

Trabajo Fin de Grado Óptica y
Optometría

Facultad de Ciencias

Curso 2022/2023

Estudio macular mediante OCT de pacientes con Síndrome de Raynaud

-

Macular study by OCT of patients with raynaud´s Syndrome



Universidad Zaragoza

Autor:

Ainara Sánchez Ureta

Directores:

Dra. Olivia Esteban Floría

Dr. F. Javier Ascaso Puyuelo

ÍNDICE

1) Introducción y justificación del trabajo	
1.1) Síndrome de Raynaud	4
1.2) Clasificación	4
1.3) Epidemiología	4-5
1.4) Presentación clínica y capilaroscopia	5-7
1.5) FR no relacionado con CTD y medicamentos	7
1.6) Fisiopatología	7-8
1.7) Tratamiento	8
1.8) Coroides	8-10
1.8.1) Funciones de la coroides	9
1.8.2) Capas de la coroides	9-10
1.9) Retina y sus funciones	10
1.9.1) Vascularización de la retina	11
1.10) Tomografía de coherencia óptica	11
1.10.1) Funcionamiento físico de la OCT	11-12
1.10.2) OCT SWPT- SOURCE	12
1.11) OCT- angiográfica	12-13
1.11)1. Fundamento físico de la OCT-A	13
1.12) Justificación del estudio	13
2) Hipótesis	13
3) Objetivo	14
4) Material y métodos	14-16
5) Análisis estadísticos	16
6) Resultados	16-21
6.1) Características de casos y controles	16-18
6.2) Comparación entre casos y controles	18-21
7) Discusión	21-23
8) Limitaciones	23
9) Conclusión	23
10) Bibliografía	23-25
11) Anexo 1	

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

- CGRP: péptido relacionado con el gen de la calcitonina.
- CTD enfermedad del tejido conectivo.
- CT: espesor coroideo.
- DMAE: degeneración macular asociada a la edad.
- FR: fenómeno de Raynaud.
- NK1R: receptor de neuroquinina-1.
- OCT: tomografía de coherencia óptica.
- OCT-A: tomografía de coherencia óptica angiográfica.
- SMC: células del musculo liso.
- SSC: esclerosis sistémica manifiesta.
- UCTD: enfermedad indiferenciada del tejido conectivo.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 SÍNDROME DE RAYNAUD

El fenómeno de Raynaud (FR) o síndrome de Raynaud es una alteración vascular que se caracteriza por episodios frecuentes y reversibles de vasoespasmo, fenómeno que afecta a pequeños vasos periféricos como: las arterias, arteriolas, vasos precapilares, vénulas (1).

Se visualiza principalmente por que causa cambios de color característicos en los dedos como resultado del vasoespasmo. Se puede desencadenar como consecuencia a una exposición previa al frío, estrés emocional, por otras exposiciones físicas o medicamentos (2).

1.2 CLASIFICACIÓN SÍNDROME DE RAYNAUD

El síndrome de Raynaud puede clasificarse en dos tipos principales primario y secundario.

El síndrome de Raynaud primario aparece de manera aislada, representa el 80% de los casos, mientras que el síndrome de Raynaud secundario está asociado a otras enfermedades que afectan principalmente al tejido conectivo.

En la siguiente tabla se observan algunas patologías que pueden ir acompañadas del síndrome de Raynaud secundario:

ENFERMEDADES CTD RELACIONADAS CON EL SÍNDROME DE RAYNAUD	
CONECTIVITIS	VASCULITIS
Lupus eritematoso sistémico	Granulomatosis con poliangeítis (Wegener)
Artritis reumatoide	Vasculitis por hipersensibilidad
Síndrome de Sjögren	Granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (Churg-Strauss)
Dermatomiositis	Vasculitis urticarial hipocomplementémica
Enfermedad indiferenciada del tejido conectivo	Arteritis de Takayasu
Polimiositis	Poliarteritis nodosa

*Tabla 1.
Enfermedades relacionadas con el síndrome de Raynaud (1)*

Dentro de las siguientes enfermedades hay que destacar que la esclerosis sistémica es la enfermedad de tejido conjuntivo más asociada al FR (96%), en cuanto a las vasculitis, el FR se presenta con mayor frecuencia en la tromboangeítis obliterante (enfermedad de Buerger) (1).

Es importante hacer hincapié en la distinción, ya que el síndrome de Raynaud secundario puede complicarse con isquemia digital y gangrena, mientras que el síndrome de Raynaud primario suele ser benigno y remitir con el tiempo.

1.3 EPIDEMIOLOGÍA

El síndrome de Raynaud primario tiene una prevalencia del 3-5% en la población general y la edad media de los pacientes afectados oscila entre 47,2 años en Europa y 53,5 años en los EEUU presentando una prevalencia en personas mayores de 60 años entre (0.1 y 1%) (1). Se estima que el fenómeno de Raynaud puede estar presente con una prevalencia de entre (5-20%) en mujeres y entre (4-14%) en hombres (1). La edad típica de aparición es entre (15-30 años), siendo más frecuente en mujeres jóvenes (1). No se sabe hasta que medida influye la genética ya que la predisposición a tener FR esta influenciada por varios genes, se cree que existe cierta relación con la alteración del gen COL4A1 (herencia autosómica

dominante)(1). Respecto al síndrome de Raynaud secundario la edad de aparición es >40 años siendo más frecuente en hombres(2).

Los factores hormonales pueden influir en el origen del síndrome, se ha demostrado que hay un aumento de frecuencia de las reacciones vasoespásticas durante el periodo preovulatorio y la administración de estrógenos, lo cual justifica la mayor prevalencia en el sexo femenino (1).

1.4 PRESENTACIÓN CLÍNICA

El fenómeno de Raynaud se visualiza como un cambio de color trifásico de los dedos con el tiempo en tres etapas (2) :

- 1) Color blanco o palidez inicial (fase isquémica).
- 2) Color azul o cianosis (fase de desoxigenación).
- 3) Color rojo o eritema (fase de reperfusión).

Esta última etapa puede asociarse con dolor y parestesia, además puede manifestarse con un cambio de color triple o un cambio de color doble, el cual solo englobaría las dos primeras etapas(3).

Con más frecuencia este síndrome afecta a los dedos de las manos, pero también puede afectar en menor medida a los dedos de los pies, la nariz, los lóbulos de las orejas o los pezones (2). Este fenómeno puede durar menos de una hora o persistir durante horas.

En el caso del primario no hay cambios estructurales, o leves alteraciones en las paredes de los vasos, en el secundario el vasoespasmo es más sostenido, duradero y repetitivo presenta además alteraciones estructurales en las paredes vasculares (1). En el caso del síndrome de Raynaud secundario las ulceraciones pueden infectarse y dar lugar a osteomielitis (2).

A la hora de diferenciar entre el primario y secundario podemos destacar las siguientes diferencias:

SÍNDROME RAYNAUD PRIMARIO	SÍNDROME RAYNAUD SECUNDARIO
Ataques simétricos y episódicos	Ataques frecuentes, dolorosos y asimétricos
No afectación vascular periférica	Ulceraciones digitales
No autoanticuerpos	Cicatrices
Marcadores inflamatorios normales	Gangrena
No gangrena tisular o lesión tisular	Autoamputación

*Tabla 2.
Diferencia entre los signos del síndrome de Raynaud primario y del secundario (1)*



Figura 1. Síndrome de Raynaud en extremidades superiores e inferiores (1).

CAPILAROSCOPIA

Es una técnica empleada para el diagnóstico y seguimiento de enfermedades vasculares de colágeno, tiene un amplio uso en numerosas ramas, siendo muy importante en pacientes con síndrome de Raynaud ya no solo para un diagnóstico precoz sino también para su pronóstico (4).

Se basa en evaluar la arquitectura de los capilares de la piel, en este caso es de especial utilidad en evaluar los pliegues ungueales de los dedos pudiendo evaluar toda su arquitectura (4).

La capilaroscopia, es una técnica del pliegue ungueal, económica rápida y no invasiva que consiste en colocar lubricante en los pliegues ungueales y los capilares de lecho ungueal se pueden ver usando un oftalmoscópico de entre (10 -40) Dp, con esta técnica deben visualizarse todos los dedos, permitiéndonos valorar la pérdida de los capilares y deducir así el estadio de la enfermedad(2).

Para realizar un examen capilaroscópico se pueden utilizar diferentes dispositivos ópticos dentro de los cuales podemos destacar: dermatoscopio, oftalmoscopio, microscopio tradicional, aun así, es mejor realizar la evaluación con un microscopio esteroscópico o un videocapilaroscopio digital cuya finalidad principal es la capilaroscopia, siendo este último de mayor utilidad al ser de uso manual, sobre todo en aquellos casos en los que los pacientes presentan problemas de movilidad (4).

Esta técnica se realiza a temperatura ambiente en ambas manos desde el 2º al 5º dedo, esto es debido a que los factores ambientales pueden causar constricción fisiológica de los capilares afectando en gran medida a la calidad de la imagen, se recomienda además no beber cafeína ni fumar desde al menos 4h antes de la realización de la prueba. El uso de aceite de inmersión sirve para una mejor visibilidad de los capilares del lecho ungueal, las mejores condiciones de exploración se suelen encontrar en el 4º dedo (4). Suele realizarse por el médico internista o el reumatólogo que es el especialista en tratar este tipo de enfermedades.

Para saber si el patrón es fisiológico o patológico es necesario conocer el patrón fisiológico, en los capilares de los dedos son bucles paralelos en forma de horquilla con una longitud media de 200 a 300 μm y una densidad de 7 a 17 capilares/mm, siendo estos más estrechos en la sección arterial que venosa (4). En la tabla inferior se recogen algunos parámetros que puede valorar la capilaroscopia, mostrando como serían en el caso de que no hubiera ninguna alteración y la imagen fuera normal (4).

Parámetro capilaroscópico	Imagen normal
Transparencia y visibilidad de la piel	Transparente, capilares visibles
Edema pericapilar	Ausente
Array capilar y arquitectura	Capilares rectos, perpendiculares al pliegue
Morfología capilar	En forma de U
Diámetro	<20 micras
Capilares ramificados	Ausente
Densidad capilar	9-13 en 1 milímetro lineal

*Tabla3.
Parámetros
capilaroscópicos en
una imagen sin
alteraciones*



Figura 2. Capilaroscopia del pliegue ungueal (2).

1.5 FENÓMENO DE RAYNAUD NO RELACIONADO CON ENFERMEDADES SISTÉMICAS O MEDICAMENTOS

Anteriormente ya se han nombrado algunas enfermedades que pueden ir asociadas a este síndrome, pero no siempre este síndrome es consecuencia de estas enfermedades o consecuencia de la toma de medicamentos. En pacientes geriátricos la causa más frecuente de desarrollar FR son las enfermedades obstructivas vasculares degenerativas, dentro de las cuales podemos destacar la aterosclerosis (60% casos > 70años) (1).

1.6 FISIOPATOLOGÍA

Se cree que existen numerosos factores involucrados en la patogenia de la enfermedad de Raynaud, como anomalías vasculares, intravasculares y neurales, además estos factores pueden cambiar en función de si el síndrome de Raynaud es primario o secundario.

Las arterias digitales presentan una mayor contracción en las personas con Raynaud en comparación con las que no lo tienen(2). El tono vascular se debe a un equilibrio entre los factores vasodilatadores y los factores vasoconstrictores, este equilibrio en individuos sanos puede verse alterado al exponerse a situaciones de estrés físico (temperaturas máximas o mínimas), vibración o emocional, en consecuencia, se produce una vasodilatación o vasoconstricción de pequeños vasos periféricos. Muchos individuos presentan una mayor alteración mientras que en otros los cambios son mínimos, en ambos casos una vez cesa el estímulo los vasos vuelven a la normalidad sin ninguna molestia(1).

En el caso de las personas que padecen FR, se produce una vasoconstricción anormal y de una mayor duración en respuesta a los estímulos explicados previamente e incluso se puede manifestar en ausencia de estímulo. Esto puede dar lugar a malestar general o afectaciones de mayor gravedad (1).

Para que el tono vascular se mantenga en equilibrio es necesario tener una integridad funcional y estructural a nivel de los nervios periféricos (autónomos y sensitivos), cualquier causa que produzca una alteración funcional o estructural en cualquiera de estos elementos puede dar lugar a una vasoconstricción anormal y en consecuencia a FR(1).

1.7 TRATAMIENTO

En primer lugar, los pacientes que padecen esta enfermedad deben de seguir una serie de recomendaciones para no agravar los síntomas, que son los siguientes: evitar frío repentino, evitar cambios bruscos y rápidos de temperatura, deben mantener caliente todo el cuerpo incidiendo sobre todo en las manos y los pies, además se les aconseja evitar en consumo de tabaco y cafeína ya que pueden agravar los síntomas, evitar también los fármacos simpaticomiméticos(2).

Actualmente, los bloqueadores de los canales de calcio son el tratamiento más utilizado. Estos vasodilatadores tienen un efecto directo sobre el músculo liso vascular e inhiben la agregación plaquetaria (2).

La nifedipina es la más utilizada y estudiada. Otros bloqueadores de los canales de calcio que se ha demostrado su efectividad son: nisoldipina, amlodipina, felodipina y la isradipina (2).

Podemos destacar además otros fármacos nuevos como: los antagonistas de los receptores de endotelina, inhibidores de la fosfodiesterasa y antagonistas de los receptores de serotonina. El derivado de prostaciclina iloprost es el fármaco más prometedor en el tratamiento de la enfermedad de Raynaud secundaria (3). La efectividad de estos fármacos es menor del 50% y no suprimen los ataques vasoespásticos en su totalidad, pero aun así son bastante útiles ya que disminuyen la gravedad y la frecuencia de los ataques. Los procedimientos quirúrgicos ya no se realizan porque no son beneficiosos para los pacientes a largo plazo.

1.8 COROIDES

La úvea es la capa media del ojo, siendo la coroides su parte posterior, se desarrolla en el primer mes de vida a partir del mesénquima que rodea las dos vesículas que brotan del prosencéfalo embrionario. La coroides es una estructura ocular vascular que irriga la retina externa (5).

La coroides está compuesta por múltiples elementos dentro de los cuales podemos destacar: vasos sanguíneos, melanocitos, fibroblastos, células inmunocompetentes residentes y tejido conectivo colágeno y elástico de soporte. Es además un tejido altamente vascularizado (5).

1.8.1 FUNCIONES DE LA COROIDES

La coroides realiza múltiples funciones dentro de las cuales podemos destacar las siguientes (5):

- Suministro principal de la retina: la vascularización coroidea es el suministro principal, le proporciona oxígeno y nutrientes.
- Modulación de la vascularización y crecimiento de la esclerótica: la coroides posee células excretoras que se cree que intervienen en este proceso.
- Control del homeostático del crecimiento ocular: se ha establecido una relación entre los cambios de grosor coroideo con el crecimiento de la esclerótica y el ojo, se cree que estos cambios están ligados mecánicamente y por lo tanto influyen en la miopía e hipermetropía.

- Enfoque ocular: cambios del espesor coroideo, mueven la retina hacia delante (engrosamiento) o hacia atrás (adelgazamiento) respectivamente.
- Absorción de la luz y termorregulación
- Modulación de la presión intraocular: control vasomotor del flujo sanguíneo.
- Participación en el drenaje del humor acuoso a través de la vía uveoescleral.

Dentro de las funciones anteriores vamos a incidir en algunas de ellas:

Termorregulación de la retina: se cree que el flujo de la coroides protege a la retina de daño en temperaturas extremas durante la exposición de luz luminosa actuando como fuente de calor o frío manteniendo la retina con temperatura central. Mediante estudios con animales (conejos y monos) se demostró que en con iluminación ambiental baja se producía una disminución significativa de la temperatura de retina y coroides en región macular: en este caso la coroides actuaba como una fuente de calor para la retina con poca iluminación. En caso de una mayor iluminación se producía un aumento de la temperatura coroidea, actuando como disipador de calor (5).

Modulación del espesor coroideo

Se propuso la hipótesis de que la coroides participara en el ajuste refractivo como un mecanismo acomodativo lento (*Kajikawa, 1923, Walls, 1942*)., esto provocó un especial interés en demostrar mediante un estudio animal (pollos) que la coroides aumentaba su grosor en respuesta al desenfoque miope, empujando la retina hasta el plano imagen y compensando parte del error impuesto.

En el caso del desenfoque hipermetrope: la imagen está enfocada detrás de la retina, entonces la coroides se adelgaza. Por ello se cree que el grosor coroideo está modulado por el estado refractivo, la coroides también se engrosa por la noche por lo que se cree que este proceso está influenciado por el ciclo circadiano (5).

1.8.2 CAPAS DE LA COROIDES

La coroides se expande desde el nervio óptico hasta la pars plana donde continúa el cuerpo ciliar, está dividida en 5 capas, siendo su capa más interna la membrana de Bruch y la más externa la supracoroidea(5).

Del interior al exterior podemos encontrar las siguientes capas:

- Membrana de Bruch
- Coriicapilar
- Dos capas vasculares: Haller y Sattler
- Supracoroidea

La coriicapilar es una red de capilares conectados, estos forman una lámina delgada situada al lado de la membrana de Bruch, la membrana basal fibrosa de las células endoteliales capilares: forma la capa más externa de la membrana de Bruch (5).

Los capilares de la coriicapilar se originan en las arteriolas de la capa de Sattler, los cuales están fenestrados y son muy permeables a proteínas lo que favorece el desplazamiento de fluidos desde la retina a la coroides (5).

La capa de Haller es la principal región vascular de la coroides, se divide en dos capas una externa y otra interna, la externa presenta grandes vasos y la interna está formada por arterias y arteriolas que nutren la red capilar y las venas(5).

La supracoroides consiste en la transición entre la coroides y la esclerótica, presenta los siguientes elementos: fibras de colágeno, fibroblastos y melanocitos. La lamina fusca es su capa más externa (30 μm de espesor).

1.9 RETINA Y SUS FUNCIONES

La retina es la capa más interna del ojo, está ubicada en la porción posterior del globo ocular. Su desarrollo intrauterino comienza a la 4 semana de la embriogénesis y continua hasta el primer año de vida, consta de 10 capas diferentes, cada una desempeña un papel específico en la creación y transmisión de la visión (6). La retina transmite señales luz en señales químicas que se envían a la corteza occipital y son procesadas por el cerebro. La retina está formada por diferentes capas, cada una de las capas está formada por diferentes células las cuales contribuyen cada una a diferentes funciones (6).

- **Fotorreceptores:** ubicados en la capa nuclear externa, la detección de la luz comienza en ellos, podemos encontrar dos tipos los conos y bastones, siendo los primeros los que permiten la visión en condiciones fotópicas (visión en color) y los segundos en condiciones escotópicas (visión en blanco y negro).
- **Células bipolares:** realizan la sinapsis con los fotorreceptores, después estas se encargan de transmitir el impulso a las células ganglionares de la retina ubicadas en la capa plexiforme interna.
- **Células ganglionares de la retina:** reciben y transmiten el estímulo inicial a los centros cerebrales superiores.
- **Células amacrinas:** modulan la excitación de las células ganglionares de la retina.
- **Células horizontales:** modulan la comunicación entre los fotorreceptores y las células bipolares
- **Células de Müller:** de origen glial y son esenciales para el correcto funcionamiento de la retina. Entran en contacto con casi todos los tipos de células de la retina, realizan las siguientes funciones: reciclar neurotransmisores, prevenir la toxicidad del glutamato y regular la homeostasis de nutrientes en la retina.

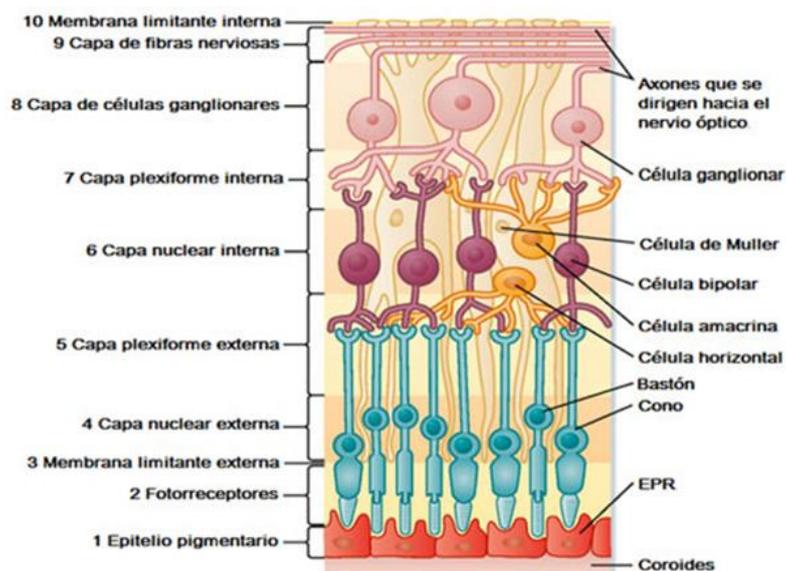


Figura 3. Capas de la retina.

1.9.1 VASCULARIZACIÓN RETINIANA

La retina se vasculariza mediante los vasos sanguíneos y la coroides, los vasos se encargan de irrigar las capas más internas de la retina mientras que la coroides se encarga de irrigar las capas más externas (7). Podemos destacar los siguientes vasos que interfieren en su vascularización:

- Arteria central de la retina: es el vaso principal que irriga las capas internas, se origina en la arteria oftálmica, esta arteria se divide en dos arcadas: superior e inferior las cuales dan lugar a la barrera hematorretiniana.
- Vena central de la retina: es la principal vía de drenaje de la retina y viaja a lo largo de la arteria central de la retina.
- Arterias ciliares posteriores largas: se originan en la arteria oftálmica y perforan la esclerótica por su parte posterior (cerca de la entrada del nervio óptico), estas irrigan parte de la coroides y las estructuras oculares anteriores.
- Arterias ciliares posteriores cortas: también se originan en la arteria oftálmica y se ramifican entre 10-20 vasos pequeños que penetran la esclerótica por su parte posterior en un anillo alrededor del nervio óptico, forman el círculo de Zinn, inervan la copa óptica, la membrana de Bruch y la retina externa
- Coroides: la segunda capa principal del ojo que vasculariza las capas externas de la retina.

1.10 TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA

La tomografía de coherencia óptica (OCT) está basada en el principio interferométrico, es una técnica no invasiva que permite obtener imágenes in vivo.(8) Permite obtener imágenes de tejidos transversales, suele utilizar luz cercana al infrarrojo lo que permite una gran penetración en los tejidos, luego la luz retrodispersada se mide con configuración interferométrica reconstruyendo así la profundidad de la estructura.(9)

La resolución axial y el rango de imágenes de un sistema OCT están determinados por las características de la fuente de luz y el detector.(9)

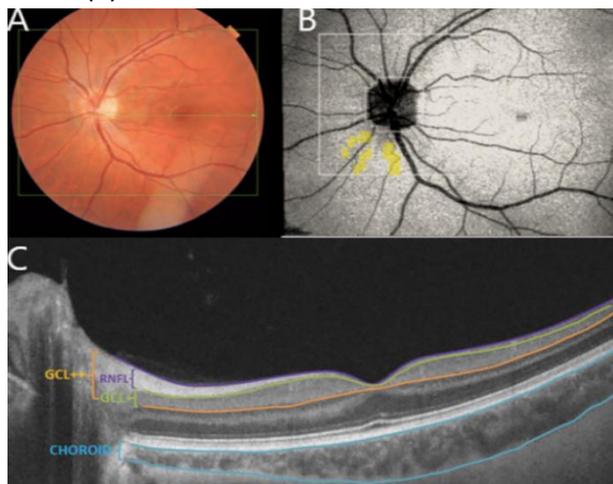


Figura 4. imágenes obtenidas con la técnica de tomografía de coherencia óptica

1.10.1 FUNCIONAMIENTO FÍSICO

Las ondas se dirigen al tejido que se va a examinar, al reaccionar con él se produce un eco, estas ondas retrorreflejadas se analizan y en función de su retraso se determina la profundidad a la que se produjo

dicho reflejo.(9) Está basada en la interferometría de baja coherencia, la luz proveniente de una fuente se dirige al interferómetro llegando a un divisor del haz, este divide la luz en dos haces separados: el haz de la muestra y el haz de referencia este último viaja a un espejo en una etapa de traslación y en la salida se combinan los dos haces, se produce entonces el fenómeno de interferencia, las ondas se superponen y las amplitudes de los campos electromagnéticos se refuerzan o se anulan respectivamente. Solo interfiere si las longitudes del camino óptico coinciden y, por lo tanto, el tiempo que viaja la luz es casi igual en ambos brazos, la intensidad de la luz se registra en el fotodetector.(9)

1.10.2 OCT SWEPT-SOURCE (SS-OCT)

SS-OCT se le conoce como OCT de fuente de barrido, se basa en utilizar un láser corto con una longitud de onda de 1050 penetra a mayor profundidad en comparación con otras OCT, la exploración 12x9 mm permite obtener imágenes simultáneas de macula, área peri papilar, cabeza del nervio óptico y espesor corioideo (10). La longitud de onda utilizada suele ser entorno 850 o 1050 nm, lo que permite que la luz penetre a través del epitelio pigmentario de la retina permitiendo así la obtención de imágenes de la retina y coroides.(9)

CARACTERÍSTICAS	VALORES
Elevada penetración debido a su longitud de onda	1050 nm
Velocidad de exploración	100 000 exploraciones A por segundo
Capacidad de un campo amplio de imágenes	12 × 12 mm
Resolución axial	5,3 μm
SS-OCT permite una visualización clara y simultánea de determinadas estructuras	vítreo y las bolsas vítreas precorticales posteriores, coroides y esclerótica

*Tabla 5.
Características de la
OCT SWEPT-
SOURCE*

1.11. OCT-ANGIOGRÁFICA

La angiografía por OCT (OCT-A), es una técnica de imagen, esta detecta el flujo de sangre permitiendo así construir una imagen de la vascularización retiniana, es una técnica no invasiva, es tridimensional (3D) y las imágenes se obtienen con una resolución micrométrica, cabe destacar que en esta técnica no es necesario el uso de ningún colorante y, por lo tanto, se evita así cualquier efecto secundario por reacciones adversas, además es más rápida que la angiografía basada en colorantes.(11,12)

Permite la visualización in situ de alta resolución de las capas vasculares de la retina de forma individual: red vascular superficial, profunda y coroidea incluso el plexo capilar medio. En la mayoría de los casos, se ha diseñado software comercial para separar la vascularización retiniana en "superficial" y "profunda".(11,13)

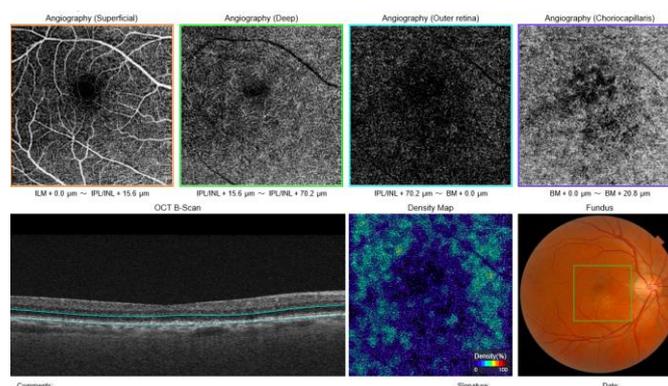


Figura 5. Imagen propia SS-OCT-A.

1.11.1 OCT-A PRINCIPIO FÍSICO

La OCT-A esta basada en la técnica OCT, esta se basa en utilizar la variación en la señal de OCT causada por partículas en movimiento (los eritrocitos) como mecanismo de contraste para obtener imágenes del flujo sanguíneo (13).

Si obtenemos una imagen mediante OCT de un tejido estático, la señal de este tejido permanece constante, mientras que, si obtenemos una imagen del flujo sanguíneo, esta señal varía con el tiempo debido al constante movimiento, al realizar exploraciones repetidas en la misma zona, estos cambios de señal generan el contraste angiográfico, lo que permite visualizar la microvascularización, además el movimiento predominante en el tejido retiniano proviene de los glóbulos rojos (13).

1.12 JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

El síndrome de Raynaud es una alteración vascular que se caracteriza por episodios frecuentes y reversibles de vasoespasmo, este fenómeno afecta a pequeños vasos periféricos (1) y que son detectados por alteraciones clínicas y medibles por capilaroscopia. La retina y la coroides presentan una vascularización medible y cuantificable con técnicas no invasivas como son la OCT y OCT-A. Aunque hay varios tipos de OCT, la SS-OCT utiliza una longitud de onda de 1050 la cual penetra a una mayor profundidad en comparación con otras OCT, permitiendo realizar la medida bajo el EPR obteniendo así imágenes de la coroides (10)(9). Esto nos está permitiendo detectar patologías y alteraciones coroides antes no imaginables ni medibles. Por otro lado, la OCTA detecta el flujo de sangre permitiendo así construir una imagen de la vascularización retiniana, es una técnica no invasiva, es tridimensional (3D) y las imágenes se obtienen con una resolución micrométrica (11,12).

Debido a la gran precisión y utilidad de estas técnicas que nos permiten medir los vasos sanguíneos de la retina y de la coroides y el hecho de que haya algunos casos publicados en la bibliografía en donde pacientes con síndrome de Raynaud han presentado visión borrosa e incluso pérdida repentina de la visión (20) así como estudios con síndrome de Raynaud secundario y conectivopatías donde dicha vascularización está alterada (17,19), nos planteamos la hipótesis de estudiar estas capas vasculares del ojo en pacientes con síndrome de Raynaud en nuestra práctica diaria.

2. HIPÓTESIS

Si la enfermedad de Raynaud produce alteraciones vasculares a nivel de los capilares distales, también podría existir alteraciones vasculares a nivel de la retina y/o coroides medibles con SS-OCT y OCT-A.

3. OBJETIVOS

Objetivo principal: analizar los parámetros vasculares de la retina y coroides medibles con SS-OCT y OCT-A en pacientes con síndrome de Raynaud.

Objetivo secundario: analizar si existen alteraciones en los parámetros vasculares de retina y coroides en pacientes con síndrome de Raynaud en comparación con controles sanos.

4. MATERIAL Y MÉTODOS.

4.1 MUESTRA Y DISEÑO DEL ESTUDIO:

Se realizó un estudio transversal con una muestra de 29 pacientes diagnosticados de Síndrome de Raynaud que desde el servicio de Reumatología y Medicina interna del hospital Clínico Universitario Lozano Blesa fueron remitidos al servicio de Oftalmología del mismo hospital para su estudio.

Además, se obtuvieron datos de controles sanos (n=29) desde el servicio de oftalmología: pacientes diagnosticados de desprendimiento de retina en el ojo contralateral que presentaban criterios de inclusión y no exclusión en el ojo a estudio, (contralateral de desprendimiento de retina) considerándoles controles sanos.

4.2 PROTOCOLO DEL ESTUDIO:

Los pacientes con sospecha de S. de Raynaud remitidos desde su médico de atención primaria, fueron vistos en la consulta de Reumatología y Medicina interna del hospital.

El método diagnóstico para el síndrome de Raynaud fue la capilaroscopia: los pacientes con síntomas de Raynaud y capilaroscopia normal fueron seguidos en las consultas de Medicina Interna y Reumatología y no se consideraron para este estudio.

Los pacientes con síntomas de síndrome de Raynaud y capilaroscopia positiva se consideraron para este estudio. Si ya presentaban enfermedad secundaria acompañante en el diagnóstico, no se consideraron para el estudio. Los pacientes podían tener un S Raynaud primario en el momento del diagnóstico, o ser secundario a una patología aún sin desarrollar o diagnosticar. Tras su diagnóstico con la realización de la capilaroscopia diagnóstica, los pacientes fueron informados de la realización de este estudio y se les administró un consentimiento informado para su valoración en casa.

Posteriormente fueron llamados desde el servicio de oftalmología, y los que voluntariamente decidieron participar en el estudio se les citó en la consulta para la realización de las pruebas oftalmológicas, en horario de 13.00h-15.00h.

A los controles sanos, en el contexto de la consulta de oftalmología, también se les informó del estudio y accedieron a la donación de sus datos para este estudio de forma voluntaria, sin la necesidad de realizar pruebas adicionales a las ya realizadas en las consultas de seguimiento.

En una primera entrevista inicial, los pacientes firmaron el CI y se resolvieron las dudas que tenían respecto al estudio.

- Se les interrogó acerca de su edad y sexo.
- Se les interrogó acerca de patologías oftalmológicas previas para analizar criterios de inclusión y exclusión y se comprobó en la historia clínica oftalmológica
- Se realizó autorefractometría para analizar la refracción.
- Se realizó graduación y mejor agudeza visual corregida con optotipos de visión lejana.
- Se les realizó as pruebas complementarias mediante OCT DRI Triton SS-OCT (Topcon Eye Care Company, Tokio, Japón) con una resolución axial y transversal de 8 y 20 μm respectivamente, con una velocidad de 100.000 cortes por segundo.

Estudio macular coroideo: mediciones sobre una rejilla de 100 celdas situada en la mácula, teniendo cada celda 600x600 μm , recogiendo el espesor coroideo macular en cada uno de los 9 cuadrantes de la

rejilla del ETDRS, (desde el EPR a la capa externa coroidea). Obteniendo así 9 mediciones: Coroides a nivel subfoveal, Segmento Superior externo /Temporal Externo /Inferior Externo /Nasal Externo /Superior Interno/Temporal Interno /Inferior Interno /Nasal Interno.

Estudio OCT-A para la medición de plexos vasculares retinianos (superficial y profundo). Se seleccionó un protocolo de exploración de 3x3 mm centrado en fóvea y se calculó el grosor del plexo superficial y el plexo profundo de la retina a través de una rejilla con 5 segmentos centrados en fóvea: central, superior, nasal, temporal e inferior de plexo superficial y profundo.

4.3 VARIABLES:

Variables
Sexo (femenino/masculino)
Edad (Años)
MAVC(ETDRS/ logarítmica)
Refracción(miopía, astigmatismo e hipermetropía)
Tipo de enfermedad vascular: Síndrome de Raynaud
Espesor áreas foveales en las 9 áreas (µm) Coroides-C/SI/SE/TE/NI/NE/II/IE
Plexo vascular superficial en las 4 áreas (µm) Retina-C/S/T/N/I
Plexo vascular profundo en las 4 áreas (µm) Retina-C/S/T/N/I

Tabla 6. variables del estudio

4.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN:

Los criterios de inclusión que se han tenido en cuenta en este estudio han sido sujetos recién diagnosticados de Síndrome de Raynaud con capilaroscopia diagnóstica positiva y sin inicio de ningún tratamiento. Si los pacientes ya presentaban una enfermedad asociada al síndrome de Raynaud, ha sido criterio de exclusión.

Criterios de exclusión.

- Refracción fuera de límites -2 y +2.
- Ambliopía o AV inferior a 20/200 en la escala de Snellen
- Antecedentes de patología oculares previos (DMAE, miopía patológica, agujero macular, membrana epirretiniana y cicatriz macular)
- Glaucoma con afectación perimétrica o atrofia papilar.
- Pacientes intervenidos quirúrgicamente por patología ocular.
- Imposibilidad de realizar OCT (dificultad para la segmentación de las capas, opacidad de medios o falta de fijación durante la exploración/falta de colaboración del paciente).

4.5 ASPECTOS ÉTICOS

Todos los pacientes incluidos dieron su aprobación tras firmar un consentimiento informado, donde se les explico en qué consistía el estudio en el que participaban, el cual no alteraba la práctica clínica habitual. Este estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza y por el Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón (CEICA)

(05/05/2021, Acta Nº 09/2021). Este proyecto de investigación respeta los principios establecidos en la Declaración de Helsinki y cumple la legislación española en el ámbito de la investigación biomédica y la protección de datos de carácter personal: Ley Orgánica 3/2018, de Protección de Datos de Carácter Personal, Ley 41/2002 básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica y Ley 14/2007 de investigación biomédica. Todos los datos personales fueron codificados numéricamente, sin incluir datos identificativos, siendo el investigador principal el único con acceso a la identidad del paciente, y siendo todos los participantes informados adecuadamente de los datos que se van a recoger, los fines para los que se van a utilizar los datos, las personas que van a tener acceso a ellos, las medidas de seguridad que se van a adoptar y los derechos de acceso, modificación, oposición, cancelación, portabilidad y limitación.

5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para este estudio, inicialmente todas las variables fueron recogidas en bases de datos del programa Excel 2016 y posteriormente la información se importó al programa informático Statistical Package for the Social Sciences (SPSS versión 20, SPSS Inc., Chicago, IL, EEUU) para la realización del análisis estadístico. Previo al estudio de las variables cuantitativas, se realizó el test de Kolmogorov-Smirnov, comprobando que las variables a estudio presentaban una distribución de valores ajustada a la normalidad. A excepción de la variable Sexo (en que se calculan frecuencias y porcentajes y se emplea la prueba Chi-cuadrado), se obtuvieron los valores medios de estas medidas además de sus desviaciones típicas, los intervalos de confianza al 95 %, la mediana y el rango intercuartílico.

Se consideró además la variable control y la variable caso como muestras independientes (prueba t).

6. RESULTADOS

58 ojos se incluyeron en el estudio con FR, 29 presentaban FR sin diferenciar entre FR primario o secundario siendo estos los casos y los otros 29 eran sujetos sanos los que conocemos como controles. A continuación, se expresan las variables del estudio respecto a los pacientes caso en la siguiente tabla:

Característica	Datos caso
Sexo	
Hombre	3(10,3%)
Mujer	26(89,7%)
Edad	53,9+/-9,7
MAVC	0,96+/-0,09
Refracción	0,26+/-0,74

Tabla 7. Distribución de ojos de pacientes caso en función de su edad, sexo, AV y refracción. Media+/-desviación típica.

Seguidamente se expresan las variables del estudio respecto a los controles en la siguiente tabla:

Característica	Datos control
Sexo	
Hombre	21(72,4%)
Mujer	8(27,6%)
Edad	60+/-9,6
MAVC	0,97+/-0,1
Refracción	-0,54+/-1,32

Tabla 8. Distribución de ojos de pacientes control en función de su edad, sexo, AV y refracción. Media+/-desviación típica.

A continuación, se expresa la variable coroides del estudio respecto a los pacientes con caso en la siguiente tabla:

Zona coroidea	Datos caso (micras)
Coroides central	240,1+/-76,5
Coroides superior interno	241,7+/-75,6
Coroides superior externo	239,4+/-78,4
Coroides temporal interno	235,9+/-72,7
Coroides temporal externo	229,8+/-65,5
Coroides nasal interno	226,0+/-78,5
Coroides nasal externo	180,7+/-78,3
Coroides inferior interno	228,7+/-80,3
Coroides inferior externo	222,4+/-80,4

*Tabla 9. Espesor promedio de la coroides en las 9 zonas en ojos caso
Media, desviación típica (+/-)*

Seguidamente, se expresa la variable coroides del estudio respecto a los pacientes control en la siguiente tabla:

Zona coroidea	Datos control (micras)
Coroides central	225,6+/-91,0
Coroides superior interno	225,9+/-79,6
Coroides superior externo	228,7+/-75,3
Coroides temporal interno	218,7+/-75,2
Coroides temporal externo	202,3+/-66,7
Coroides nasal interno	205,3+/-89,7
Coroides nasal externo	163,4+/-77,3
Coroides inferior interno	217,4+/-87,1
Coroides inferior externo	210,1+/-69,7

*Tabla 10. Espesor promedio de la coroides en las 9 zonas en ojos control
Media, desviación típica (+/-)*

Respecto a las zonas vasculares de la retina, podemos visualizar en la tabla inferior la variable superficial vascular retiniana y la variable profunda vascular retiniana respecto a los pacientes control.

Zona vascular superficial retiniana	Datos control (micras)	Zona vascular profunda retiniana	Datos control (micras)
Superficial central	20,7+/-4,7	Profundo central	20,9+/-6,1
Superficial superior	49,0+/-3,3	Profundo superior	51,2+/-4,2
Superficial temporal	46,7+/-2,9	Profundo temporal	47,1+/-3,1
Superficial nasal	46,4+/-2,7	Profundo nasal	48,1+/-3,7
Superficial inferior	50,3+/-4,6	Profundo inferior	52,3 +/-4,8

*Tabla 11. Vascularización superficial y profunda promedio de las 5 zonas en ojos control
Media, desviación típica (+/-)*

Respecto a las zonas vasculares de la retina, podemos visualizar en la tabla inferior la variable superficial vascular retiniana y la variable profunda vascular retiniana respecto a los pacientes caso.

Zona vascular superficial retiniana	Datos caso (micras)	Zona vascular profunda retiniana	Datos caso (micras)
Superficial central	18,3+/-4,2	Profundo central	17,3+/-4,5
Superficial superior	44,9+/4,2	Profundo superior	48,0+/-4,3
Superficial temporal	47,2+/-4,5	Profundo temporal	49,8+/-4,0
Superficial nasal	45,4+/-3,9	Profundo nasal	48,4+/-3,9
Superficial inferior	48,2+/-4,6	Profundo inferior	52,3+/-4,8

Tabla 12. Vascularización superficial y profunda promedio de las 5 zonas en ojos caso Media, desviación típica (+/-)

6.2 COMPARACIONES ENTRE CASOS Y CONTROLES

Si el valor p es menor que 0,05, rechazamos la hipótesis nula de que no hay diferencia entre las medias y concluimos que sí existe una diferencia significativa. Si el valor p es mayor que 0,05, no podemos concluir que existe una diferencia significativa.

A continuación, se expresan las variables del estudio. En la primera tabla podemos comparar la diferencias de estas variables entre el grupo control y el grupo caso, se observa que en el grupo control hay un mayor número de hombres representando estos el 72.4% del estudio mientras que en el grupo con FR hay un mayor porcentaje de mujeres representando estas el 89.7%. Si observamos el p valor este es inferior a 0,05 por lo que existen diferencias significativas en cuanto al sexo entre grupo caso y control.

Si evaluamos la siguiente variable vemos que la edad promedio del grupo control es 60.9 con una desviación típica de 9.6 mientras que en el grupo caso es de 53.9 con una desviación típica de 53.9 esta diferencia de edad de entorno 7 años hace que el p valor sea 0,004 al ser menor de 0,05 no se cumple la hipótesis nula, por lo que en la variable edad existen diferencias significativas entre el grupo caso y el grupo control.

La siguiente variable es la AV medida en escala decimal siendo su valor medio de 0.97 con una desviación típica de 0.1 mientras que en el grupo caso es de 0.96 con una desviación típica de 0.09. Al ser la AV de ambos grupos muy similar se obtiene un p valor de 0,709 siendo mayor de 0,05 por lo que en este caso se cumple la hipótesis nula y la AV no será una variable que condicione el resultado del estudio (no existen diferencias significativas entre grupo caso y control).

La última variable es la refracción presentando un equivalente esférico de -0,54 y una desviación típica de 1.32 en el grupo control y de 0.26 y 0.74 respectivamente en este caso el p valor es 0,009 lo que indica que la refracción será una variable que podrá condicionar el resultado del estudio (no existen diferencias significativas entre grupo caso y control).

Característica	Datos control	Datos caso	P valor
Sexo			
Hombre	21 (72.4%)	3 (10.3%)	p< 0,001
Mujer	8(27,6%)	26(89.7%)	
Edad	60.9+/-9.6	53.9+/- 9.7	0,004
MAVC	0.97+/-0.1	0.96+/-0.09	0,709
Refracción	-0,54 +/-1,32	0,26 +/-0,74	0,009

Tabla 13. Comparación de ojos caso y ojos control en función de su edad, sexo, AV y refracción Media, desviación típica(+/-) y valor p(t student chi^2)

En la siguiente tabla 14 se observa el espesor de la coroides en sus 9 zonas tanto para el grupo sin FR como para el grupo con FR.

Al comparar las medidas del espesor de la coroides entre los individuos portadores de la enfermedad y los individuos control vemos que el valor medio del espesor coroides central es de 225,6 con una desviación típica de 91 en el grupo sin FR mientras que en el grupo con FR es de 240,1 con una desviación típica de 76,5. En este caso el p valor es superior a 0,05 siendo 0,522 por lo que no se rechaza la hipótesis nula y no hay una diferencia significativa del espesor coroides central entre ambos grupos.

Lo mismo ocurre con el resto de las mediciones, como puede observarse en la tabla 14: encontramos valores de p superiores a 0.05, por lo que la diferencia que hay entre ambos grupos no es significativa en ninguna de las mediciones del grosor coroides.

Zona	Datos control (micras)	Datos caso (micras)	P valor
Coroides central	225,6+/-91,00	240,1 +/-76,5	0,522
Coroides superior interno	225,9+/-79,6	241,7 +/-75,6	0,452
Coroides superior externo	228,7+/-75,3	239,4 +/-78,4	0,604
Coroides temporal interno	218,7+/-75,2	235,9 +/-72,7	0,390
Coroides temporal externo	202,3+/-66,7	229,8 +/-65,5	0,126
Coroides nasal interno	205+/-89,7	226,0 +/-78,5	0,363
Coroides nasal externo	163,4+/-77,3	180,7 +/-78,3	0,411
Coroides inferior interno	217,4+/-87,1	228,7 +/-80,3	0,616
Coroides inferior externo	210,1+/-69,7	222,4 +/-80,4	0,540

Tabla 14. Espesor promedio de la coroides en las 9 zonas en ojos caso y ojos control

Media, desviación típica (+/-) y valor p(t student chi²)

En la siguiente tabla 15 se observa el espesor del plexo vascular de la retina superficial en sus 5 zonas tanto para el grupo sin FR como para el grupo con FR.

Zona vascular retiniana	Datos control (micras)	Datos caso (micras)	P valor
Superficial central	20,7 +/- 4,7	18,3 +/-4,2	0,068
Superficial superior	49,0 +/-3,3	44,9 +/-4,2	<0,001
Superficial temporal	46,7 +/-2,9	47,2 +/-4,5	0,625
Superficial nasal	46,4 +/-2,7	45,4 +/-3,9	0,243
Superficial inferior	50,3 +/-4,6	48,2 +/-4,6	0,057

Tabla 15. Espesor promedio de la retina vascular superficial en las 5 zonas en ojos caso y ojos control
Media, desviación típica (+/-) y valor p(t student chi²)

Al comparar la zona superior su promedio es de 49 con una desviación típica de 3,3 grupo control y respectivamente de 44,9 y 4,2 en el grupo caso como p es inferior a 0,05 siendo <0,001 se rechaza la hipótesis nula por lo que hay una diferencia significativa entre ambos grupos en esta zona. En el resto de las zonas, como puede observarse en la tabla, al comparar las medias y desviaciones típicas,

encontramos una p mayor de 0.05, por lo que no hay diferencias significativas de esta zonas entre ambos grupos.

En la siguiente tabla 16 se observa el espesor del plexo vascular de la retina profunda en sus 5 zonas tanto para el grupo control como para el grupo caso.

Zona vascular retiniana	Datos control (micras)	Datos caso (micras)	P valor
Profundo central	20,9 +/-6,1	17,3 +/-4,5	0,026
Profundo superior	51,2 +/-4,2	48,0 +/-4,3	0,006
Profundo temporal	47,1 +/-3,1	49,8 +/-4,0	0,006
Profundo nasal	48,1 +/-3,7	48,4 +/-3,9	0,820
Profundo inferior	51,3 +/-4,1	52,3 +/-4,8	0,411

Tabla 16. Espesor promedio del retina vascular profunda en las 5 zonas en ojos control y ojos caso

Media, desviación típica (+/-) y valor p(t student chi^2)

Por último, se compararon las medidas de los plexos vasculares profundos de la retina entre ambos grupos, las cuales encontramos en la tabla 16. Al comparar la zona central su promedio es de 20,9 con una desviación típica de 6,1 en el grupo control y respectivamente 17,3 y 4,5 con el grupo caso, como P es inferior a 0,05 siendo 0,026 se rechaza la hipótesis nula, hay una diferencia significativa entre ambos grupos en esta zona. Lo mismo ocurre al comparar la zona superior su promedio es de 51,2 con una desviación típica de 4,2 grupo control y respectivamente de 48,00 y 4,3 en el grupo caso, como p es inferior a 0,05 siendo 0,006 se rechaza la hipótesis nula, hay una diferencia significativa entre ambos grupos en esta zona. Y lo mismo En la zona temporal es de 47,1 y 3,1 en el grupo control y de 49,8 y 4 en el grupo caso respectivamente, el p valor es de 0,006 siendo inferior a 0,05 por lo que hay diferencia significativa de esta zona entre ambos grupos. Sin embargo, en el resto de las mediciones se puede observar que los valores de p son mayores a 0.05 y no podemos afirmar que estas diferencias sean significativas entre grupos.

La siguiente tabla contiene únicamente las zonas en las que la hipótesis nula se rechaza.

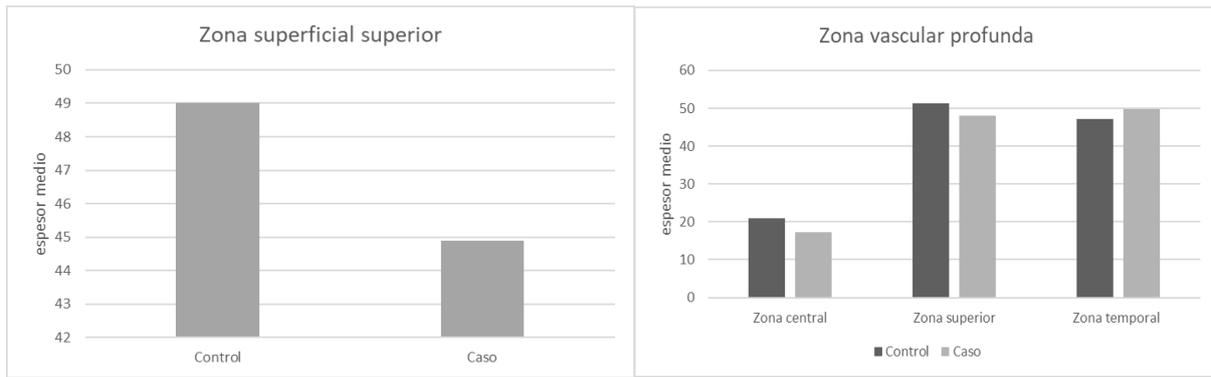
Vascularización retiniana	Datos control (micras)	Datos caso (micras)	P valor
Superficial superior	49,0 +/-3,3	44,9 +/-4,2	<0.001
Profundo central	20,9 +/-6,1	17,3 +/-4,5	0,026
Profundo superior	51,2 +/-4,2	48,0 +/-4,3	0,006
Profundo temporal	47,1 +/-3,1	49,8 +/-4,0	0,006

Tabla 17. Zonas vasculares superficiales y profundas de la retina que no cumplen la hipótesis nula

Media, desviación típica(+/-) y valor p(t student chi^2)

En la primera gráfica observamos visualmente como la zona superficial superior no cumple la hipótesis nula y como ya hemos mencionado anteriormente los pacientes del grupo control presentar un valor significativamente mayor que los del grupo caso.

En la segunda gráfica observamos como la zona profunda central, la zona superior y la zona temporal no cumplen la hipótesis nula y como ya hemos mencionado anteriormente los pacientes del grupo control presentar un valor significativamente mayor que los del grupo caso.



Grafica1. Diferencia de espesor vascular superficial retiniano entre los controles y casos

Grafica2. Diferencia de espesor vascular profundo retiniano entre los controles y casos

7.DISCUSIÓN

Hay pocos estudios publicados en la bibliografía que relacionen alteraciones en la coroides o vasculares de la retina consecuencia de las alteraciones vasculares provocadas por el síndrome de Raynaud ya sea primario o secundario.

En la primera parte de este trabajo se analizaron las nueve zonas de la coroides con la finalidad de compararla con la coroides de pacientes sanos, pero no se observaron evidencias significativas en ninguna zona entre el grupo caso y el grupo control. En el artículo *M Ranjbar y cols*, se valoraron pacientes con esclerosis sistémica manifiesta (SSc) mediante OCTA se analizaron los espesores subfoveales de la coroides y las tres subcapas coroides y se usaron también sujetos sanos de la misma edad y género como controles, en este caso se observó un adelgazamiento de la coroides aunque en la coriocapilar no era significativo (14), este adelgazamiento podríamos pensar en primera instancia que no ocurre en nuestro caso debido a que el tamaño de nuestra muestra poblacional es pequeña, y también en nuestro caso valoramos los cambios que se producen en el espesor corioideo en pacientes con síndrome de Raynaud primario, sin patología secundaria acompañante. Es en el caso de pacientes con síndrome de Raynaud secundario diagnosticado asociado a otra patología concomitante donde el vasoespasmo es más sostenido, duradero y repetitivo por lo que podría dar lugar a una mayor alteración y atrofia de la coroides. Además, el síndrome de Raynaud asociado a SSC puede provocar el cese del flujo sanguíneo a la periferia dando lugar a una lesión en las células endoteliales, en consecuencia, se puede producir una disfunción endotelial lo que agravaría la vasoconstricción.

Otros estudios como el de *Felix Romel y cols*. también muestran el adelgazamiento de la coroides en pacientes con esclerosis sistémica la cual se relaciona en la mayoría de los casos en pacientes con síndrome de Raynaud secundario. Este adelgazamiento tiene lugar en las capas coroides de Sattler y de Haller, el cual solo se produce en el caso de que los sujetos presenten la enfermedad desde una duración mayor a 5 años. En nuestro estudio las medidas de las diferentes zonas de la coroides estuvieron dentro de la normalidad y no se rechazara la hipótesis nula ya que a la hora de seleccionar el grupo caso, los pacientes han sido introducidos al estudio con el diagnóstico del síndrome de Raynaud, sin tener en cuenta si posteriormente desarrollaron síndrome primario o secundario (15). Además, en este artículo se menciona que, en sujetos portadores del síndrome de Raynaud secundario asociado a esclerosis sistémica, con la enfermedad diagnosticada desde una duración menor a 5 años puede

presentar alteración vascular a nivel retiniano o a nivel coroideo pero no suelen aparecer alteraciones simultaneas en ambas estructuras hasta que la enfermedad esta avanzada (15).

También se realizó un estudio *F.Ingegnoli y cols.* cuya finalidad era valorar la coroides en pacientes con síndrome de Raynaud primario, secundario con sospecha de SSC y secundario con SSC. En el primer caso había un adelgazamiento del espesor coroideo en la zona nasal y temporal externa, en el segundo en la nasal interna y externa, mientras que en la tercera todas las zonas se veían afectadas lo que apoyaría que en el caso del síndrome de Raynaud secundario asociado a SSC el adelgazamiento coroideo es mayor (16). Estos resultados difieren de nuestro estudio en el cual no se observaba ningún cambio entre el grupo control y el grupo caso con respecto a la coroides. La causa de esta discrepancia puede deberse a que la muestra que se utilizó era de 60 ojos siendo algo más del doble de sujetos utilizados que en nuestro estudio. Además, en este artículo se compararon tres grupos de pacientes todos portadores de la enfermedad en función de su clasificación mientras que en nuestro estudio los pacientes con síndrome de Raynaud se comparan con un grupo control de pacientes sanos y no se tiene en cuenta si el síndrome de Raynaud en el grupo caso es de tipo 1 o de tipo 2.

Si comparamos el estudio de *Luisa Pierro y cols.* con el estudio de *F.Ingegnoli y cols.* cuyos estudios se plantean el mismo objetivo: evaluar el espesor coroideo mediante OCT del síndrome de Raynaud primario y secundario vemos que se cumplen las mismas hipótesis en pacientes con síndrome de Raynaud primario se afecta la zona nasal y temporal externa, en los pacientes con síndrome de Raynaud secundario la región nasal interna y externa, mientras que en los de esclerosis sistémica se afectan todas las zonas. La diferencia respecto al estudio de *Luisa Pierro y cols* es que los compara además de entre ellos con un grupo control de pacientes sanos, la muestra es de 27 sujetos sanos y 27 sujetos control muy similar a nuestro estudio. Sin embargo, en nuestro estudio no hay diferencias entre ambos grupos clínicamente significativa y podría deberse a la edad. (16, 17). A partir de los 50 años se produce un adelgazamiento del grosor coroideo que puede enmascarar los resultados, y en nuestro estudio hay una diferencia significativa en la edad entre ambos grupos, siendo el grupo control de mayor edad.

En la segunda parte de nuestro trabajo se analizaron 5 zonas de la retina (C, T, S, N, I) tanto de la vascularización superficial como la vascularización profunda con la finalidad de demostrar un cambio de esta en pacientes con el síndrome de Raynaud primario o secundario consecuencia de los vasoespasmos vasculares. En nuestro estudio se vio disminuida la vascularización del plexo vascular superficial en el cuadrante superior siendo el valor de $p < 0.001$ y en el plexo vascular profundo en el cuadrante central, superior y temporal siendo el P valor 0.026, 0.006 y 0.006 respectivamente. Esta disminución también puede observarse en el artículo de *Felix Romel y cols.*, aunque en este articulo no hace referencia a las diferentes zonas del plexo vascular retiniano si analiza de forma general el plexo vascular retiniano superficial y el plexo vascular retiniano profundo obteniéndose un p valor de 0.009 y 0.002 respectivamente siendo clínicamente significativa tanto en la perfusión retiniana superficial, como en la perfusión retiniana profunda. (15).

Según el artículo de *Elisa Vilade'sse y cols.* se produce un adelgazamiento tanto de las capas de la coroides como las capas de la retina consecuencia del envejecimiento natural. En muchas de las enfermedades oculares este adelgazamiento ocurre a partir de los 40 años de edad. Además, este adelgazamiento es considerablemente más notable a partir de los 50 años de edad (18), esto puede influir en cierta medida en nuestro estudio ya que la media de edad en nuestros pacientes caso es de

53,9 con una desviación de 9.7 y en nuestros pacientes control de 60 con una desviación de 9.6, con un p valor de 0.004 por lo que sí que hay diferencias significativas en nuestro estudio en función de la diferencia de edad entre el grupo control y grupo caso.

En otro estudio, se ha conseguido demostrar que la respuesta vasoespástica provocada con un estímulo frío puede afectar a estructuras oculares en el estudio de *Tugba Kurumoglu Incekalan y cols*. Este consistió en estudiar los cambios de los vasos retinianos y coroideos en niños con síndrome de Raynaud primario y secundario durante y después de meter una mano en agua helada durante 10 minutos. En el grupo de pacientes sanos no se observó ningún cambio significativo mientras que en el grupo de pacientes con síndrome de Raynaud primario se observaron valores significativos en el plexo capilar superficial y la coroides, pero al pasar 10 minutos estos valores volvían a la normalidad mientras que en el caso del grupo con síndrome de Raynaud secundario al pasar 10 minutos estas medidas no volvían a la normalidad siendo clínicamente significativas (19). Este estudio consigue demostrar que ante situaciones de frío, se produce en pacientes con esta enfermedad una respuesta vasoespástica que puede afectar a estructuras oculares además de que el vasoespasmo arterial es más pronunciado en pacientes con síndrome de Raynaud secundario. En el caso de nuestro estudio no hemos hecho distinción entre pacientes con síndrome de Raynaud primario y secundario por lo que sería necesario hacer otro estudio con más tiempo de evolución, para poder distinguir cuantos de nuestros pacientes desarrollaron un síndrome de Raynaud secundario y cuantos solo fue primario.

8.LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Sería necesario por lo tanto realizar un estudio con una muestra de población mayor, con pacientes caso y control con una edad similar ($P<0.05$). Además, sería importante haber diagnosticado la enfermedad desde al menos 5 años antes ya que en estadíos iniciales no sabemos que pacientes van a desarrollar un síndrome primario o secundario y parece ser que, tras el estudio de la bibliografía, es más frecuente encontrar alteraciones vasculares a nivel ocular en pacientes con enfermedad secundaria asociada. Creemos que es necesario una mayor investigación para saber en qué medida y amplitud afecta el síndrome de Raynaud al globo ocular, ya que en los casos registrados con afectación ocular no está claro que el síndrome de Raynaud sea la causa principal.

9.CONCLUSIONES

No se encontraron diferencias significativas en el grosor de la coroides entre casos y controles medidos por SS-OCT, pero si se aprecian diferencias significativas en algunas zonas de los plexos vasculares retinianos, encontrando disminución del grosor en la zona superior del plexo vascular superficial y en las zonas central, superior y temporal del plexo vascular profundo medidos por SS-OCTA.

10.BIBLIOGRAFÍA

1. Prete M, Fatone MC, Favoino E, Perosa F. Raynaud's phenomenon: From molecular pathogenesis to therapy. *Autoimmun Rev*. 1 de junio de 2014;13(6):655-67.
2. Temprano KK. A Review of Raynaud's Disease. *Mo Med [Internet]*. 1 de marzo de 2016 [citado 9 de marzo de 2023];113(2):123. Disponible en: </pmc/articles/PMC6139949/>
3. Raynaud's Syndrome: a neglected disease - PubMed [Internet]. [citado 9 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25673314/>

4. Chojnowski MM, Felis-Giemza A, Olesińska. Capillaroscopy – a role in modern rheumatology. *Reumatologia* [Internet]. 2016 [citado 1 de junio de 2023];54(2):67. Disponible en: [/pmc/articles/PMC4918046/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3418046/)
5. Nickla DL, Wallman J. The multifunctional choroid. *Prog Retin Eye Res*. 1 de marzo de 2010;29(2):144-68.
6. Joyce C, Le PH, Sadiq NM. Histology, Retina. *StatPearls* [Internet]. 8 de agosto de 2022 [citado 1 de junio de 2023]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546692/>
7. Nguyen KH, Patel BC, Tadi P. Anatomy, Head and Neck: Eye Retina. *StatPearls* [Internet]. 8 de agosto de 2022 [citado 8 de abril de 2023]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542332/>
8. Kashani AH, Chen CL, Gahm JK, Zheng F, Richter GM, Rosenfeld PJ, et al. Optical Coherence Tomography Angiography: A Comprehensive Review of Current Methods and Clinical Applications. *Prog Retin Eye Res* [Internet]. 1 de septiembre de 2017 [citado 8 de abril de 2023];60:66. Disponible en: [/pmc/articles/PMC5600872/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35600872/)
9. Aumann S, Donner S, Fischer J, Müller F. Optical Coherence Tomography (OCT): Principle and Technical Realization. *High Resolution Imaging in Microscopy and Ophthalmology* [Internet]. 14 de agosto de 2019 [citado 8 de abril de 2023];59-85. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554044/>
10. Lavinsky F, Lavinsky D. Novel perspectives on swept-source optical coherence tomography. *Int J Retina Vitreous* [Internet]. 12 de diciembre de 2016 [citado 1 de junio de 2023];2(1):25. Disponible en: [/pmc/articles/PMC5088466/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35088466/)
11. Munk MR, Giannakaki-Zimmermann H, Berger L, Huf W, Ebnetter A, Wolf S, et al. OCT-angiography: A qualitative and quantitative comparison of 4 OCT-A devices. *PLoS One* [Internet]. 1 de mayo de 2017 [citado 8 de abril de 2023];12(5):e0177059. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0177059>
12. Editorial Board. *Prog Retin Eye Res*. noviembre de 2021;85:101025.
13. Kashani AH, Chen CL, Gahm JK, Zheng F, Richter GM, Rosenfeld PJ, et al. Optical Coherence Tomography Angiography: A Comprehensive Review of Current Methods and Clinical Applications. *Prog Retin Eye Res* [Internet]. 1 de septiembre de 2017 [citado 8 de abril de 2023];60:66. Disponible en: [/pmc/articles/PMC5600872/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35600872/)
14. Ranjbar M, Rothe M, Klapa S, Lange T, Prasuhn M, Grisanti S, et al. Evaluation of choroidal substructure perfusion in patients affected by systemic sclerosis: an optical coherence tomography angiography study. *Scand J Rheumatol*. 3 de marzo de 2020;49(2):141-5.
15. Rommel F, Prangel D, Prasuhn M, Grisanti S, Ranjbar M. Correlation of retinal and choroidal microvascular impairment in systemic sclerosis. *Orphanet J Rare Dis*. 1 de diciembre de 2021;16(1).
16. Ingegnoli F, Gualtierotti R, Pierro L, Del Turco C, Miserocchi E, Schioppo T, et al. Choroidal impairment and macular thinning in patients with systemic sclerosis: The acute study. *Microvasc Res*. 1 de enero de 2015;97:31-6.
17. Spectral Domain OCT Choroidal and Macular Thickness Evaluation in Primary and Secondary Raynaud's Phenomenon.
18. Viladés E, Palomar AP Del, Cegoñino J, Obis J, Satue M, Orduna E, et al. Physiological changes in retinal layers thicknesses measured with swept source optical coherence tomography. *PLoS One*. 1 de octubre de 2020;15(10 October).
19. İncekalan TK, Ekinci RMK, Naz Şimdivar GH, Celik Ü. Cold-induced Vascular Changes in the Macula, Optic Disc and Choroid in Children with Raynaud's Phenomena. *Ocul Immunol Inflamm*. 2023;31(2):277-85

20. Blakeslee Dunphy E. OCULAR MANIFESTATIONS OF RAYNAUD'S DISEASE *.