL thickness especially in the inferior disc quadrant with relative sparing of the nasal sector, GCL-GCIPL thickness, choroidal thickness, vascular density of the SCP	Harnois et al. [108], Chrysou et al. [111], Huang et al. [112], Kwapong et al. [116]
ALS	Decrease: NFL thickness	Cerveró et al. [118]
HD	Decrease: temporal NFL thickness, macular volume	Kersten et al. [119]
Schizophrenia	Decrease: peripapillary NFL thinning, macular thinning, macular volume	Chhablani et al. [109]

DMO diabetic macular oedema, *DR* diabetic retinopathy, *MS* multiple sclerosis, *MNO* neuromyelitis optica, *AD* Alzheimer's disease, *PD* Parkinson's disease, *ALS* Amyotrophic lateral sclerosis, *HD* Huntington's disease, *HRS* hyperreflective spots, *DRIL* Disorganization of retinal inner layers, *INL* inner nuclear layer, *NFL* nerve fibre layer, *pNFL* peripapillary NFL, *mNFL* macular NFL, *SCP* superficial capillary plexus, *DCP* deep capillary plexus, *GCL* ganglion cell layer, *MMO* microcystic macular oedema, *GCL-GCIPL* ganglion cell layer-ganglion cell inner plexiform layer.

Dado el carácter neuroinflamatorio y neurodegenerativo de la FM sería plausible encontrar alteraciones en la retina y más en concreto en la capa de fibras nerviosas de la retina en pacientes de FM. Sin embargo, no hay apenas trabajos publicados al respecto^{22,31-33,53}.

HIPÓTESIS

En la FM existe un adelgazamiento de la capa de fibras nerviosas de la retina en comparación con sujetos sanos que puede detectarse mediante OCT de dominio espectral.

OBJETIVO PRINCIPAL

Comprobar si existe alguna alteración en el grosor de la capa de fibras nerviosas de la retina (medida mediante OCT de dominio espectral) de los pacientes con FM en comparación con personas sanas.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- I. Evaluar si existe una correlación entre la afectación de la capa de fibras nerviosas de la retina y la gravedad de la FM.
- II. Evaluar si, en el caso de que esta exista, es lo suficientemente significativa como para poder adoptar su presencia como criterio diagnóstico de FM.

TIPO DE ESTUDIO

Estudio descriptivo observacional transversal que compara pacientes diagnosticados de FM con controles sanos.

SELECCIÓN DE SUJETOS

Los casos se eligieron entre pacientes de fibromialgia de la consulta monográfica atendida por el doctor Javier Rivera Redondo en el Instituto Provincial de Rehabilitación perteneciente al Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid.

Los controles sanos fueron pacientes del servicio de Oftalmología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón o del Hospital Clínico San Carlos sin antecedentes de fibromialgia ni síntomas compatibles con la misma o bien voluntarios sanos con los mismos requisitos.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN DEL GRUPO DE PACIENTES CON FM

Pacientes diagnosticados de FM de acuerdo con los criterios diagnósticos de la *American College of Rheumatology*.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN DE PACIENTES CON FM

- Glaucoma crónico (de ángulo abierto o cerrado).
- Presión intraocular (PIO) mayor o igual a 21 mm Hg.
- Ametropías significativas (más de 5 dioptrías de equivalente esférico o más de 3 dioptrías de astigmatismo).
- Patología retiniana que pueda cursar con adelgazamiento retiniano.
- Antecedentes de tratamiento con láser de la retina.
- Alteraciones sistémicas que impidan la correcta realización del protocolo de exploración.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN COMO SUJETO CONTROL

- Glaucoma crónico (de ángulo abierto o cerrado).
- Presión intraocular (PIO) mayor o igual a 21 mm Hg.
- Ametropías significativas (más de 5 dioptrías de equivalente esférico o más de 3 dioptrías de astigmatismo).
- Patología retiniana que pueda cursar con adelgazamiento retiniano.
- Antecedentes de tratamiento con láser de la retina.
- Alteraciones sistémicas que impidan la correcta realización del protocolo de exploración.
- Diagnóstico previo de fibromialgia.
- Síntomas compatibles con fibromialgia.

DETERMINACIÓN DEL TAMAÑO MUESTRAL

Basándonos en el estudio de Vázquez Pulido³¹ en el que encontraron un grosor medio de la CFNR global 97,63 micrómetros con una desviación estándar de 9,86 micrómetros en el grupo de fibromialgia y 99,7 micrómetros con desviación estándar de 10,62 micrómetros en el grupo control en una población similar a la de nuestro estudio, estimamos que 75 sujetos por grupo serían necesarios para detectar diferencias en el grosor de la CFNR de al menos 5 micrómetros (aplicando una prueba bilateral con una potencia del 90% y asumiendo un riesgo α del 5%).

PLAN DE TRABAJO

Se realizó a los pacientes una historia clínica en la que se recogieron sus antecedentes médicos más relevantes. Cada uno de ellos rellenó el cuestionario ICAF. A continuación, se les realizó una exploración oftalmológica en la que se recogió:

1. Mejor Agudeza Visual de lejos con corrección.
2. Presión intraocular (PIO) en mm de Hg con tonómetro de aplanación.
3. Tomografía de coherencia óptica (OCT) de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR).

Además de les realizó el cuestionario ICAF para evaluar la gravedad del cuadro.

CUESTIONARIO ICAF

El cuestionario ICAF (Índice Combinado de Afectación de la Fibromialgia) fue desarrollado por un grupo de trabajo con representantes de 15 hospitales españoles para medir de forma cuantitativa las diferentes afectaciones que pueden producirse en la vida diaria de los pacientes con FM.

Se trata de un test compuesto por 59 ítems que completa el paciente e incluye 4 escalas:

- Factor Emocional: mide la ansiedad y la depresión y su impacto en el ámbito social.
- Actividad Física: mide el dolor, la fatiga, la calidad del sueño y la capacidad funcional.
- Afrontamiento Activo: estudia las estrategias de afrontamiento ante la enfermedad que supongan comportamientos activos por parte del paciente.
- Afrontamiento Pasivo: evalúa las actitudes pasivas ante la enfermedad como la adopción de inactividad en respuesta a los síntomas o la solicitud de ayuda a otras personas ante la enfermedad.

Excepto en el caso del afrontamiento activo, cuanto mayor es la puntuación obtenida mayor es la gravedad del cuadro. En el caso del afrontamiento activo, se mide la actitud adaptativa ante la enfermedad y por ello puntuaciones altas en este epígrafe indican una menor gravedad.

El cuestionario proporciona además del índice por cada apartado, un índice global que se obtiene por ponderación de los cuatro referidos previamente. EL mayor peso en el resultado total lo tiene el componente emocional (53% del total) seguido por el físico (23%), el afrontamiento activo (14%) y el afrontamiento pasivo (10%). El afrontamiento activo pondera negativamente en el índice global, es decir, valores altos en el apartado de afrontamiento activo reducen el índice global.

A mayor valor de dicho índice global peor es el estado del paciente. Puede utilizarse para medir la gravedad del cuadro, así como para evaluar la evolución del mismo a lo largo del tiempo^{35,36} (lo cual puede utilizarse para valorar la eficacia de medidas terapéuticas). Se utilizan los siguientes puntos de corte:

Leve: ICAF menor de 41

Moderado: ICAF entre 42 y 50

Grave: ICAF mayor de 50

AGUDEZA VISUAL

Se midió la mejor agudeza visual corregida (MAVC) de lejos con los optotipos ETDRS a 4 m de distancia.

PRESIÓN INTRAOCULAR

Se midió con tonómetro de Perkins tras instilación de una gota de colirio de oxibuprocaina hidrocloreuro 4 mg/ml y fluoresceína sódica 2,5 mg/ml (Fluotest Colircusi®).

TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA

Las tomografías se realizaron con el dispositivo Spectralis (Heidelberg, Heidelberg Engineering, Alemania) utilizando el protocolo RNFL para medir el grosor de la CFNR.

ASPECTOS LEGALES Y ÉTICOS

Para el diseño y realización de este estudio se han tenido en cuenta las recomendaciones de buena práctica clínica y la versión vigente de la Declaración de Helsinki.

Los pacientes fueron informados del objetivo del estudio y del uso que íbamos a dar a sus pruebas (ANEXO 1). Tras la lectura de la información se les entregaba un consentimiento informado (ANEXO 2) que debían rellenar y firmar y en el que se especificaba que dicho consentimiento podía ser revocado en cualquier momento sin necesidad de alegar ningún motivo.

Los datos personales de los pacientes fueron convenientemente anonimizados para su uso y análisis estadístico.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Clínico San Carlos.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para evitar el sesgo que supondría analizar los dos ojos de cada sujeto por la correlación de datos esperable entre ellos al ser de la misma persona pese a ser diferentes ojos, decidimos analizar sólo uno de ellos. Para ello aplicamos un método de aleatorización automático (randomization.com) que determinó que analizásemos los ojos izquierdos.

Recogimos los datos en una tabla de Excel para Microsoft Windows.

La descripción de las variables cuantitativas se realizó mediante los parámetros estadísticos habituales: media, mediana y desviación estándar. Representamos su distribución mediante diagramas de caja.

Comprobamos la distribución normal de las variables mediante los test de Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilk. La comparación de las medias de los dos grupos la realizamos con el t-test para datos independientes y con el test no paramétrico de Mann-Whitney en los casos en los que se vulnerase el principio de normalidad.

El análisis estadístico fue realizado con los programas SPSS versión 19.0 y Stata.

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS

Obtuvimos datos de 75 pacientes con fibromialgia y de 65 controles sanos.

La edad media del grupo de casos fue de 50.72 ± 8.27 años por 48.33 ± 10.16 en el grupo de control. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre ellos ($p=0.071$).

Sí hubo diferencia en la distribución por sexos. En el grupo de fibromialgia sólo hubo 2 varones mientras que en el control había 21 ($p<0.001$ en la prueba de chi cuadrado). Dicha diferencia se justifica por la baja prevalencia de pacientes varones entre los afectados por la fibromialgia.

En cuanto a la PIO, si bien fue significativamente diferente ($p<0.001$) entre los dos grupos con una diferencia media de 1.76 ± 0.93 mm Hg, está dentro de valores normales en ambos grupos con una PIO media en el grupo de fibromialgia de 13.85 ± 0.7 mm Hg y de 15.61 ± 0.8 en el grupo control. Dicho resultado es lógico teniendo en cuenta que establecimos como criterio de exclusión una PIO superior a 21 para evitar que hubiese adelgazamientos de la capa de fibras nerviosas debidos a glaucoma. El rango en el grupo de fibromialgia fue de 9 a 21 mm Hg y de 9 a 19 mm Hg en el grupo control.

Por último, la agudeza visual medida en letras fue de $87,4 \pm 7,84$ en el grupo de fibromialgia y de $90,2 \pm 4,3$ en el grupo control. No hubo diferencias en la agudeza visual entre ambos grupos ($p=0.21$).

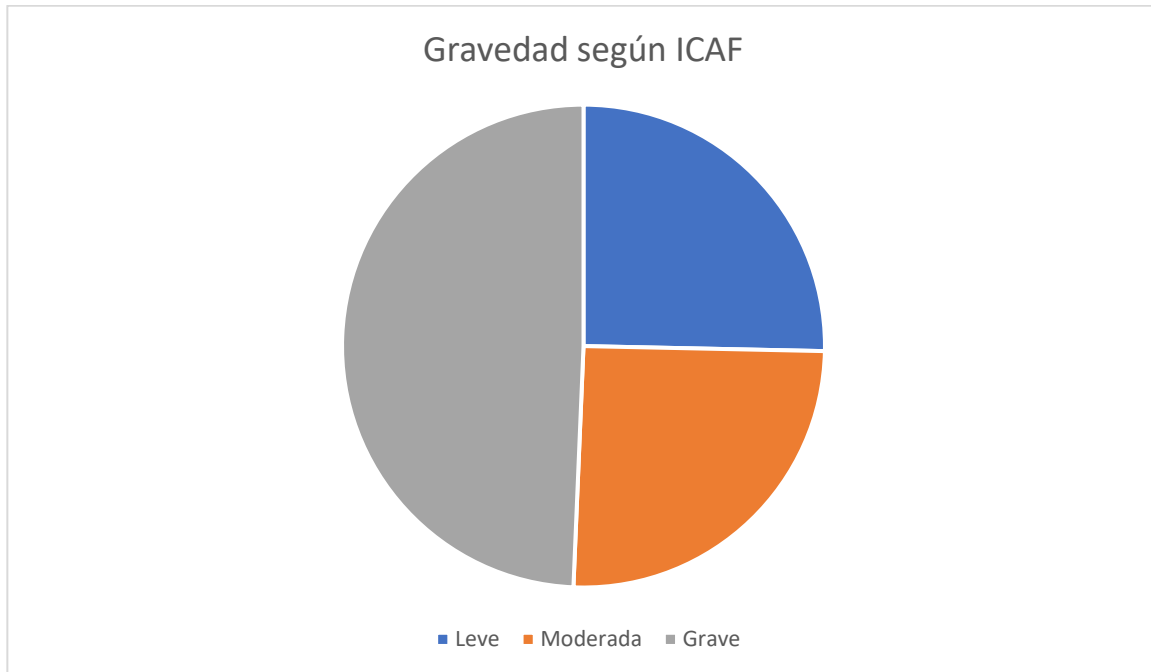
Tabla 5. Factores demográficos y clínicos.

	Grupo de fibromialgia	Grupo control	Diferencia estadística	Potencia
Número	75	65		
Mujeres/hombres	73/2	44/21	Sí	$P<0.001$
Edad media (años)	50.72 ± 8.27	48.33 ± 10.16	No	$P=0.071$
PIO Media (mm Hg)	13.85 ± 3	15.61 ± 2.47	Sí	$P<0.001$
Agudeza visual media (letras)	$87,4 \pm 7,84$	$90,2 \pm 4,3$	No	$P=0.21$

CUESTIONARIO ICAF

Dividimos el grupo de fibromialgia por gravedad de acuerdo al resultado obtenido en el valor total del cuestionario ICAF entre leve (T total del ICAF menor de 41), moderado (T total entre 41 y 50) y grave (T total mayor de 50). 19 de los pacientes (25%) fueron calificados como leves, 19 (25%) moderados y 37 (50%del total) graves.

Fig 5. Distribución de pacientes por gravedad según la escala ICAF.



Los valores medios de las diferentes escalas del ICAF fueron los siguientes (Figura 6):

Valor global (Ttotal) fue de $51,37 \pm 11,4$

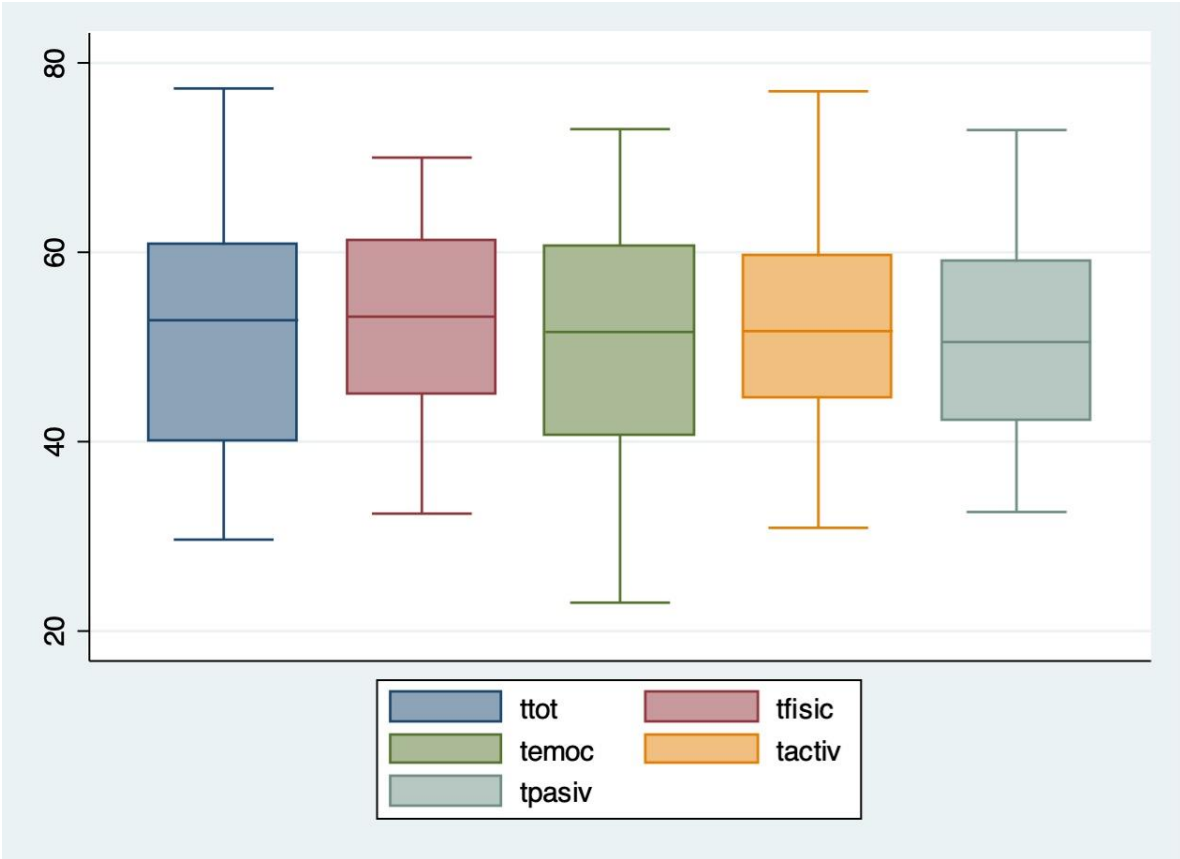
Factor físico (T físic): $52,49 \pm 9,7$

Factor emocional (T emoc): $50,65 \pm 11,88$

Afrontamiento activo (Tactiv): $51,77 \pm 10,55$

Afrontamiento pasivo (T pasiv): $50,73 \pm 10,11$

Fig 6 Valores totales y por apartados de la escala ICAF.



GROSOR DE LA CFNR POR SECTORES

El análisis de un número alto de variables supone un problema de comparaciones múltiples que obliga a disminuir el nivel de significación estadística de acuerdo con la corrección de Bonferroni a $0.05/\text{número de comparaciones}$. Puesto que por los estudios previos el grosor de la CFNR era la variable en la que esperábamos obtener diferencias significativas decidimos analizar sólo dicho valor. De esta manera el valor de significación estadístico quedó establecido en 0.05.

El grosor de la CFNR en sus diferentes sectores mostró la siguiente distribución:

Fig 7. Grosor de la CFNR por sectores en el grupo 0 (controles) y grupo 1 (Fibromialgia).

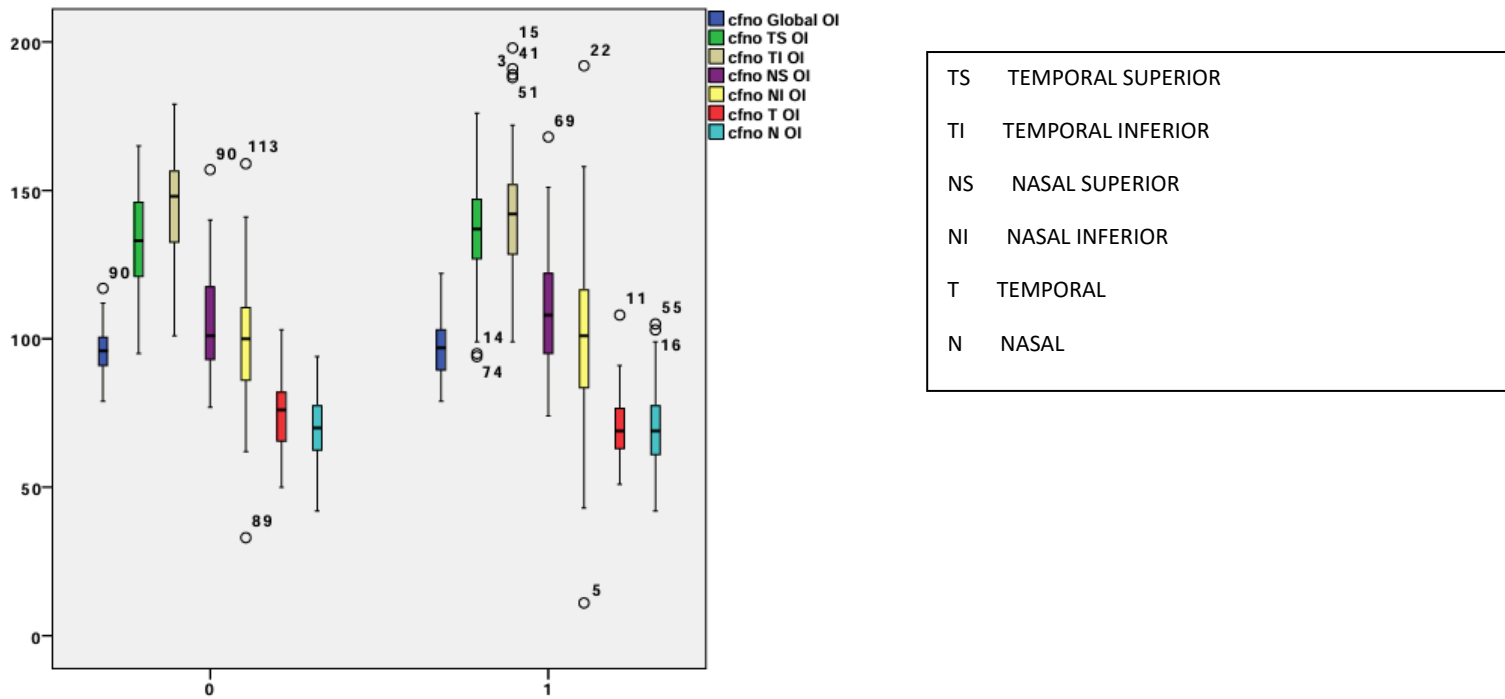


Tabla 6. Grosor de la CFNR por sectores en grupos 0 (Fibromialgia) y 1 (controles)

	GRUP	N	Mean	Std Desviation
CFNR global	0	75	96.00	8.090
	1	75	96.96	9.914
CFNR TS	0	75	132.53	17.279
	1	75	136.81	18.325
CFNR TI	0	75	144.80	18.002
	1	75	141.93	19.090
CFNR NS	0	75	104.83	17.313
	1	75	110.49	20.214
CFNR NI	0	75	100.00	20.515
	1	75	101.32	25.930
CFNR T	0	75	75	10.883
	1	75	70.84	10.769
CFNR N	0	75	69.73	11.039
	1	75	70.29	14.208

CFNR: Capa de fibras nerviosas de la retina

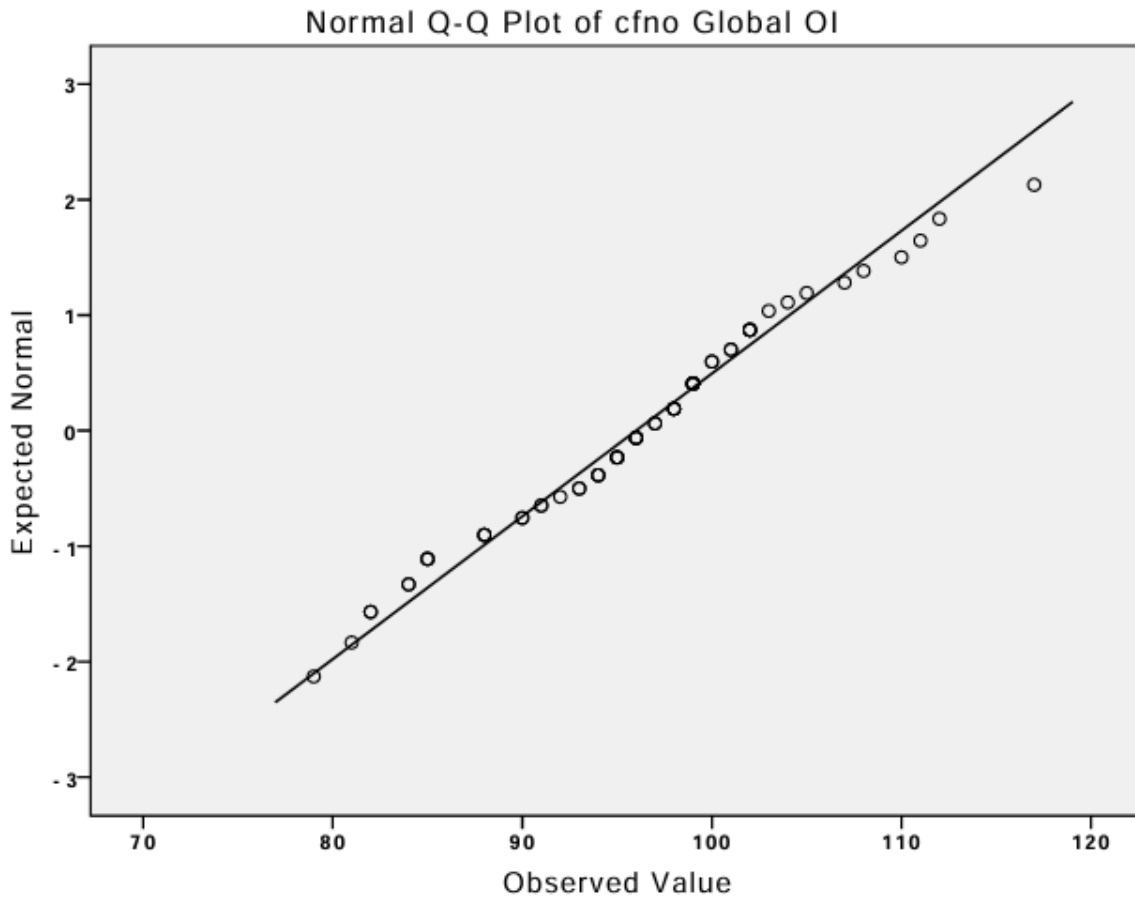
TS: Temporal superior TI: Temporal inferior T: Temporal

NI: Nasal inferior NS: Nasal superior N: Nasal

Para comprobar si los valores del grosor de la CFNR seguían una distribución normal realizamos los test de Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilk. Todos los tests excepto de Kolmogorov del sector temporal demostraron una distribución normal por lo que asumimos que podíamos utilizar pruebas paramétricas como la t de student (t-test) para muestras independientes para comprobar si existían diferencias significativas entre ambos grupos.

También la gráfica de dispersión que se muestra en la figura 8 demuestra que el grosor de la CFNR muestra una distribución normal.

Fig 8 Curva de dispersión de los valores de grosor de la CFNR.



Los resultados de comparación del grosor se muestran en la tabla 7.

Tabla 7. Comparación del grosor de la CFNR por sectores (t-test).

	Test de Levene Sig.	t-test Significación	Mean difference	Intervalo de confianza 95%	
				Inferior	Superior
CFNR Global	0.114	0.548	-0.960	-4.112	2.192
CFNR TS	0.868	0.170	-4.288	-10.44	1.864
CFNR TI	0.708	0.378	2.863	-3.546	9.273
CFNR NS	0.305	0.089	-5.663	-12.201	0.875
CFNR NI	0.199	0.749	-1.320	-9.479	6.839
CFNR T	0.610	0.029	4.160	0.436	7.884
CFNR N	0.084	0.802	-0.565	-5.009	3.880

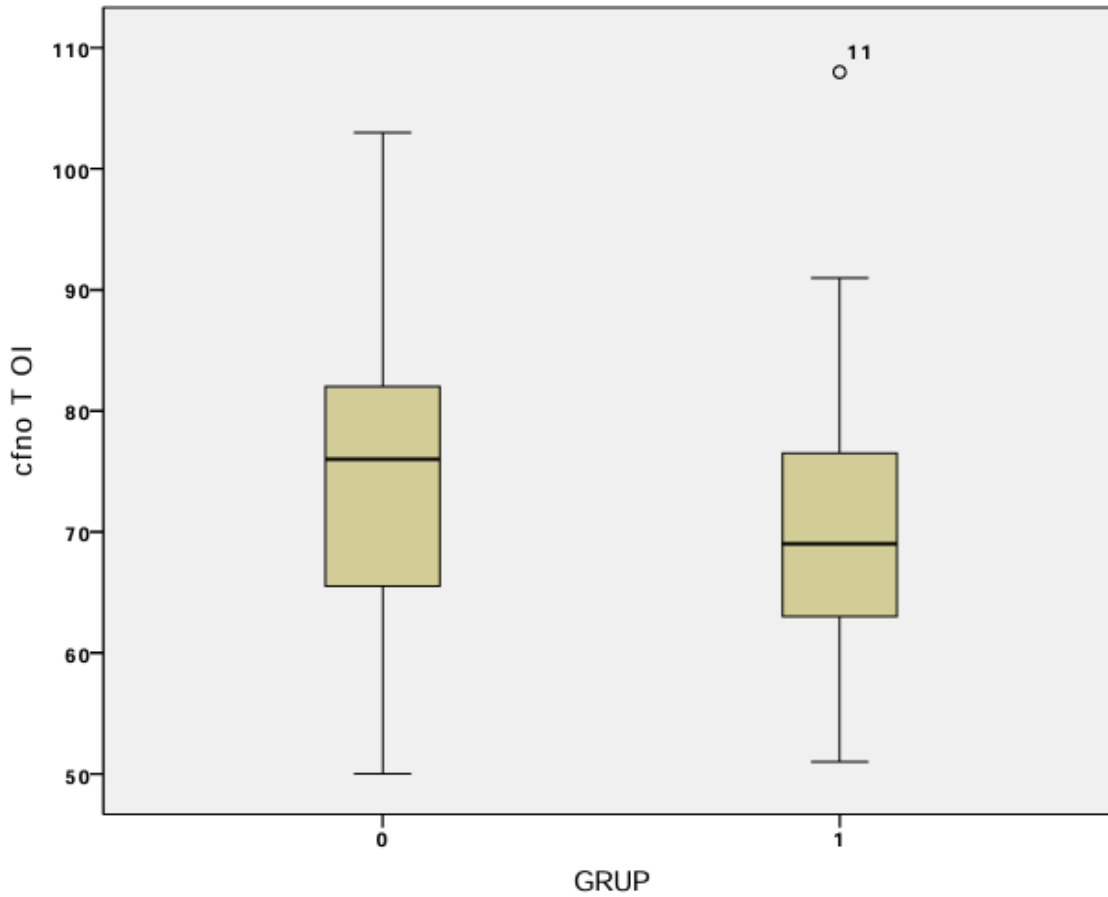
En la primera columna (Test de Levene) se puede ver que el valor de significación es mayor a 0.05 lo cual nos permite

asumir que se cumple el supuesto de homocedasticidad y las varianzas del error condicional son iguales.

Puede observarse que existe una diferencia estadísticamente significativa en el sector temporal con una significación del 0.029 y una diferencia de $4.16 \pm 1.883 \mu\text{m}$ entre el grupo control y el grupo de fibromialgia.

En la figura 8 podemos observar el diagrama de cajas del grosor de la CNFR en el sector temporal del grupo control y el grupo de fibromialgia.

Fig 9. Grosor de la CFNR del sector temporal.



RELACIÓN CFNR-CUESTIONARIO ICAF

Para comprobar si hay relación entre la gravedad de la fibromialgia y el adelgazamiento de la CFNR hicimos un estudio estadístico mediante regresión lineal multivariable para determinar la correlación entre los valores del test ICAF (tanto el global como los cuatro subapartados emocional, físico, afrontamiento activo y afrontamiento pasivo) y el grosor de la CFNR.

Se realizaron varios modelos de regresión lineal multivariable siendo en cada uno de ellos la variable dependiente el grosor de la CFNR en sus distintos sectores; en todos ellos las variables predictoras o independientes fueron los valores del test ICAF.

La principal correlación estadísticamente significativa la hallamos entre el valor de Ttotal y el grosor de la CFNR en el sector temporal, el temporal inferior y el temporal superior. Se trata de una correlación negativa de manera que cuanto mayor es el valor de Ttotal menor es el grosor de la CFNR en los diferentes sectores.

Tabla 8. Relación entre la CFNR Temporal inferior y Ttotal.

Variable predictora	Coeficientes no estándar		Significación	95% intervalo de confianza	
	B	Erro std		Vinferior	Vsuperior
Ttotal	-0.806	-0.281	0.006	-1.367	-0.245

Tabla 9. Correlación entre la CFNR Temporal superior y Ttotal.

Modelo	Coeficientes no estándar		Significación	95% intervalo de confianza	
	B	Error std		Vinferior	Vsuperior
Ttot	-0,848	0,378	0,028	-1,602	-0,094

Tabla 10. Correlación entre la CFNR Temporal y Total.

Modelo	Coeficientes no estándar		Significación	95% intervalo de confianza	
	B	Error std		Vinferior	Vsuperior
Ttotal	-0,357	0,156	0,025	-0,669	-0,046

Como se puede ver en las tablas 9,10 y 11 la correlación entre Ttotal y la CFNR temporal inferior, temporal superior y temporal es significativa estadísticamente (valores de significación P respectivos de 0.006, 0.028 y 0.025) y la relación entre ambas es de -0.806 ± 0.281 , -0.848 ± 0.378 y -0.357 ± 0.156 .

Por último, recogimos el número de personas, tanto casos como controles, en los que el tomógrafo marcó el grosor de la CFNR del sector temporal como patológico. Hubo un total de 4 (dos en cada grupo) pero todos ellos eran casos con valores muy alejados de la media por diversas causas (mal centrado de la papila o papila oblicua con mala segmentación automática).

GROSOR DE CFNR Y FIBROMIALGIA

Nuestro estudio demuestra un adelgazamiento de la CFNR en pacientes con fibromialgia con respecto a personas sanas. Dicho adelgazamiento se observa en todos los sectores, aunque sólo es estadísticamente significativo en el sector temporal.

Son múltiples los estudios sobre el grosor de la CFNR en las enfermedades neurodegenerativas como la esclerosis múltiple³⁷⁻⁴⁰, la neuromielitis óptica^{41,42}, el Alzheimer^{43,44} y el Parkinson^{45,46}. Sin embargo hay poca literatura acerca de la CFNR en los pacientes de fibromialgia. El grupo de García Martín et al ha publicado hasta la fecha varios artículos sobre CFNR y enfermedades neurodegenerativas⁴⁷⁻⁵² y suyos son los principales trabajos sobre el grosor de la CFNR en pacientes de fibromialgia^{22,32,33} así como una tesis doctoral³¹ que ya exploró el adelgazamiento de la CFNR en pacientes con fibromialgia.

En dicho trabajo³¹, Vázquez Pulido demostró que en pacientes con fibromialgia existe un adelgazamiento de la CFNR. Sus resultados coinciden con los nuestros ya que observaron un adelgazamiento de todos los sectores de la CFNR, pero sólo era estadísticamente significativo en los sectores temporales.

Es un hecho descrito^{39,47,48} que en las enfermedades neurodegenerativas el sector que se afecta más precozmente y el que más frecuentemente muestra adelgazamiento es el temporal, ya que las fibras que llegan por esta parte del nervio son las procedentes del haz papilo macular y por ello es ahí donde primero se pueden detectar dichos adelgazamientos.

En un reciente trabajo del mismo grupo⁵³, Vicente Altabás realiza un análisis de la CFNR en el área macular en lugar de la zona peripapilar. Para ello utilizaron el protocolo Ppole de Spectralis que analiza los 20º centrales de cada ojo mediante una división de la zona en 64 cuadrículas centradas en la depresión foveal. Encuentra adelgazamiento estadísticamente significativo en 17 de las 64 cuadrículas en pacientes con fibromialgia. La zona con más cuadrículas afectadas fue el haz papilo macular en sus zonas superior e inferior. Como ya hemos comentado, son los axones de esa zona los que penetran por la zona temporal de la papila y por ello sus resultados se complementan con los obtenidos por nosotros.

No está clara la causa del adelgazamiento de la CFNR en la fibromialgia, pero existen diferentes hipótesis: alteración retrógrada desde las neuronas centrales, alteración anterógrada desde las células ganglionares o alteración de la perfusión retiniana.

La posibilidad de que el daño primario sea a nivel central es la que han defendido numerosos trabajos^{8,22,60}. Según esta teoría sería el daño en las neuronas centrales procesadoras del dolor el que acabaría produciendo degeneración retrógrada de la CFNR. En ese caso, la monitorización de la CFNR nos serviría de manera indirecta para evaluar el daño nivel central.

Una segunda hipótesis sería que la alteración primaria ocurre en las células de la retina y desde ahí de forma anterógrada se extiende el daño a la CFNR. Esta idea se apoya en los hallazgos de varios estudios^{33,53} que han encontrado una disminución significativa del grosor de la capa de células ganglionares de la retina (CCGR) y según ella, el adelgazamiento de la CFNR vendría precedido por el daño en la CCGR.

La tercera hipótesis sería que una alteración vascular con hipoperfusión retiniana es la culpable del adelgazamiento. En ese sentido Bambo et al⁶⁰ demostraron la existencia de una disminución de la perfusión del disco óptico sobre todo en la zona del anillo neuroretiniano en pacientes con fibromialgia. Ulusoy ha demostrado⁶¹ una disminución en el espesor de la coroides mediante tomografía de coherencia óptica. Además, observaron que existía relación entre la gravedad y el adelgazamiento coroidal. Para ellos la causa primaria sería una alteración del sistema nervioso autónomo que produciría una disminución de la perfusión y como consecuencia de ello un adelgazamiento de la coroides. Sin embargo, la coroides

sólo es responsable de la irrigación de las capas externas de la retina, por lo que habría que demostrar (mediante angio-OCT por ejemplo) una alteración de la vascularización de los plexos superficial o profundo de la retina- responsables de la irrigación de las capas internas- para poder achacar a este factor vascular el adelgazamiento de la CFNR.

GRAVEDAD DE LA FM - ADELGAZAMIENTO DE CFNR

Para establecer el grado de gravedad de la fibromialgia existen diferentes escalas⁵⁴. Una de las más usadas es la FIQ (Fibromyalgia impact questionnaire), pero su validez para medir discapacidad es deficiente y por ello se han creado otras.

La escala ICAF se desarrolló a partir de la FIQ y de otras escalas como la *Hospital anxiety and depression scale*, la *Brief Pain Inventory* o la *Beck anxiety inventory* y demostró su utilidad en la evaluación de la discapacidad asociada a la fibromialgia³⁶. Por esta razón fue adoptada en la consulta monográfica de fibromialgia del HGU Gregorio Marañón y es la que ha sido utilizada por nosotros.

Otra alternativa es utilizarla clasificación de Giesecke⁵⁵. Dicha escala⁵⁶ no mide la gravedad de la enfermedad sino el principal componente de la misma y divide a los pacientes en tres grupos: Atípico (caracterizado por baja sensibilidad al dolor), Depresivo (con alta incidencia de depresión) y Biológico (con alta sensibilidad al dolor).

El trabajo de Vázquez Pulido³¹ dividió a los pacientes entre leves y graves de acuerdo a su puntuación en la escala FIQ y comprobó si existía diferencia con los controles sanos realizando una prueba paramétrica (t-test). Encontró que en ambos grupos (leves y graves) existía diferencia estadísticamente significativa entre fibromialgia y controles sanos. Comprobaron que en los casos leves existía adelgazamiento significativo en menos sectores que en los casos graves, pero no investigaron si existía correlación entre la puntuación obtenida en el FIQ y el grosor de la CFNR. Todo ello les sirve para demostrar que el adelgazamiento de la CFNR en pacientes con fibromialgia está presente incluso en los casos más leves y puede ser utilizado como criterio diagnóstico desde fases precoces.

Por otra parte, compararon el grosor de la CFNR en los pacientes dividiéndolos en las referidas categorías de Giesecke de atípico, depresivo y biológico. Hallaron que el grupo de fibromialgia biológica presentaba un adelgazamiento mayor que los grupos atípico y depresivo que era estadísticamente significativo.

En nuestro caso sí hallamos una correlación significativa entre el valor Ttotal de la escala ICAF y el grosor de la CFNR en los sectores temporales de la CFNR. Dicha asociación nos permite afirmar que cuanto mayor es la gravedad de la enfermedad (de acuerdo a la escala ICAF) menor es el grosor de la CFNR lo cual permite pensar que se podría utilizar dicho valor (grosor de CFNR temporal) como un marcador de gravedad de la enfermedad.

En la esclerosis múltiple, el Alzheimer, el Parkinson y otras enfermedades que cursan con degeneración neurológica sí se ha demostrado^{69,71} el valor del adelgazamiento de la CFNR o la CCGR como predictor de la gravedad de la enfermedad y se postula su uso para establecer la gravedad del cuadro y monitorizar el avance de la misma.

En la fibromialgia se han buscado⁶⁴⁻⁶⁷ posibles biomarcadores que permitan valorar la gravedad o monitorizar la respuesta a diferentes tratamientos⁶³ como el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) u otros marcadores inflamatorios menos específicos como la Interleukina-6, interleukina-10 o el factor de necrosis tumoral α .

Existen sin embargo pocas publicaciones que investiguen la utilidad de la OCT como biomarcador de gravedad pese a ser una prueba no cruenta y fácilmente obtenible.

Hasta donde sabemos, sólo ha habido un trabajo⁵³ que ha pretendido evaluar la progresión del adelgazamiento de la CFNR y la CCGR. En dicho trabajo compararon el grosor de la CFNR y de la CCGR en el área macular al comienzo del estudio y a los 5 años. Tanto la CFNR como la CCGR se encontraban adelgazadas al principio del estudio. Al repetir la medición los 5 años no hubo diferencias significativas entre los valores iniciales y los tardíos en el grosor de la CFNR, pero sí en cuatro sectores de la CCGR (foveal, superior nasal, temporal superior y temporal inferior).

Puesto que nuestro estudio fue un estudio transversal retrospectivo, sólo podemos concluir que hallamos relación entre la gravedad y el grosor, pero no estamos en condiciones de afirmar que medir la progresión del adelgazamiento sea una herramienta válida para medir la progresión de la enfermedad.

Incluso si se demostrase la utilidad de dicha medida habría que tener además en cuenta, que es posible que en la fibromialgia exista un efecto suelo como ocurre en el glaucoma⁶⁸ de manera que, a partir de ciertos valores, la OCT no sea capaz de detectar más pérdida y por tanto las mediciones con OCT no sean una buena herramienta para medir la progresión de los casos avanzados.

FUNCIÓN VISUAL Y FIBROMIALGIA

Si bien no era uno de los objetivos del estudio, analizamos la agudeza visual en ambos grupos y vimos que la diferencia entre ambos fue clínicamente irrelevante. La mejor agudeza visual corregida (MAVC) medida en letras fue de 87,4±7,84 en el grupo de fibromialgia y de 90,2±4,3 en el grupo control.

Para medir la AV utilizamos la escala ETDRS por sus ventajas sobre otras pruebas (mejor legibilidad por las letras elegidas, mismo número de letras por línea y disminución logarítmica en cada paso). Si bien este test es el más utilizado en los estudios, existen otras opciones de medición y eso hace que sea algo difícil comparar los distintos estudios entre sí. En cualquier caso, si asumimos la equivalencia entre diferentes escalas (Tabla 12) podemos comparar distintos trabajos que han investigado al respecto^{57,58,72} y comprobar que los resultados son similares a los nuestros.

Tabla 11. Conversión entre unidades de medida de agudeza visual.⁷³

UNIDADES DE MEDIDA DE AGUDEZA VISUAL: TABLA DE CONVERSIÓN					
Snellen Pies	Snellen Metros	Ángulo Visual	LogMar	Escala Decimal	ETDRS
20/400	6/120	20	+1,3	0,05	20
20/320	6/95	16	+1,2	0,063	25
20/250	6/75	12,50	+1,1	0,08	30
20/200	6/60	10	+1	0,10	35
20/160	6/48	8	+0,9	0,125	40
20/125	6/38	6,30	+0,8	0,16	45
20/100	6/30	5	+0,7	0,20	50
20/80	6/24	4	+0,6	0,25	55
20/63	6/19	3,20	+0,5	0,32	60
20/50	6/15	2,50	+0,4	0,40	65
20/40	6/12	2	+0,3	0,50	70
20/32	6/9,5	1,60	+0,2	0,63	75
20/25	6/7,5	1,25	+0,1	0,80	80
20/20	6/6	1	0	1	85
20/16	6/4,8	0,80	-0,1	1,25	90
20/12,5	6/3,8	0,63	-0,2	1,60	95
20/10	6/3	0,50	-0,3	2	100

El grupo de Schuster⁵⁸ y el de Aykut⁵⁷ reportaban agudezas visuales similares de 0-0.02 logMAR, lo cual sería equivalente a 85 letras ETDRS y 1 en escala decimal. Vehof⁷² obtuvo una AV de 0.91±0.03 decimal. En todos ellos al igual que en el nuestro las diferencias no son clínicamente relevantes entre los pacientes con fibromialgia y el grupo control.

Conviene recordar, no obstante, que la agudeza visual es sólo una de las facetas de la función visual y que en la percepción subjetiva de un funcionamiento visual correcto influyen también otras como la sensibilidad al contraste, la visión cromática o el campo visual. Existen publicaciones que han mostrado^{74,75} que, en la esclerosis múltiple, existe muy frecuentemente la presencia de alteraciones en la visión de los colores (medida con las pruebas de Farnsworth y Lanthony). Dicha alteración se asocia a un adelgazamiento de la CFNR y puede utilizarse como indicador de daño en la vía visual anterior.

En el estudio de Vicente Altabás⁵³ se ha descrito una alteración en la sensibilidad al contraste y en la visión de los colores en los pacientes con fibromialgia que a lo largo del tiempo sufre un deterioro significativo. Al comparar ese deterioro con el sufrido por controles en el mismo periodo de tiempo demostraron diferencias significativas con el grupo control en el test de Lanthony (que por utilizar pruebas menos saturadas es capaz de detectar diferencias de menor entidad que el Fansworth) y en las pruebas de sensibilidad al contraste.

Otro factor que contribuye a la percepción de una mala calidad visual en las personas con fibromialgia es la mayor asociación con la enfermedad de ojo seco⁵⁹ que se acompaña de los síntomas típicos (sensación de cuerpo extraño, fotofobia...) y de una peor visión por la mala calidad de la capa lagrimal precorneal.

UTILIDAD CLÍNICA

Entre los criterios diagnósticos de la fibromialgia se encuentra²⁵ la presencia de síntomas somáticos que se mide mediante la Symptom Severity Score (SSS). Entre ellos se encuentran dolor muscular, intestino irritable, fatiga, cansancio, debilidad muscular, dolor de cabeza o abdominal, niebla o confusión mental, insomnio, depresión, náuseas, nerviosismo no justificado, dolor torácico, visión borrosa, fiebre, diarrea, xerostomía, fenómeno de Raynaud, tinnitus, vómitos, úlceras orales, alteraciones del gusto, ojo seco, anorexia, rash cutáneo, fotosensibilidad cutánea, caída de pelo o polaquiuria. Muchos de ellos son eminentemente subjetivos y por ello difíciles de cuantificar. Uno de los objetivos de nuestro trabajo era determinar si el adelgazamiento de la CFNR -en caso de existir- nos podría servir como criterio diagnóstico de la fibromialgia.

Para valorarlo hicimos dos aproximaciones: una cualitativa y una cuantitativa (estadística).

La aproximación cualitativa consistió en observar cuántos de los sujetos eran marcados como patológicos (en cuanto al grosor de su CFNR) por la OCT. Todos los sujetos eran identificados como normales por el tomógrafo independientemente del grupo al que perteneciesen. Dicho de otra manera, aunque el grosor sea inferior en el grupo de fibromialgia, sigue estando dentro de los valores que el software del tomógrafo considera dentro de los límites normales.

La aproximación cuantitativa consistió en un estudio del área bajo la curva (ROC) para el grosor de la CFNR en el sector temporal (Figura 10 y tabla 12). El área bajo la curva ROC es de 56,8% pero ésta no resulta significativa porque incluye el intervalo de confianza del 50% (P=0,180; IC 95%: 46,8%-66,7%). De esta manera podemos concluir que no existe un valor que se pueda considerar patológico y que pudiera considerarse un umbral para separar los casos de los controles. Hay que tener en cuenta además, que en nuestro estudio hemos excluido a pacientes con glaucoma o con miopía mayor de 5 dioptrías de equivalente esférico que de por sí suelen tener adelgazamientos de la CFNR, por lo que incluso si hubiésemos encontrado un valor umbral éste no podría aplicarse en personas con esas características.

Fig 10. Curva ROC para el grosor de la CFNR en el sector temporal

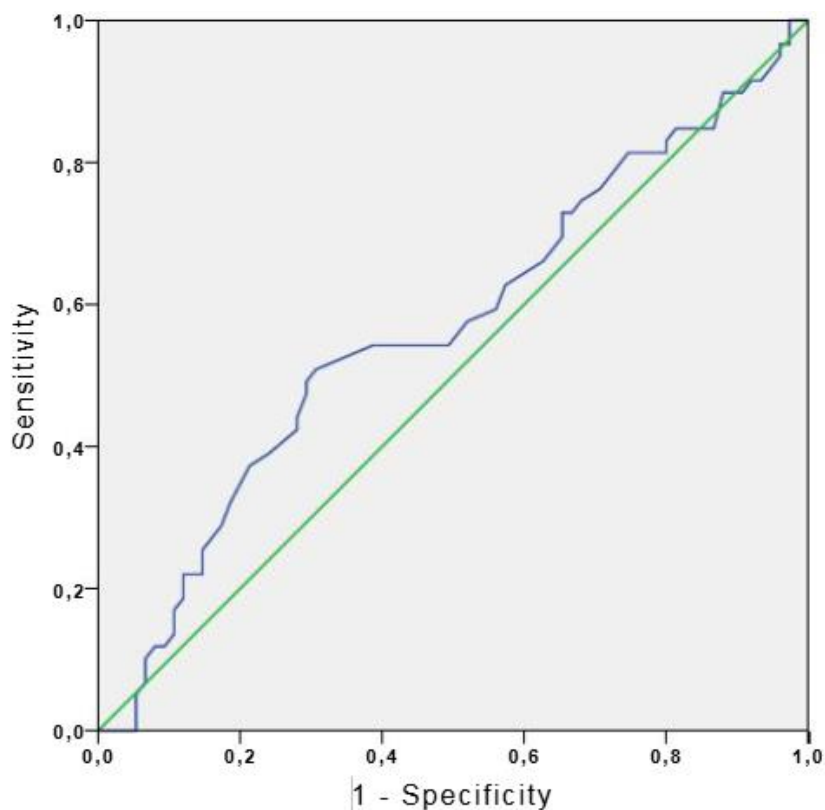


Tabla 12. Valores del área bajo la curva para el grosor de la CFNR en el sector temporal

Área	Error estándar	Intervalo de confianza 95%	
0.568	0.051	0.468	0.667

De todo ello podemos concluir que la presencia de adelgazamiento de la CFNR no tiene utilidad clínica como marcador para el diagnóstico de fibromialgia.

A pesar de ello, creemos que haber demostrado la existencia de un adelgazamiento de la CFNR es muy importante porque muestra que en la fibromialgia existe un daño estructural similar al de otras enfermedades neurodegenerativas. En la fibromialgia son muy frecuentes los problemas psicológicos⁷⁶ y uno de los que refieren a menudo los pacientes es que se trata de una enfermedad estigmatizante para el paciente a quien se acusa muchas veces de “débil” o “blando”⁷⁶ bajo la idea de que se trata de un problema psiquiátrico que de alguna forma se somatiza. La presencia del adelgazamiento de la CFNR se suma a todas las alteraciones anatómicas ya demostradas y comentadas en la introducción y permite reforzar (esperemos que de forma definitiva) la idea de que la fibromialgia es una enfermedad con base física y no un problema de somatización.

FORTALEZAS

1. Nuestro estudio obtiene resultados similares a los pocos trabajos publicados que han investigado acerca del tema y que son coherentes con la hipótesis previa.
2. Es el primer estudio que encuentra una relación entre la gravedad de la enfermedad y el adelgazamiento de la CFNR.

LIMITACIONES

1. El número de controles incluidos en el estudio fue algo inferior al que habíamos previsto al calcular el tamaño muestral. Ello reduce la potencia estadística de nuestro estudio aproximadamente en un 5%. Aunque dicha potencia es aceptable, habría sido deseable un número mayor (los 75 previstos en cálculo inicial) para alcanzar una potencia estadística mayor que tal vez habría podido detectar diferencias significativas en algún otro sector de la CFNR.
2. La muestra está formada casi exclusivamente por mujeres (sólo 2 varones en el grupo de casos). Aunque es cierto que la fibromialgia es una enfermedad con una incidencia mucho mayor en el sexo femenino, la presencia de más hombres podría hacer que los resultados del estudio fuesen más fácilmente extrapolables.
3. Pese a que al ser pacientes de una consulta monográfica de una unidad de referencia los pacientes proceden de varias áreas sanitarias, se trata de un estudio monocéntrico. La presencia de datos de varios centros le daría más validez externa.
4. La inmensa mayoría de las pacientes eran blancas caucásicas lo cual resta validez externa a los resultados al no poder aplicarlos a otras poblaciones con una composición racial diferente.
5. Al tratarse de un estudio transversal no podemos valorar la progresión del adelgazamiento de la CFNR a lo largo del tiempo por lo que no podemos concluir que el grosor de la CFNR pueda ser utilizado como marcador de progresión de la fibromialgia.
6. La escala ICAF de gravedad de la fibromialgia es utilizada de rutina en la consulta monográfica de fibromialgia del HGU Gregorio Marañón, sin embargo, no está tan extendida en otros centros y no hemos encontrado otros estudios que la utilicen como marcador de gravedad. Si bien la relación entre la mayor puntuación en el ICAF y el adelgazamiento de la CFNR es un resultado plausible no podemos compararlo con otros estudios para comprobar su fortaleza.

1. En los pacientes con fibromialgia existe un adelgazamiento estadísticamente significativo del grosor de la capa de fibras nerviosas de la retina en su sector temporal.
2. Existe una relación negativa entre la gravedad de la fibromialgia medida con la escala ICAF y el grosor de la capa de fibras nerviosas de la retina, de manera que cuanto mayor es la puntuación en la escala ICAF menor es el grosor de la CFNR en su sector temporal.
3. El adelgazamiento de la CFNR demuestra la presencia de daños estructurales en la retina de los pacientes que la sufren. A día de hoy sin embargo no puede ser adoptado como criterio diagnóstico por la ausencia de un valor por debajo del cual pueda considerarse inequívocamente patológico (o al menos altamente probable).

1. Smythe, H.A.; Moldofsky, H. Two contributions to understanding of the “fibrositis” syndrome. *Bull. Rheum. Dis.* 1977, 28, 928–931.
2. Wolfe, F. New American College of Rheumatology criteria for fibromyalgia: A twenty-year journey. *Arthritis Care Res.* 2010, 62, 583–584.
3. Marques AP, Santo ASDE, Berssaneti AA, Matsutani LA, Yuan SLK. Prevalence of fibromyalgia: literature review update. *Rev Bras Reumatol Engl Ed.* 2017;57(4):356-63.
4. Cheng CW, Wong CS, Hui GK, Chung EK, Wong SH. Fibromyalgia: is it a neuropathic pain? *Pain Manag.* 2018;8(5):377-88.
5. Seoane-Mato D, Sánchez-Piedra C, Silva-Fernández L, Sivera F, Blanco FJ, Pérez Ruiz F, et al. Prevalence of rheumatic diseases in adult population in Spain (EPISER 2016 study): Aims and methodology. [Prevalencia de enfermedades reumáticas en población adulta en España (estudio EPISER 2016). Objetivos y metodología]. *Reumatol Clin.* 2019;15(2):90-6.
6. Muir, W.W., 3rd; Woolf, C.J. Mechanisms of pain and their therapeutic implications. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2001, 219, 1346–1356.
7. Yunus MB. Editorial review: an update on central sensitivity syndromes and the issues of nosology and psychobiology. *Curr Rheumatol Rev.* 2015;11(2):70-85.
8. O’Brien, A.T.; Deitos, A.; Trinanés Pego, Y.; Fregni, F.; Carrillo-de-la-Pena, M.T. Defective Endogenous Pain Modulation in Fibromyalgia: A Meta-Analysis of Temporal Summation and Conditioned Pain Modulation Paradigms. *J. Pain* 2018, 19, 819–836.
9. Giesecke, T.; Gracely, R.H.; Grant, M.A.; Nchemson, A.; Petzke, F.; Williams, D.A.; Clauw, D.J. Evidence of augmented central pain processing in idiopathic chronic low back pain. *Arthritis Rheum.* 2004, 50, 613–623.
10. Wager, T.D.; Atlas, L.Y.; Lindquist, M.A.; Roy, M.; Woo, C.W.; Kross, E. An fMRI-based neurologic signature of physical pain. *N. Engl. J. Med.* 2013, 368, 1388–1397.
11. Napadow, V.; Kim, J.; Clauw, D.J.; Harris, R.E. Decreased intrinsic brain connectivity is associated with reduced clinical pain in fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 2012, 64, 2398–2403.
12. Jensen, K.B.; Loitole, R.; Kosek, E.; Petzke, F.; Carville, S.; Fransson, P.; Marcus, H.; Williams, S.C.; Choy, E.; Mainguy, Y.; et al. Patients with fibromyalgia display less functional connectivity in the brain’s pain inhibitory network. *Mol. Pain* 2012, 8, 32.
13. Yam, M.F.; Loh, Y.C.; Tan, C.S.; Khadijah Adam, S.; Abdul Manan, N.; Basir, R. General Pathways of Pain Sensation and the Major Neurotransmitters Involved in Pain Regulation. *Int. J. Mol. Sci.* 2018, 19, 2164.
14. Sorkin, L.S.; Eddinger, K.A.; Woller, S.A.; Yaksh, T.L. Origins of antidromic activity in sensory afferent fibers and neurogenic inflammation. *Semin. Immunopathol.* 2018, 40, 237–247.
15. Schrepf, A.; Moser, S.; Harte, S.E.; Basu, N.; Kaplan, C.; Kolarik, E.; Tsodikov, A.; Brummett, C.M.; Clauw, D.J. Top down or bottom up? An observational investigation of improvement in fibromyalgia symptoms following hip and knee replacement. *Rheumatology* 2020, 59, 594–602.

16. Doppler, K.; Rittner, H.L.; Deckart, M.; Sommer, C. Reduced dermal nerve fiber diameter in skin biopsies of patients with fibromyalgia. *Pain* 2015, 156, 2319–2325.
17. Caro, X.J.; Winter, E.F. Evidence of abnormal epidermal nerve fiber density in fibromyalgia: Clinical and immunologic implications. *Arthritis Rheumatol.* 2014, 66, 1945–1954.
18. Uceyler, N.; Zeller, D.; Kahn, A.K.; Kewenig, S.; Kittel-Schneider, S.; Schmid, A.; Casanova-Molla, J.; Reiners, K.; Sommer, C. Small fibre pathology in patients with fibromyalgia syndrome. *Brain* 2013, 136 Pt 6, 1857–1867.
19. Staud, R.; Weyl, E.E.; Bartley, E.; Price, D.D.; Robinson, M.E. Analgesic and anti-hyperalgesic effects of muscle injections with lidocaine or saline in patients with fibromyalgia syndrome. *Eur. J. Pain* 2014, 18, 803–812.
20. Grayston R, Czanner G, Elhadd K, Goebel A, Frank B, Üçeyler N, et al. A systematic review and meta-analysis of the prevalence of small fiber pathology in fibromyalgia: Implications for a new paradigm in fibromyalgia etiopathogenesis. *Semin Arthritis Rheum.* 2019;48(5):933-40.
21. Erkan Turan K, Kocabeyoglu S, Unal-Cevik I, Bezci F, Akinci A, Irkec M. Ocular Surface Alterations in the Context of Corneal In Vivo Confocal Microscopic Characteristics in Patients With Fibromyalgia. *Cornea.* 2018;37(2):205-10.
22. García-Martin E, García-Campayo J, Puebla-Guedea M, et al. Fibromyalgia Is Correlated with Retinal Nerve Fiber Layer Thinning. *PLoS One.* 2016;11(9):e0161574.
23. Kosek, E.; Altawil, R.; Kadetoff, D.; Finn, A.; Westman, M.; Le Maitre, E.; Andersson, M.; Jensen-Urstad, M.; Lampa, J. Evidence of different mediators of central inflammation in dysfunctional and inflammatory pain—interleukin-8 in fibromyalgia and interleukin-1 beta in rheumatoid arthritis. *J. Neuroimmunol.* 2015, 280, 49–55.
24. Coskun Benlidayi, I. Role of inflammation in the pathogenesis and treatment of fibromyalgia. *Rheumatol. Int.* 2019, 39, 781–791.
25. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P, Russell AS, Russell IJ, Winfield JB, Yunus MB. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010 May;62(5):600-10. doi: 10.1002/acr.20140. PMID: 20461783.
26. Macfarlane GJ, Kronisch C, Dean LE, Atzeni F, Häuser W, Fluß E, Choy E, Kosek E, Amris K, Branco J, Dincer F, Leino-Arjas P, Longley K, McCarthy GM, Makri S, Perrot S, Sarzi-Puttini P, Taylor A, Jones GT. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. *Ann Rheum Dis.* 2017 Feb;76(2):318-328. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209724. Epub 2016 Jul 4. PMID: 27377815.
27. Arnold LM, Russell IJ, Diri EW et al. A 14 week, randomized doubleblinded placebo controlled monotherapy trial of pregabalin in patients with fibromyalgia. *J Pain.* 2008;9:792-805.
28. Arnold LM, Rosen A, Pritchett YL et al. A randomized doubleblinded placebo controlled trial of duloxetine in patients with fibromyalgia with or without major depressive disorder. *Pain.* 2005;119:5-15.
29. Mease PJ, Clauw DJ, Gendreau RM et al. The efficacy and safety of milnacipran for treatment of fibromyalgia, a randomized doubleblind placebo controlled trial. *J Rheumatol.* 2009;36:398-409.
30. Vujosevic S, Parra MM, Hartnett ME, O'Toole L, Nuzzi A, Limoli C, Villani E, Nucci P. Optical coherence tomography as retinal imaging biomarker of neuroinflammation/neurodegeneration in systemic disorders in adults and children. *Eye (Lond).* 2023 Feb;37(2):203-219. doi: 10.1038/s41433-022-02056-9. Epub 2022 Apr 15. Erratum in: *Eye (Lond).* 2022 May 12;; PMID: 35428871; PMCID: PMC9012155.
31. Vázquez Pulido N. (2016). *La fibromialgia causa pérdida axonal a nivel de la capa de fibras nerviosas de la retina.*

(Doctorado) Universidad de Zaragoza.

32. Garcia-Martin E, Tello A, Vilades E, Perez-Velilla J, Cordon B, Fernandez-Velasco D, Garcia-Campayo J, Puebla-Guedea M, Satue M. Diagnostic Ability and Capacity of Optical Coherence Tomography-Angiography to Detect Retinal and Vascular Changes in Patients with Fibromyalgia. *J Ophthalmol.* 2022 Aug 27;2022:3946017. doi: 10.1155/2022/3946017. PMID: 36065284; PMCID: PMC9440831.
33. Cordón B, Orduna E, Viladés E, Garcia-Martin E, Garcia-Campayo J, Puebla-Guedea M, Polo V, Larrosa JM, Pablo LE, Vicente MJ, Satue M. Analysis of Retinal Layers in Fibromyalgia Patients with Premium Protocol in Optical Tomography Coherence and Quality of Life. *Curr Eye Res.* 2022 Jan;47(1):143-153. doi: 10.1080/02713683.2021.1951301. Epub 2021 Sep 16. PMID: 34213409.
34. Polli A, Hendrix J, Ickmans K, Bakusic J, Ghosh M, Monteyne D, Velkeniers B, Bekaert B, Nijs J, Godderis L. Genetic and epigenetic regulation of Catechol-O-methyltransferase in relation to inflammation in chronic fatigue syndrome and Fibromyalgia. *J Transl Med.* 2022 Oct 25;20(1):487. doi: 10.1186/s12967-022-03662-7. PMID: 36284330; PMCID: PMC9598022.
35. Rivera J, Vallejo MA, Offenbächer M. Classifying fibromyalgia patients according to severity: the combined index of severity in fibromyalgia. *Rheumatol Int.* 2014;34:1683- 89.
36. Vallejo MA, Rivera J, Esteve-Vives J and grupo ICAF. Development of a self reporting tool to obtain a Combined Index of Severity of Fibromyalgia (ICAF). *Health and quality of life Outcomes* 2010;8:2.
37. Pilotto E, Mianche S, Torresin T, Puthenparampil M, Frizziero L, Federle L, et al. Hyperreflective foci in the retina of active relapse-onset multiple sclerosis. *Ophthalmology.* 2020;127:1774–6.
38. Petzold A, Balcer LJ, Calabresi PA, Costello F, Frohman TC, Frohman EM, et al. Retinal layer segmentation in multiple sclerosis: a systematic review and meta analysis. *Lancet Neurol.* 2017;16:797–812.
39. Pietroboni AM, Carandini T, Dell’Arti L, Bovis F, Colombi A, De Riz MA, et al. Evidence of retinal anterograde neurodegeneration in the very early stages of multiple sclerosis: a longitudinal OCT study. *Neurol Sci.* 2020;41:3175–83.
40. Nguyen J, Rothman A, Gonzalez N, Avornu A, Ogbuokiri E, Balcer LJ, et al. Macular ganglion cell and inner plexiform layer thickness is more strongly associated with visual function in multiple sclerosis than bruch membrane opening-minimum rim width or peripapillary retinal nerve fiber layer thicknesses. *J Neuroophthalmol.* 2019;39:444–50.
41. Lujan BJ, Horton JC. Microcysts in the inner nuclear layer from optic atrophy are caused by retrograde trans-synaptic degeneration combined with vitreous traction on the retinal surface. *Brain.* 2013;136:e260.
42. Peng A, Qiu X, Zhang L, Zhu X, He S, Lai W, et al. Evaluation of the retinal nerve fiber layer in neuromyelitis optica spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Sci.* 2017;383:108–13.
43. Koronyo-Hamaoui M, Koronyo Y, Ljubimov AV, Miller CA, Ko MK, Black KL, et al. Identification of amyloid plaques in retinas from Alzheimer’s patients and noninvasive in vivo optical imaging of retinal plaques in a mouse model. *Neuroimage* 2011;54:S204–17.
44. Koronyo Y, Biggs D, Barron E, Boyer DS, Pearlman JA, Au WJ, et al. Retinal amyloid pathology and proof-of-concept imaging trial in Alzheimer’s disease. *JCI Insight.* 2017;2:e93621.
45. den Haan J, Verbraak FD, Visser PJ, Bouwman FH. Retinal thickness in Alzheimer’s disease: A systematic review and meta-analysis. *Alzheimers Dement (Amst).* 2017;6:162–70.
46. Cheung CY, Ong YT, Hilal S, Ikram MK, Low S, Ong YL, et al. Retinal ganglion cell analysis using high-definition optical

- coherence tomography in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2015;45:45–56.
47. Garcia-Martin E, Pueyo V, Martin J et al- Progressive changes in the retinal nerve fiber layer in patients with multiple sclerosis. *Eur J Ophthalmol.* 2010;20:167-73.
48. Polo V, Garcia-Martin E, Bambo MP et al. Reliability and validity of Cirrus and Spectralis optical coherence tomography for detecting retinal atrophy in Alzheimer's disease. *Eye(Lond).*2014;28:680-690.
49. Garcia-Martin E, Polo V, Larrosa JM et al. Retinal layer segmentation in patients with multiple sclerosis using spectral domain optical coherence tomography. *Ophthalmology.* 2014;121(2):573-9.
50. Garcia-Martin E, Larrosa JM, Polo V, Satue M et al. Distribution of retinal layer atrophy in patients with Parkinson disease and association with disease severity and duration. *Am J Ophthalmol.* 2014;157(2):470-8.
51. Satue M, Garcia-Martin E, Fuertes I et al. Use of Fourier-domain OCT to detect retinal nerve fiber layer degeneration in Parkinson's disease patients. *Eye(Lond).* 2013;27(4):507-14.
52. Garcia-Martin E, Satue M, Fuertes I 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):21.
53. Vicente Altabás MJ. (2024). Análisis estructural y funcional de la neuro retina en pacientes con fibromialgia. (Doctorado). Universidad de Zaragoza.
54. Salaffi F, Di Carlo M, Arcà S, Galeazzi M. Categorisation of disease severity states in fibromyalgia: a first step to support decision-making in health care policy. *Clin Exp Rheumatol.* 2018 Nov-Dec;36(6):1074-1081. Epub 2018 Oct 16. PMID: 30325304.
55. Alegre de Miguel C, Garcia-Campayo J, Tomas Florez T et al. Documento de consenso interdisciplinar para el tratamiento de la fibromialgia. *Actas Esp Psiquiatr* 2010;38(2):108-20.
56. Giesecke t, Williams D, Harris R et al. Subgrouping of fibromyalgia patients on the basis od pressure-pain thersholds and psychological factors. *Arthritis Rheumatism* 2003;48:2916-22.
57. Aykut V, Elbay A, Çıgdem Uçar I, Esen F, Durmus A, Karadag R, Oguz H. Corneal sensitivity and subjective complaints of ocular pain in patients with fibromyalgia. *Eye (Lond).* 2018;32(4):763-7.
58. Schuster AK, Wettstein M, Gerhardt A, Eich W, Bieber C, Tesarz J. Eye Pain and Dry Eye in Patients with Fibromyalgia. *Pain Med.* 2018;19(12):2528-35.
59. Muñoz Hernández AM. (2020) La enfermedad de ojo seco en pacientes con y sin fibromialgia. Estudio comparativo. (Doctorado). Universidad Complutense de Madrid.
60. Jensen KB, Kosek E, Petzke F, Carville S, Fransson P et al. Evidence of dysfunctional pain inhibition in fibromyalgia reflected in rAA during provoked pai. *Pain.* 2009;144(1):95-100.
61. Bambo MP, Garcia-Martin E, Gutierrez Ruiz F, Magallon R, Roca M et al. Study of perfusion changes in the optic disc of patients with fibromyalgia síndrome using new colorimetric analysis software. *J Fr Ophthalmol.* 2015;38(7):580-7.
62. Ulusoy MG, Kal A, Isik-Ulusoy S, Kal Ö. Choroidal thickness in patients with fibromyalgia and correlation with disease severity. *Indian J Ophthalmol.* 2018;66(3):428-32.
63. 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.
64. Üçeyler N, Hauser W, Sommer C. Systematic review with meta-analysis: cytokines in fibromyalgia syndrome. *BMC Musculoskelet Disord*. 2011;12:245.
65. Rodríguez Pintó I, Agmon Levin N, Howard A, Shoenfeld Y. Fibromyalgia and cytokines. *Inmunol Lett*. 2014;161: 200-3.
66. 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 Mar 28;4:100067.
67. 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 Oct 15;12:2875-2889.
68. Tomita R, Rawlyk B, Sharpe GP, Hutchison DM, Shuba LM, Nicolela MT, Chauhan BC. Progressive Changes in the Neuroretinal Rim and Retinal Nerve Fiber Layer in Glaucoma: Impact of Baseline Values and Floor Effects. *Ophthalmology*. 2024 Jun;131(6):700-707.
69. Petzold A, Balcer LJ, Calabresi PA, Costello F, Frohman TC, Frohman EM, et al. Retinal layer segmentation in multiple sclerosis: a systematic review and metaanalysis. *Lancet Neurol*. 2017;16:79.
70. Chan VTT, Sun Z, Tang S, Chen LJ, Wong A, Tham CC, et al. Spectral-domain OCT measurements in alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2019;126:497.–510.
71. Chrysou A, Jansonius NM, van Laar T. Retinal layers in Parkinson's disease: A meta-analysis of spectral-domain optical coherence tomography studies. *Parkinsonism Relat Disord*. 2019;64:40–9.
72. Vehof J, Sillevs Smitt-Kamminga N, Kozareva D, Nibourg SA, Hammond CJ. Clinical Characteristics of Dry Eye Patients With Chronic Pain Syndromes. *Am J Ophthalmol*. 2016;162:59-65.
73. Oftagalia.es. Portal de Carlos Sevillano Torrado. Escala de conversión de agudeza visual. Oftagalia. 2012. [acceso 3 de noviembre de 2024]. Disponible en: <http://www.oftagalia.es/es/utilidades/61-escala-de-conversion-de-agudeza-visua>
74. Villoslada P, Cuneo A, Gelfand J, Hauser SL, Green A. Color visión is strongly associated with retinal thinning in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2012;18(7):991-9.
75. Felgueiras H, 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.
76. Bazzichi L, Giorgi V, Di Franco M, Iannucelli C, Bongiovanni S, Batticciotto A, Pellegrino G, Sarzi Puttini P. Environmental factors and fibromyalgia syndrome: a narrative review. *Clin Exp Rheumatol*. 2024 Jun;42(6):1240-1247.

Anexo 1. Información al Paciente

Título del estudio:

“EVALUACIÓN DEL GROSOR DE LA CAPA DE FIBRAS NERVIOSAS DE LA RETINA COMO MARCADOR DE DISFUNCIÓN NEUROLÓGICA EN PACIENTES CON FIBROMIALGIA Y CORRELACIÓN DEL MISMO CON LA GRAVEDAD Y LA INTENSIDAD DE LOS SÍNTOMAS”

Este formulario de consentimiento puede contener palabras que no entienda. Por favor, pregunte a su doctor o al personal del estudio cualquier palabra o información que no entienda claramente.

INTRODUCCIÓN.

Se le pide participar en un estudio de investigación. Antes de decidir si quiere participar, lea atentamente este formulario de consentimiento y pregunte todo lo que desee. La decisión de participar en el estudio es voluntaria y en cualquier momento podrá retirarse del mismo. Si decide no participar o si abandona el estudio, esto no repercutirá sobre la relación con su médico ni representará ningún perjuicio para su tratamiento.

ANTECEDENTES Y OBJETIVO.

Se pretende estudiar la relación entre la fibromialgia y el grosor de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR).

DESCRIPCIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE ESTUDIO.

Si tiene interés en participar en el estudio, no se le tendrán que aplicar exploraciones distintas a las convencionales que usamos rutinariamente en la práctica clínica.

Se le tomará la visión, se le realizarán una serie de cuestionarios relacionados con su salud visual, se le explorará con la lámpara de hendidura y con una serie de aparatos que no requieren contacto con sus ojos.

Se realizarán una serie de pruebas que pueden requerir la instilación de algunos colirios.

Las pruebas no requieren contacto directo con sus ojos

EFFECTOS SECUNDARIOS/ RIESGOS.

No dude en preguntar al médico sobre cualquier duda que presente sobre las exploraciones que se le van a realizar.

Las pruebas de no contacto carecen de efectos secundarios, los únicos efectos adversos que pueden tener lugar serán los asociados a la utilización de los colirios que se emplean de manera habitual en la consulta de oftalmología.

Los más comunes son la sensibilidad a la luz y la visión borrosa especialmente de cerca. Ambos efectos secundarios desaparecerán gradualmente. Así mismo pueden ocasionar irritación ocular, eritema leve o escozor al instilar las gotas. Ocasionalmente también pueden producir prurito, edema y fotofobia. Las reacciones alérgicas a las gotas son raras, pero

pueden darse y estas incluyen edema palpebral y ojo rojo. Está descrita de manera anecdótica en la bibliografía la aparición de reacciones de hipersensibilidad a las gotas, pudiendo inducir una toxicidad sistémica manifiesta por estimulación del SNC.

RIESGOS IMPREVISTOS

Además de estos riesgos, podrían existir otros imprevisibles. En caso de cualquier problema de salud debe informar al médico inmediatamente, tanto si sospecha que puede estar relacionado con el estudio como si no cree que lo esté.

CONFIDENCIALIDAD

Su información del estudio se registrará en formularios. Los responsables del estudio, Comité Ético y autoridades sanitarias pueden revisar su documentación clínica para verificar los procedimientos de estudio y/o los datos hasta los límites permitidos por las leyes y regulaciones vigentes sin violar su confidencialidad (Ley 15/99). Los resultados podrán publicarse pero su nombre no aparecerá en ningún informe o publicación.

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

La participación en el estudio es voluntaria. Si decide no participar o se retira en cualquier momento, no perderá ninguno de los beneficios que de otra manera tendría.

TERMINACIÓN PRECOZ

Como en cualquier estudio, existe la posibilidad de que el estudio finalice de forma precoz o que su participación finalice antes de la visita final sin su consentimiento.

NUEVOS HALLAZGOS

Si aparecen nuevos hallazgos en el estudio que pudieran afectar su deseo de participar, o afectar a su salud tanto durante como después de su participación en este estudio, el médico del estudio se lo notificará.

Recibirá una copia de este formulario firmado y fechado.

Anexo 2. Consentimiento informado.

Título del estudio:

“EVALUACIÓN DEL GROSOR DE LA CAPA DE FIBRAS NERVIOSAS DE LA RETINA COMO MARCADOR DE DISFUNCIÓN NEUROLÓGICA EN PACIENTES CON FIBROMIALGIA Y CORRELACIÓN DEL MISMO CON LA GRAVEDAD Y LA INTENSIDAD DE LOS SÍNTOMAS”

Yo:

(Poner nombre y apellidos)

Declaro que he sido amplia y satisfactoriamente informado de forma oral, he leído este documento, he comprendido y estoy conforme con las explicaciones del procedimiento, que dicha información ha sido realizada. He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He hablado con:

(Nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria. Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1° Cuando quiera

2° Sin tener que dar explicaciones

3° Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio

Firma del participante

Fecha

Firma del investigador

Fecha

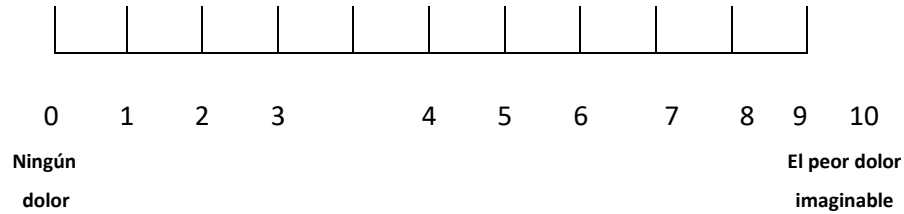
Anexo 3. Cuestionario ICAF

Índice Combinado de Afectación de la Fibromialgia ("Combined Index of Severity of Fibromyalgia" = ICAF)

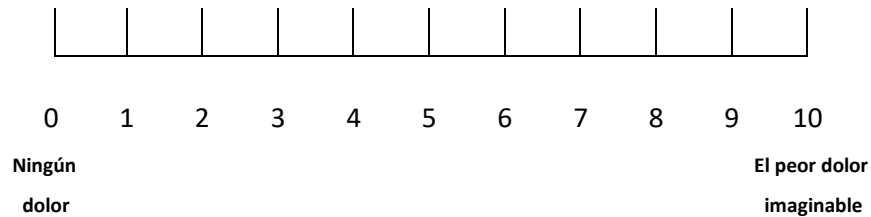
INSTRUCCIONES

- Nos interesa conocer cómo han sido los síntomas de su enfermedad durante la **ÚLTIMA SEMANA**.
- Por favor, marque una sola respuesta por cada pregunta.

1.- Rodee con un círculo el número que mejor describa la **intensidad MÍNIMA** de su dolor en la **ÚLTIMA SEMANA**.



2.- Rodee con un círculo el número que mejor describa la **intensidad MEDIA** de su dolor en la **ÚLTIMA SEMANA**.

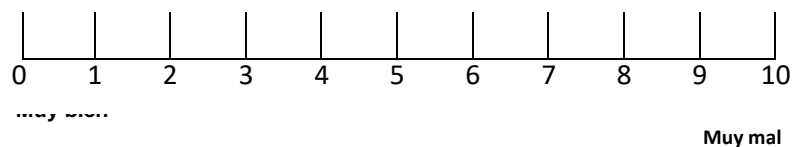


PUNTUACIÓN 1

(ítems 1+2)

Rango 0-20

3.- Rodee con un círculo para indicar **cómo ha dormido por las noches** durante la **ÚLTIMA SEMANA**.



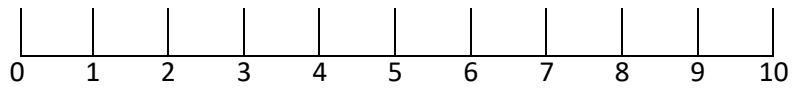
PUNTUACIÓN 2

(ítem 3)

Rango 0-10

Rodee con un círculo el número que mejor indique **cómo se sintió en general** durante la **ÚLTIMA SEMANA**.

4.- En su trabajo habitual, incluido el doméstico, ¿hasta qué punto el **dolor y otros síntomas** de la fibromialgia **dificultaron su capacidad para trabajar?**



Sin dificultad

Mucha dificultad

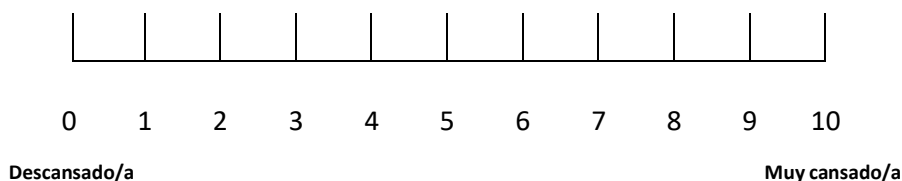
5.- ¿Cómo se ha encontrado de **cansado/a**?



Nada cansado/a

Muy cansado/a

6.- ¿Cómo se ha sentido al **levantarse por las mañanas?**



PUNTUACIÓN 3

(ítems 4+5+6)
Rango 0-30

Rodee con un círculo para indicar **cómo se ha sentido** durante la **ÚLTIMA SEMANA**.

	Nunca	Pocas veces	Bastantes veces	Muchas veces	Siempre
7 - Estoy molesto/a por la fatiga	0	1	2	3	4
8 - Me canso enseguida	0	1	2	3	4
9 - No hago mucho durante el día	0	1	2	3	4
10 - Físicamente, me encuentro agotado/a	0	1	2	3	4
11 - Me cuesta ponerme a hacer cosas	0	1	2	3	4

PUNTUACIÓN 4

(ítems 7-11)
Rango 0-20

Rodee con un círculo la respuesta que mejor indique su **capacidad para realizar** las siguientes actividades durante la **ÚLTIMA SEMANA**.

Durante la última semana, ¿ha sido capaz de...	Sin dificultad	Con alguna dificultad	Con mucha dificultad	Incapaz de hacerlo
12 - Vestirse solo/a, incluyendo abrocharse los botones y atarse los cordones de los zapatos?	0	1	2	3
Durante la última semana, ¿ha sido capaz de... ?	Sin dificultad	Con alguna dificultad	Con mucha dificultad	Incapaz de hacerlo
13 - Lavarse y secarse todo el cuerpo	0	1	2	3
14 - Coger un paquete de azúcar de 1 Kg de una estantería colocada por encima de su cabeza	0	1	2	3
15 - Entrar y salir de un coche	0	1	2	3
16 - Hacer tareas de casa como barrer o lavar los platos	0	1	2	3

PUNTUACIÓN 5

(ítems 12-16)
Rango 0-15

Marque con una cruz la respuesta que mejor describa **cómo se ha sentido durante la ÚLTIMA SEMANA.**

<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>	
(3) <input type="checkbox"/>	Casi todo el día
(2) <input type="checkbox"/>	Gran parte del día
(1) <input type="checkbox"/>	De vez en cuando
(0) <input type="checkbox"/>	Nunca
<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>	
(0) <input type="checkbox"/>	Ciertamente, igual que antes
(1) <input type="checkbox"/>	No tanto como antes
(2) <input type="checkbox"/>	Solamente un poco
19 - Soy capaz de verme y ver a los demás como agradecidos de las cosas que me rodean	
(3) <input type="checkbox"/>	Ya no disfruto con nada
<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>	
20 - Tengo la cabeza llena de preocupaciones	
(0) <input type="checkbox"/>	Igual que siempre
(1) <input type="checkbox"/>	Actualmente, algo menos
(2) <input type="checkbox"/>	Actualmente, mucho menos
(3) <input type="checkbox"/>	Actualmente, en absoluto
<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>	
(3) <input type="checkbox"/>	Casi todo el día
(2) <input type="checkbox"/>	Gran parte del día
(1) <input type="checkbox"/>	De vez en cuando
(0) <input type="checkbox"/>	Nunca
22 - Experimento de repente sensaciones de gran angustia	
(3) <input type="checkbox"/>	Muy a menudo
21 - Espero las cosas con ilusión	
(0) <input type="checkbox"/>	Como siempre
(1) <input type="checkbox"/>	Con cierta frecuencia
(1) <input type="checkbox"/>	Algo menos que antes
(2) <input type="checkbox"/>	Mucho menos que antes
(3) <input type="checkbox"/>	En absoluto

PUNTUACIÓN 6

(ítems 17-22)

Rango 0-1

¿Cómo ha estado de salud durante la **ÚLTIMA SEMANA**? Sólo debe responder sobre los problemas recientes y los que tiene ahora, no sobre los que tuvo en el pasado. Ponga una cruz en la casilla correspondiente.

23 - ¿Se ha notado constantemente agobiado/a y en tensión?

-
- (0) No, en absoluto
- (1) No más que lo habitual
- (2) Bastante más que lo habitual
- (3) Mucho más que lo habitual

24 - ¿Se ha sentido con los nervios a flor de piel y malhumorado/a?

- (0) No, en absoluto
- (1) No más que lo habitual
- (2) Bastante más que lo habitual
- (3) Mucho más que lo habitual

25 - ¿Ha tenido la sensación de que todo

se le viene encima?

-
- (0) No, en absoluto
- (1) No más que lo habitual
- (2) Bastante más que lo habitual
- (3) Mucho más que lo habitual

26 - ¿Se ha notado nervioso/a y "a punto de explotar" constantemente?

-
- (0) No, en absoluto
- (1) No más que lo habitual
- (2) Bastante más que lo habitual
- (3) Mucho más que lo habitual

27 - ¿Ha tenido la impresión, en conjunto, de que está haciendo las cosas bien?

-
- (0) Mejor que lo habitual
- (1) Igual que lo habitual
- (2) Peor que lo habitual
- (3) Mucho peor que lo habitual

28 - ¿Se ha sentido satisfecho/a con su manera de hacer las cosas?

-
- (0) Más satisfecho/a que lo habitual
- (1) Igual que lo habitual
-

- (2) Menos satisfecha que lo habitual
- (3) Mucho menos satisfecha que lo habitual

29 - ¿Ha sido capaz de disfrutar de sus actividades normales de cada día?

- (0) Más que lo habitual
 - (1) Igual que lo habitual
 - (2) Menos que lo habitual
 - (3) Mucho menos que lo habitual
-

30-¿Hatenido el sentimiento de que la vida no merece la pena vivirse?

- (0) No, en absoluto

(1) No más que lo habitual

(2) Bastante más que lo habitual

(3) Mucho más que lo habitual

31-¿Hapensado en la posibilidad de "quitarse de en medio"?

- (0) Claramente, no

(1) Me parece que no

(2) Se me ha cruzado por la mente

(3) Claramente, lo he pensado

32-¿Hanotado que desea estar muerto/a y lejos de todo?

- (0) No, en absoluto

(1) No más que lo habitual

(2) Bastante más que lo habitual

33-¿Hanotado que la idea de quitarse la vida le viene repentinamente a la cabeza?

- (3) Mucho más que lo habitual

(0) No, en absoluto

(1) No más que lo habitual

(3) Se me ha cruzado por la mente

PUNTUACIÓN 7

(ítems 23-33)

Rango 0-33

Durante la **ÚLTIMA SEMANA**, ¿cuántos días ha utilizado cada uno de los siguientes medios para **intentar reducir el dolor?** (Anótelos con independencia de que en ese momento se encontrara con dolor, con menos dolor, o sin dolor).

		Número de días							
		0	1	2	3	4	5	6	7
34	Pensar en algo agradable o que me distraiga y me ayude a relajarme								
35	Ignorar el dolor								
36	Pedirle a alguien que haga algo por mí								
37	Centrarme en relajar mis músculos								
38	Apoyarme en algo cuando me siento o me levanto								
39	Decirme cosas a mí mismo/a que me hagan sentir mejor								
40	Conseguir el apoyo de algún familiar								
41	Pensar en las cosas buenas que tengo								
42	Pedir ayuda si tengo que levantar, llevar o empujar algo								
43	Decirme a mí mismo/a que el dolor mejorará								
44	Evitar ponerme peso en los pies o en las piernas								
45	No dejar que el dolor interfiera mis actividades								
46	Caminar menos a causa del dolor								
47	No prestar atención al dolor								
48	Hablar con un familiar o amigo para pedirles ayuda o apoyo								
49	Sigo haciendo lo que estoy haciendo en ese momento								
50	Tumbarme en la cama								
51	Recordarme las cosas buenas que tengo, como buenos amigos, inteligencia, etc.								
52	Estar junto a un familiar								
53	Respirar profunda y lentamente para relajarme								
54	Irme a descansar a una habitación								
55	No dejar que el dolor interfiera en lo que estoy haciendo								

PUNTUACIÓN 8

(ítems fondo blanco
34+35+37+39+41+43+45+47+49+51+53+55)

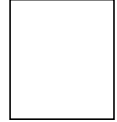
Rango 0-84

PUNTUACIÓN 9

(ítems fondo gris

36+38+40+42+44+46+48+50+52+54)

Rango 0-70



Con las siguientes preguntas nos gustaría saber cómo le afecta o influye la fibromialgia y su opinión sobre **su habilidad para controlarla**.

56- ¿Está usted seguro/a de que puede hacer disminuir su dolor bastante?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Nada seguro/a Totalmente seguro/a

57 - ¿Está usted seguro/a de que puede evitar que el dolor le dificulte el sueño?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Nada seguro/a Totalmente seguro/a

58 - ¿Está usted seguro/a de que puede hacer algo para ayudarlo a sentirse mejor si se siente triste o deprimido/a?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Nada seguro/a Totalmente seguro/a

59 - En comparación con otras personas con fibromialgia, ¿está usted seguro/a de que puede manejar el dolor mientras realiza sus actividades diarias?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Nada seguro/a Totalmente seguro/a

PUNTUACIÓN 10

(ítems 56-59)

Rango 0-40

HOJA DE PUNTUACIONES ICAF

<p align="center"><u>Factor Físico</u></p> <p>Puntuación directa (1+2+3+4+5) <input style="width: 50px; height: 20px;" type="text"/></p> <p>Punt. Z¹ (directa - 61.7) / 13.43 <input style="width: 50px; height: 20px;" type="text"/></p> <p>Punt. T² (z * 10) + 50 <input style="width: 50px; height: 20px;" type="text"/></p>	<p align="center"><u>Factor Afrontamiento activo</u></p> <p>Puntuación directa (8+10) <input style="width: 50px; height: 20px;" type="text"/></p> <p>Punt. Z¹ (directa - 63.99) / 24.04 <input style="width: 50px; height: 20px;" type="text"/></p> <p>Punt. T² (z * 10) + 50 <input style="width: 50px; height: 20px;" type="text"/></p>
<p align="center"><u>Factor Emocional</u></p> <p>Puntuación directa (6+7) <input style="width: 50px; height: 20px;" type="text"/></p> <p>Punt. Z¹ (directa - 23.84) / 10.48 <input style="width: 50px; height: 20px;" type="text"/></p> <p>Punt. T² (z * 10) + 50 <input style="width: 50px; height: 20px;" type="text"/></p>	<p align="center"><u>Factor Afrontamiento pasivo</u></p> <p>Puntuación directa (9) <input style="width: 50px; height: 20px;" type="text"/></p> <p>Punt. Z¹ (directa - 37.06) / 14.38 <input style="width: 50px; height: 20px;" type="text"/></p> <p>Punt. T² (z * 10) + 50 <input style="width: 50px; height: 20px;" type="text"/></p>

Para el cálculo del ICAF TOTAL, utilizar las **puntuaciones T** según la siguiente fórmula:

F. Físico	F. Emocional	F. Afront. Pasivo	F. Afront. Activo	ICAF TOTAL
*	*	*	*	
0,23	0,53	0,1	0,14	
<input style="width: 80px; height: 25px;" type="text"/>	+	<input style="width: 80px; height: 25px;" type="text"/>	+	<input style="width: 80px; height: 25px;" type="text"/>
		-	<input style="width: 80px; height: 25px;" type="text"/>	=
				<input style="width: 80px; height: 25px;" type="text"/>

¹ La puntuación Z permite ubicar al paciente con respecto a los valores de referencia del estudio inicial realizado con 301 pacientes de fibromialgia (Vallejo MA, Rivera J, Esteve-Vives J and Grupo ICAF. **Development of a self-reporting tool to obtain a Combined Index of Severity of Fibromyalgia (ICAF). Health and Quality of Life Outcomes 2010,8:2.** (<http://www.hqlo.com/content/8/1/2>)). En su cálculo se tiene en cuenta la media y la desviación estándar de la muestra del referido estudio.

² La puntuación T tiene una media de 50 y una desviación estándar de 1

