

**Universitat de Lleida**

GRAU NUTRICIÓ-FISIOTERÀPIA

**TRABAJO DE FINAL DE GRADO, REVISIÓN.  
FIBROMIALGIA, NUTRICIÓN Y LA POSIBLE  
IMPLICACIÓN DE LA MICROBIOTA INTESTINAL.**

*Por: Eloy Sempere García.*

**Facultat de Medicina**

*Grau en fisioteràpia-Nutrició*

Trabajo presentado a: José Carlos Serrano Casasola

*TFG Nutrició*

*2020/2021*

*14/06/2021*

1. ÍNDICE	
RESUMEN.....	4
ABSTRACT.....	5
MARCO TEÓRICO.....	6
FIBROMIALGIA.....	7
Diagnóstico de fibromialgia.....	7
Epidemiología.....	10
Síntomas.....	11
Fisiopatología del dolor e hipersensibilidad en fibromialgia.....	11
MICROBIOTA INTESTINAL.....	13
Análisis de la microbiota intestinal.....	13
Composición de la microbiota intestinal.....	13
Eubiosis y disbiosis.....	15
Metabolitos de la microbiota.....	16
JUSTIFICACIÓN.....	17
OBJETIVOS.....	19
METODOLOGÍA.....	20
BÚSQUEDAS.....	20
Tratamientos nutricionales en pacientes con fibromialgia y su repercusión sobre SNC.....	20
Tratamientos nutricionales en pacientes con fibromialgia y su repercusión sobre la Inflamación crónica de bajo grado.....	22
Tratamientos nutricionales en pacientes con fibromialgia.....	23
RESULTADOS.....	25
REVISIÓN DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS CON ABORDAJES NUTRICIONALES.....	25
MICROBIOTA EN PACIENTES CON FIBROMIALGIA.....	29
PATRÓN DIETÉTICO EN PACIENTES CON FIBROMIALGIA.....	31
Patrón alimentario en pacientes con fibromialgia.....	31

Consumo de grupos de alimentos y calorías.....	32
DISCUSIÓN.....	33
HIPÓTESIS 1. EFECTO DE LA MICROBIOTA SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.....	33
Posibles abordajes nutricionales.....	35
HIPOTESIS 2. EFECTO DE LA MICROBIOTA SOBRE EL SISTEMA INMUNITARIO Y LA INFLAMACIÓN.....	35
Posibles abordajes nutricionales.....	37
RESUMEN.....	39
BIBLIOGRAFÍA.....	40

## 2. RESUMEN

La fibromialgia es una patología multifactorial en la que su origen es desconocido. Durante los últimos años se han realizado análisis de la microbiota en pacientes diagnosticados de síndrome de fibromialgia. Observando como los pacientes con fibromialgia tienen diferencia en la población de la microbiota intestinal respecto a pacientes sanos. En esta revisión realizada con 7 ensayos clínicos, aleatorizados, en humanos, observamos como algunos abordajes nutricionales, como la suplementación con vitamina D, o CoQ10 o abordajes dietéticos como el uso de cereales integrales en lugar de trigo, mejora la percepción de dolor de personas con fibromialgia. Aunque hasta la fecha dos estudios indican diferencia en la microbiota intestinal en pacientes con fibromialgia, respecto a pacientes no diagnosticados de fibromialgia, no existe evidencia que determine, como puede modificarse la microbiota a través de intervenciones nutricionales, con el fin de mejorar la sintomatología o brote del dolor. Finalmente planteamos dos hipótesis de como la nutrición y la microbiota pueden afectar a este síndrome y cuáles pueden ser algunas de las vías de actuación en futuros ensayos.

### 3. ABSTRACT

Fibromyalgia is a multifactorial pathology whose origin is unknown. During the last years, analyses of the microbiota in patients diagnosed with fibromyalgia syndrome have been carried out. Observing how patients with fibromyalgia have a difference in the population of the intestinal microbiota with respect to healthy patients. In this review conducted with 7 randomized clinical trials in humans, we observed how some nutritional approaches, such as supplementation with vitamin D, or CoQ10 or dietary approaches such as the use of whole grains instead of wheat, improve the perception of pain in people with fibromyalgia. Although to date two studies indicate a difference in the intestinal microbiota in patients with fibromyalgia, with respect to patients not diagnosed with fibromyalgia, there is no evidence to determine how the microbiota can be modified through nutritional interventions in order to improve the symptomatology or outbreak of pain. Finally, we propose two hypotheses on how nutrition and microbiota may affect this syndrome and what may be some of the avenues of action in future trials.

## 4. MARCO TEÓRICO

### 4.1. FIBROMIALGIA

La fibromialgia o síndrome de fibromialgia es un trastorno que forma parte de un espectro de síndromes que carecen de clasificación precisa. No se asocia la fibromialgia con algún traumatismo físico, (no hay evidencia que un traumatismo físico cause, se desarrolle o aumente la fibromialgia). Es considerado parte de la visión global de síndromes de disfunción somática, sin una explicación médica o que son parte de un trastorno de somatización. Se ha considerado desde una enfermedad autoinmune hasta una patología infecciosa, desde su nomenclatura en 1990 por la Asociación Americana de Reumatología (ARA)<sup>(1-4)</sup>.

Fue descrita por primera vez en los años 70, con el fin de definir el dolor muscular sin inflamación, sin daño aparente, con dolor generalizado y un número mínimo de puntos sensibles, '*tender points*' (puntos dolorosos al realizar una presión), diferenciados de los '*trigger points*' (puntos gatillo, se trata de un punto irritable, dentro de una banda muscular tensa)<sup>(5)</sup>.

Actualmente este síndrome se encuentra clasificado según la CIE-10 como M79.7, dentro del apartado 'otros trastornos del tejido blando y los no especificados, no clasificados en otro lugar'; Fibromialgia. A partir del 1 de enero de 2022, se verá modificada a la categoría M40 dentro de la CIF-11, como patología de dolor crónico generalizado.

Los pacientes con fibromialgia tienen entre otros problemas somáticos, mialgias, fatigas, disfunción del sueño, alteraciones de la microbiota intestinal, intestino irritable, rigidez muscular por las mañanas, depresión, ansiedad, migraña, síndrome de zika, fenómeno de Raynaud y otros trastornos mentales. Puede ir acompañada de otras patologías o disfunciones como artritis reumatoide, lupus eritematoso o síndrome de Sjogren. Cabe la duda de si el origen de estos síntomas es común o diferenciado. Otras comorbilidades asociadas, son, el trastorno temporomandibular, la cistitis intersticial, la prostatitis crónica y la vulvodinia. La repercusión y afectación en la persona es variable, independientemente de cada paciente y su situación patológica<sup>(1-4)</sup>.

Se conoce que en la fibromialgia hay un estado inflamatorio inmunitario crónico, con alteraciones y niveles altos de metabolitos inflamatorios, como la IL-6, IL1BETA, TNF-beta (factor de necrosis tumoral beta), IFN $\gamma$ , CGRP (péptido relacionado con el gen de la calcitonina), histamina o neuropéptido sustancia P, junto a una hiperactivación de los linfocitos

TH1, que estimulan directa o indirectamente las neuronas nociceptivas del tálamo a través de las células de glía y mastocitos<sup>(9-12)</sup>.

Se ha comprobado como estos pacientes diagnosticados, tienen una alteración en el eje hipotálamo, hipófisis y los órganos diana, como las glándulas adrenales, la tiroides y las gónadas<sup>(1,4,9)</sup>.

#### 4.1.1. Diagnóstico de fibromialgia.

No se conoce un consenso concreto de diagnóstico para este síndrome, ya que no hay pruebas de biomarcadores, escalas o pruebas complementarias para diagnosticar el síndrome de fibromialgia. Por lo tanto, la base del diagnóstico es la historia clínica, junto a la evaluación física y pruebas complementarias.

Se utiliza un criterio basado tanto en los síntomas referidos por los pacientes como los hallados en la valoración física. De una manera específica debe haber un dolor generalizado (en ambos lados del cuerpo, por encima y por debajo de la cintura y debe incluir dolor axial), presente por al menos 3 meses.

Se utilizan las siguientes escalas junto a otros criterios clínicos, para diagnosticar síndrome de fibromialgia.

-*Widespread Pain Index*, en esta escala el paciente debe indicar en un gráfico corporal de 19 áreas, dónde ha tenido dolor en la última semana, un valor mayor o igual a 7 zonas, indica que el diagnóstico sería positivo. Esta escala nos sirve para determinar los ‘*tender point*’ o zonas donde la paciente siente dolor.

-*Symptom Severity Score*, esta escala se divide en dos partes. En la primera debemos indicar la afectación de tres variables, fatiga, sueño no reparador y síntomas cognitivos. Esta puntuación, se valora de 0 a 3 en cada apartado, siendo 0 el mínimo síntoma patológico (‘No ha sido un problema’) y tres el mayor (‘Grave, posteriormente he tenido problemas grandes’). Se extrae la puntuación de cada apartado y se suman consiguiendo unos valores finales en la primera parte de 0 a 9 en la escala global.

La segunda parte del ‘*Symptom Severity Score*’, mide el grado de los síntomas somáticos. El paciente debe indicar los síntomas sufridos recientemente. De 1 a 10, la puntuación es 1, de 11 a 24 la puntuación es 2 y 25 o más la puntuación es 3. La segunda parte del ‘*Symptom Severity Score*’ se suma al resultado del primer apartado<sup>(5,10)</sup>.

Desde el año 2010 se diagnostica síndrome de fibromialgia si el paciente reúne las siguientes 3 condiciones:

1º La WPI es mayor o igual a 7 y la SS-Score es mayor o igual a 5. O si la WPI está entre 3 y 6 y la SS-Score es mayor o igual a 9.

2º Cuando los síntomas sean presentados con la misma intensidad al menos 3 meses.

3º El paciente no sufre otra patología a la que se pueda asociar el dolor.

Se han desarrollado también diagnóstico a través de la inteligencia artificial, mediante el cual un ordenador analiza la actividad de las diferentes zonas cerebrales, durante la exposición de los pacientes a estímulos. Los pacientes con fibromialgia tienen una mayor activación de las zonas cerebrales relacionadas con el dolor, en comparación a personas que no son diagnosticadas con fibromialgia, ante el mismo estímulo, dando respuesta de alodinia o hiperalgesia <sup>(8,14)</sup>.

<p>1. Fatiga</p> <p><input type="checkbox"/> 0: No ha sido un problema</p> <p><input type="checkbox"/> 1: Leve, ocasional</p> <p><input type="checkbox"/> 2: Moderada, presente casi siempre</p> <p><input type="checkbox"/> 3: Grave, persistente, he tenido grandes problemas</p>	<p><input type="checkbox"/> Dolor muscular</p> <p><input type="checkbox"/> Colon irritable</p> <p><input type="checkbox"/> Fatiga/agotamiento</p> <p><input type="checkbox"/> Problema de comprensión o memoria</p> <p><input type="checkbox"/> Debilidad muscular</p> <p><input type="checkbox"/> Dolor de cabeza</p> <p><input type="checkbox"/> Calambres en el abdomen</p> <p><input type="checkbox"/> Entumecimiento/hormigueos</p> <p><input type="checkbox"/> Mareos</p> <p><input type="checkbox"/> Insomnio</p> <p><input type="checkbox"/> Depresión</p> <p><input type="checkbox"/> Estreñimiento</p> <p><input type="checkbox"/> Dolor en la parte alta del abdomen</p> <p><input type="checkbox"/> Náuseas</p> <p><input type="checkbox"/> Dolor torácico</p>	<p><input type="checkbox"/> Sonidos al respirar (sibilancias)</p> <p><input type="checkbox"/> Fenómeno de Raynaud</p> <p><input type="checkbox"/> Urticaria</p> <p><input type="checkbox"/> Zumbidos de oídos</p> <p><input type="checkbox"/> Vómitos</p> <p><input type="checkbox"/> Acidez de estómago</p> <p><input type="checkbox"/> Aftas o úlceras orales</p> <p><input type="checkbox"/> Pérdida o cambios de gusto</p> <p><input type="checkbox"/> Convulsiones</p> <p><input type="checkbox"/> Ojo seco</p> <p><input type="checkbox"/> Respiración entrecortada</p> <p><input type="checkbox"/> Erupciones/ Rash</p> <p><input type="checkbox"/> Intolerancia al sol</p> <p><input type="checkbox"/> Trastornos auditivos</p>
<p>2. Sueño no reparador</p> <p><input type="checkbox"/> 0: No ha sido un problema</p> <p><input type="checkbox"/> 1: Leve, ocasional</p> <p><input type="checkbox"/> 2: Moderada, presente casi siempre</p>		



<input type="checkbox"/> 3: Grave, persistente, he tenido grandes problemas  3. Trastornos cognitivos <input type="checkbox"/> 0: No ha sido un problema <input type="checkbox"/> 1: Leve, ocasional <input type="checkbox"/> 2: Moderada, presente casi siempre <input type="checkbox"/> 3: Grave, persistente, he tenido grandes problemas  SS parte 1: sumar el valor en todos los ítems. Oscila entre 0 y 9	<input type="checkbox"/> Ansiedad <input type="checkbox"/> Visión borrosa <input type="checkbox"/> Diarrea <input type="checkbox"/> Boca seca <input type="checkbox"/> Picores  SS parte 2: Anote el número de síntomas marcados.	<input type="checkbox"/> Hematomas frecuentes <input type="checkbox"/> Caída del cabello <input type="checkbox"/> Micción frecuente <input type="checkbox"/> Micción dolorosa <input type="checkbox"/> Espasmos vesiculares  Sin síntomas: puntuación: 0 Entre 1 y 10: puntuación: 1 Entre 11 y 24: puntuación: 2 25 o más: puntuación: 3
---	---	--

*Tabla 1 Índice de Gravedad de Síntomas (Symptom Severity Score) Modificado de M. Velasco (2019) <sup>(1)</sup>.*

<input type="checkbox"/> Cintura escapular izquierda <input type="checkbox"/> Cintura escapular derecha <input type="checkbox"/> Brazo superior izquierdo <input type="checkbox"/> Brazo superior derecho	<input type="checkbox"/> Nalga derecha <input type="checkbox"/> Nalga izquierda <input type="checkbox"/> Pierna superior derecha <input type="checkbox"/> Pierna superior izquierda <input type="checkbox"/> Pierna inferior derecha <input type="checkbox"/> Pierna inferior derecha	<input type="checkbox"/> Mandíbula derecha <input type="checkbox"/> Mandíbula izquierda <input type="checkbox"/> Tórax <input type="checkbox"/> Abdomen <input type="checkbox"/> Cuello <input type="checkbox"/> Espalda superior <input type="checkbox"/> Espalda inferior
--	--	---

Brazo inferior

izquierdo

Brazo inferior

derecho

Indicación para el paciente: Ponga una cruz sobre cada área en la que ha sentido dolor durante la semana pasada, teniendo en cuenta que no debe incluir otras patologías.

*Tabla 2 Índice de dolor generalizado (Widespread Pain Index (WPI)). Modificado de M. Velasco (2019) <sup>(1)</sup>.*

#### 4.1.2. Epidemiología.

La prevalencia de esta patología va a depender del diagnóstico que se realice en cada área geográfica, llegando hasta un 8.8% de incidencia en la población de algunos países como Turquía. Se estima que mundialmente haya incidencia de 2% al 4% de la población mundial que padezca el síndrome de fibromialgia. Siendo mayor en mujeres (3.4%) que en hombres (0.5%). Por lo tanto, es difícil concluir que cantidad exacta de personas pueden estar afectadas al no haber un diagnóstico preciso. Los rangos de edad donde se detectan más prevalencia, es a partir de los 60 años.

Por otro lado, según algunos autores esta patología se considera sobre diagnosticada. Esto puede desviar el diagnóstico real de la patología.

Se considera que la falta de asociación médica de la fibromialgia con los hombres puede ser una de las causas que haya menos diagnóstico en este género. Por otro lado, las condiciones sociales y educativos han desarrollado un patrón, que se asocia con factores de riesgo. Además, una de las hipótesis que se plantea a la hora de saber porque es mayor en mujeres que en hombres, se trata de la disposición en mujeres del esteroide 17beta-Estradiol, el cual suprime los Inhibidores GABAérgicos, permitiendo una mayor adhesión del glutamato a los receptores nociceptivos.

Este síndrome supone un problema social, ya que puede ser incapacitante por los signos y síntomas que suponen a los pacientes. Teniendo una repercusión social a nivel sanitario, económico y laboral. Los pacientes con fibromialgia no siempre están incapacitados para trabajar, pero debido a brotes o situaciones de dolor persistente pueden necesitar la baja o la incapacidad laborales.

En cuanto al gasto económico, se estima un gasto de unos 9.575 dólares en EEUU y en España se estima que el coste sea de unos 7.813 euros por paciente al año en el 2006. En el 2009 se hizo un estudio en España estimando el gasto directo (tratamientos médicos o farmacológicos) e indirectos (bajas laborales) y los gastos rondaban los 9.982 euros, con un porcentaje de gasto del 32.5% (3.245 euros) en gastos directos y un 67.5% (6.736 euros) en gastos indirectos. En otros países como Alemania, Francia o EEUU, se estima que el gasto indirecto pueda ser mayor que el directo. Estimando que la población afectada en España es de 1.117.368 personas en el año 2009, supuso un gasto de 11.153 millones de euros. En el año 2016 se cree que esa cifra aumentado llegando a los 12.993 millones de euros en España. Como ejemplo, en la Comunidad Valenciana, un territorio con menos de 5 millones de habitantes, se calcula que el gasto anual sea de 2.132 millones de euros. En otro estudio en Francia, se estima que el gasto vaya de los 5.000 a los 10.000 euros <sup>(12,13)</sup>.

#### 4.1.3. Síntomas.

Los principales síntomas, aparte del dolor severo, son el sueño no reparador, rigidez muscular por las mañanas y fatiga. A pesar de que los pacientes como dolor disperso, dibujan áreas similares en un dibujo corporal, utilizado para pacientes con patologías reumatológicas, no siempre coinciden las zonas dolorosas.

#### 4.1.4. Fisiopatología del dolor e hipersensibilidad en fibromialgia.

Los pacientes con fibromialgia definen el dolor como punzante y de intensidad variable, además los pacientes pueden sentir hipersensibilidad y alodinia en algunas zonas corporales. La neurobiología de la patología, nos indica una alteración central de las estructuras que expresan la sensación o percepción del dolor.

En cuanto a los cambios observable en el sistema nervioso central, se ha comprobado, como existe un déficit en la materia gris en los pacientes diagnosticados de fibromialgia. Estos pacientes tienen una mayor activación de las zonas cerebrales relacionadas con el dolor, en comparación a personas que no son diagnosticadas con fibromialgia, ante el mismo estímulo, dando respuesta de alodinia o hiperalgesia. También se ve la falta de interacción de zonas inhibitorias del dolor descendente <sup>(4,6)</sup>. Las zonas del SNC afectadas serían, con hipoactividad la ínsula posterior y corteza somatosensorial primaria, y con hiperactivación, la ínsula anterior y la amígdala. Se ha comprobado como aumenta *N*-antagonistas del receptor de glutamato de -

metil-D-aspartato (NMDA), lo que sugiere que la actividad glutamatérgica aumentada respecto a la actividad Gabaminérgica, junto con un déficit de excitabilidad cortical de las vías serotoninérgica y dopaminérgica que deriva en una mayor señalización de las vías neurales asociadas al dolor <sup>(4,9,12-16)</sup>.

Además de cambios en el tejido gris del cerebro, también se producen cambios en la medula espinal en personas con dolor crónico. Estos cambios se revierten tras el tratamiento con analgésicos, por lo que se cree que las células de glía (oligodendrocitos, astrocitos y en la microglía) son las involucradas, ya que han mostrado cambios estructurales notables como hipertrofia y somatización. Se ha visto como estas células rodean a los nervios y se relacionan con los ganglios de la raíz dorsal a través de la unión ‘gap-glia’, potenciándose en momentos de dolor visceral y neuropático.

Por otro lado, se ha conocido la alteración en la inhibición central, en la que se ve una disminución de serotonina, adrenalina, noradrenalina y dopamina, en comparación con los grupos controles, estas es una de las razones por las que los antidepresivos como los inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina y serotonina o, los anticonvulsivos tienen buenos resultados en la aplicación a estos pacientes <sup>(12,19)</sup>.

A nivel periférico, se ha descubierto una alteración en los nociceptores, las fibras C mecánicamente insensibles al dolor muestran una mayor actividad espontánea y sensibilización a la estimulación mecánica o como las fibras nerviosas A-beta transmiten señales como dolorosas, cuando no debería ser la percepción.

Se sabe que la función inmunológica alterada, modifica la percepción del dolor y aumenta su sensibilidad, las personas con fibromialgia que muestran un aumento de la liberación inmunológica de estas citocinas inflamatorias, habiendo aumentos consistentes en IL-1Ra, IL-6 e IL-8 en suero. Otra fuente potencial de tales citocinas es el tejido adiposo, ya que hay muchos estudios que comienzan a sugerir, el dolor generalizado o multifocal es más común en individuos obesos. El factor de crecimiento nervioso (NGF), sintetizado en el músculo esquelético, es otro mediador potencial que podría estar involucrado en el dolor muscular crónico, su síntesis aumenta cuando el músculo está alterado de forma patológica. Otro marcador de carácter inmunitario son las citoquinas inflamatorias en concreto la IL-5 derivadas de lipopolisacáridos, las cuales son mayores en pacientes diagnosticadas de síndrome de fibromialgia y se asocia con una permeabilidad intestinal <sup>(15,16)</sup>.

También se cree que estos mismos neurotransmisores excitadores del SNC desempeñan papeles patógenos críticos en otros síntomas comórbidos que se observan comúnmente en la fibromialgia. Por ejemplo, cuando un individuo con fibromialgia responde favorablemente a un fármaco gabapentinoide, normalmente nota mejoras en muchos otros dominios de síntomas como el sueño, la ansiedad y la fatiga, lo que sugiere que, en otras regiones del cerebro, estos mismos desequilibrios de neurotransmisores conducen a estos síntomas comórbidos <sup>(20-23)</sup>.

Por último, se plantea la hipótesis que el dolor afecte a la cognición y a las emociones, con efecto bidireccional entre éstas 3. Se ha visto como tanto las distracciones psicológicas disminuyen la sensación de dolor, y como la exposición psicológica a dolor, produce su experiencia a pesar de no haber daño o peligro por lo que los efectos moduladores podrían deberse a factores atencionales o emocionales, especulándose si la sensibilización procede de vías periféricas, centrales o inhibitorias descendentes.

## 4.2. MICROBIOTA INTESTINAL

La microbiota es un conjunto de seres vivos microbiológicos, que se encuentran a lo largo de nuestro organismo en toda superficie donde estén en contacto con el exterior, piel, sistema digestivo, parte del sistema respiratorio y genitales o parcialmente en órganos reproductores femeninos. El ADN del microbiota se reproduce 100 veces más que las células humanas y se encuentra entre 2 y 3 veces más cantidad de microorganismo que de células humanas.

### 4.2.1. Análisis de la microbiota intestinal.

Algunos de los métodos de análisis de la microbiota es a través de la identificación de su genómica, con la amplificación del gen ARN ribosómico 16, en el que se conserva en todos los géneros bacterianos o a través de shotgun genomics, donde se analiza el genoma bacteriano <sup>(19)</sup>.

### 4.2.2. Composición de la microbiota intestinal

En la microbiota intestinal este conjunto de microorganismos está formado por bacterias, virus, hongos, mohos, archaeas y otros microorganismos que viven en simbiosis. Son modificables por el entorno y el propio hospedador, en este caso será modificada principalmente por la alimentación del individuo, aunque hay otros factores como la actividad física y la exposición a xenobióticos que pueden afectar. Estos nichos de microorganismos regulan diversas funciones dentro de la fisiología del huésped, por lo que se cree que juegan un rol clave en las patologías y su abordaje médico <sup>(1,2)</sup>.

La unidad que forma los diferentes nichos de microorganismos son variables dependiendo la zona en la que se encuentren. Centrándonos en el sistema digestivo, encontramos una mayor cantidad de microorganismos en el intestino grueso, que en el intestino delgado, la boca, la piel o el tracto respiratorio. A su vez las especies por las que están formadas son diferentes, dependientemente de la función de cada área digestiva y su posición anatómica.

Las filas que forman el 99% de las bacterias del microbioma son *Firmicutes* y *Bacteroidetes* en su mayoría, estos dos representan el 70%, *Proteobacteria*, *Verrucomicrobia*, *Actianobacteria* y *Fusobacteria* formarían el restante porcentaje.

Como hemos comentado anteriormente los virus forman parte del microbioma del individuo, en este caso son los bacteriófagos y micetos, contribuyen fuertemente al mantenimiento del correcto ecosistema del individuo. La comunidad vírica es única en cada individuo. Los virus que infectan eucariotas tienen importantes repercusiones en la salud humana, mientras que los procariotas que infectan virus también pueden causar daño a la estructura humana.

Los parámetros matemáticos que se utilizan para medir el ecosistema microbótico humano, son; *Simpson biodiversity* (biodiversidad Simpson), donde se refleja el número relativo de colonias de bacterias; *Simpson evennes* (uniformidad de Simpson), indica la distribución de estas bacterias; *Carrying capacity* (la capacidad de carga), reflejando el hábitat y abundancia de las especies en ese medio; coeficiente de concentración Gini, que refleja la variación de la estructura de la población bacteriana.

El microbioma por otro lado genera una serie de metabolitos, que juega una gran relevancia, ya que, parte de estos metabolitos son sustancias que tienen función endocrina, paracrina y exocrina, como hormonas o neurotransmisores; sustratos energéticos; ácidos grasos de cadena corta (AGCC), como butirato, propionato o acetato; gases como metano, CO<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>; tóxicos, como la histamina, putrescina o cadaverina.

Toda esta serie de metabolitos derivados de la alimentación de los microorganismos, se consiguen gracias a los compuestos conocidos como prebióticos. Los prebióticos son una serie de compuestos que sirven como sustrato energético para la microbiota, como las proteínas resistentes; fibra, principalmente fermentable; polifenoles o grasas.

Se hipotetiza que el aporte de nutrientes que proporcionemos a estos seres supondrá el desarrollo de una fila u otra, dependiendo de su alimentación y por lo tanto la colonización o diversidad de población de la variedad de especies que encontramos.

#### 4.2.3. Eubiosis y disbiosis

Teniendo en cuenta la difícil definición de la relación entre el ser humano y la microbiota, se puede etiquetar como una relación de mutualismo. Este mutualismo, puede ser beneficioso o no para el ser humano, dependiendo si la microbiota es eubiótica o disbiótica.

El termino disbiosis, fue descrito por primera vez a principios del siglo XX por Ali Metchnikoff, sugiriendo que muchas enfermedades empezaban en el intestino, cuando las bacterias no beneficiosas, colonizaban a las buenas de nuestro organismo.

La eubiosis intestinal, puede definirse como un sistema gastrointestinal balanceado, en el que se debe encontrar los microorganismos intestinales. Con la evidencia actual se sugiere que una eubiosis intestinal, estaría formada principalmente por filas de *Firmicutes* y *Bacteroides*.

Este estado de eubiosis define un estado óptimo, tanto por las diferentes cepas que forman la flora, como por su función y medio. Evitando una sobre activación neurológica o inmunitaria y sin aumentar la permeabilidad intestinal a un estado patológico, permitiendo la entrada de sustancias patógenas al espacio intersticial. Esto supone un correcto funcionamiento del sistema digestivo, sin daño del epitelio <sup>(21)</sup>.

En contra posición la disbiosis o estado disbiótico de la microbiota intestinal, se considera lo contrario a la eubiosis. Se trata de la colonización de microorganismos patógenos o disminución del número de microorganismos beneficiosos en una zona del organismo, donde no deberían encontrarse.

El estado disbiótico, se relaciona con un aumento de la permeabilidad intestinal, una mala absorción de nutrientes por parte de los enterocitos y una hiperactividad de los sistema nerviosos e inmunitario. Este estado se relaciona con una inflamación crónica de bajo grado.

En una microbiota disbiótica, abunda la fila de proteobacterias, con un control de las proteobacterias sobre el resto. Esta situación de disbiosis puedes ser aprovechada por patógenos exógenos oportunistas. Esta invasión de patógenos conlleva una inflamación digestiva y como consecuencia, una diarrea para eliminar todos estos patógenos, dónde también se eliminan microorganismos beneficiosos.

Cuando hablamos de disbiosis, se pueden hacer dos diferencias, dependiendo de su taxonomía y metabolismo.

La disbiosis taxonómica, se trata de la perdida cualitativa y cuantitativa de la composición de la microbiota intestinal, frecuentemente con la relación *Bacteroidetes:Firmicutes* alterada,

aunque de por sí la alteración de estos dos géneros no define un problema. Esta alteración, junto a una disminución o aumento de Proteobacteria, *Actinobacteria* y *Akkermansia muciniphilla* son imprescindibles para conocer el estado de la salud intestinal del hospedador.

Por otro lado, independientemente de las alteraciones en las familias de microorganismos, podemos encontrar alteraciones de los metabolitos (disbiosis metabólica), causando patologías en el organismo. Uno de los efectos más preocupantes de la disbiosis intestinal es la presencia de un componente de la membrana externa de bacterias gramnegativas en el torrente sanguíneo, conocido como endotoxina o lipopolisacárido (LPS), que se asocia con inflamación crónica <sup>(22)</sup>.

#### 4.2.4. Metabolitos de la microbiota.

Los diferentes metabolitos derivados del proceso de nutrición del hospedador suponen un impacto en el organismo. Estos compuestos producidos por el ecosistema de nuestro tracto digestivo pueden intervenir en el sistema GALT (Gut Associated Lymphoid Tissue) o sistema linfático asociado al intestino, en la integridad de la mucosa, en la permeabilidad intestinal o en el sistema nervioso, tanto en el entérico como en el autónomo.



## 5. JUSTIFICACIÓN:

Actualmente no se conocen las causas de la etiopatogenia del síndrome de fibromialgia. Por lo que se considera que tiene un origen multifactorial. Dentro de estos posibles aspectos que influyan en el desarrollo del síndrome, la microbiota podría ser uno de los factores implicados, ya que muchas de los signos y síntomas, son digestivos y/o como consecuencia de este sistema y por lo tanto se pueden asociar con la microbiota.

El objetivo de esta revisión es realizar una asociación entre el posible efecto del microbiota del tracto digestivo con el síndrome de fibromialgia. Analizando como nuestra alimentación pueden influir en la percepción del dolor y estado del paciente gracias a las modificaciones que puede causar en el microbioma, a través de neurotransmisores y como se puede producir un estado proinflamatorio a través de la activación del sistema inmunitario y la entrada de patógenos.

Lo primero que hay que tener en cuenta es que el ser humano junto al microbioma forma una unidad funcional definida como meta-organismo u organismo holobionte. Esto significa, que el ser humano es un conjunto de seres vivos que forman una comunidad con una relación simbiótica y se protegen mutuamente. La microbiota contribuye al desarrollo del huésped, el metabolismo del resto de seres vivos y del individuo, la resistencia a ser colonizado por otros patógenos, la regulación del sistema inmunológico, el envejecimiento, el comportamiento y la actitud emocional <sup>(20)</sup>.

Este conjunto de seres microbiológicos se encuentra en toda la superficie de nuestro cuerpo que puede estar en contacto con el exterior como, en el sistema digestivo desde la boca hasta el recto, tracto respiratorio, piel y genitales o parte del sistema reproductor, como en la vagina en el caso de las mujeres. Este conjunto de microorganismos está formado por bacterias, virus, hongos, mohos, archaeas, protozoos y otros microorganismos que viven en simbiosis. Son modificables por el entorno y el propio hospedador, en el caso del microbiota intestinal, será modificada principalmente por la alimentación del individuo, aunque hay otros factores como la actividad física y la exposición a xenobióticos que pueden afectar. Estos nichos de microorganismos regulan diversas funciones dentro de la fisiología del huésped, por lo que se cree que juegan un rol clave en las patologías y su abordaje médico <sup>(1,2)</sup>.

La unidad que forma los diferentes nichos de microorganismos son variables dependiendo la zona en la que se encuentren. Centrándonos en el sistema digestivo, encontramos una mayor cantidad de microorganismos en el intestino grueso, que en el intestino delgado, la boca, la piel

o el tracto respiratorio. A su vez las especies por las que están formadas son diferentes, dependientemente de la función de cada área digestiva y su posición anatómica.

Muchos de los estudios que se realizan con el microbiota y su función con el cuerpo humano se basan en las ciencias ‘ómicas’, como son la metabolómica, epigenómica, la genómica y transcriptoma<sup>(23)</sup>.

En base a la información descrita previamente y partiendo del principio entre la relación de la microbiota, la inflamación y la fisiología del sistema nervioso central se plantean las siguientes hipótesis.

Hipótesis 1: La primera hipótesis que planteamos en este trabajo es la posible intervención de los metabolitos derivados de la microbiota con el sistema nervioso central o como pueden intervenir la estimulación de sistema nervioso entérico y nervio vago en nuestro cerebro a la en la percepción del dolor.

Hipótesis 2: Se conoce como la microbiota juega un papel clave en la integridad de la permeabilidad del intestino. La disbiosis aumenta la vulnerabilidad del hospedador y la activación del sistema inmunitario, ante la entrada de patógenos y metabolitos proinflamatorios.

## 6. OBJETIVOS

Los objetivos de esta revisión es analizar las siguientes cuestiones:

- 1.1. Analizar la posible relación entre el síndrome de fibromialgia y alteraciones en la microbiota intestinal.
- 1.2. Comprobar si la microbiota tiene un papel en la etiopatogenia del síndrome de fibromialgia a través del SNC.
- 1.3. Comprobar si la microbiota puede tener un papel en la etiopatogenia del síndrome de fibromialgia a través del sistema inmunitario.
- 1.4. Analizar sí la dieta puede modificar esta relación entre la microbiota y el SNC y la fibromialgia.
- 1.5. Comprobar si la dieta puede modificar la relación entre la microbiota y el sistema inmunitario (SI) y la fibromialgia.

## 7. METODOLOGÍA

En el presente proceso de búsqueda, utilizamos el método PICO, paciente, intervención, comparación, resultados y variables (en inglés, *population, intervention, comparison y outcome*). Diseño definido en la *Tabla 3*.

<b>Paciente</b>	Personas diagnosticadas con síndrome de fibromialgia.
<b>Intervención</b>	Tratamiento nutricional, con suplementación, dietas o restricciones dietéticas.
<b>Comparación</b>	Placebo u otro tratamiento nutricional o el mismo tratamiento con diferentes dosis.
<b>Resultados</b>	Percepción del dolor del paciente o brote de dolor.

*Tabla 3 Método PICO para la búsqueda de artículos*

La búsqueda se realizó con ensayos clínicos aleatorizados en humanos, incluyendo hasta la fecha 31 de enero del año 2021.

En primer lugar, realizamos búsquedas acerca de los posibles tratamientos nutricionales que se hayan hecho con finalidad de modificar la microbiota intestinal en pacientes con fibromialgia, influyendo sobre el SNC y la inflamación de bajo grado o SI. Tras realizar las búsquedas en varias bases de datos, observamos como no hay ensayos, ni estudios observacionales, ni revisiones.

Por lo tanto procedo a realizar la búsqueda excluyendo el término “*microbiome*” con el fin de optimizar la búsqueda y encontrar estudios que nos permitan realizar la revisión.

### 7.1. BÚSQUEDA

#### 7.1.1 Tratamientos nutricionales en pacientes con fibromialgia y su repercusión sobre SNC.

Criterios de inclusión:

- Ensayos clínicos en humanos o estudios observacionales, prospectivos y retrospectivos.
- Tratamiento a pacientes diagnosticados de “Síndrome de fibromialgia”.
- Tratamiento con dieta, suplemento o modificación de la alimentación del paciente.
- Realizados en humanos.
- Relacionen la nutrición con el SNC.

Criterios de exclusión:

- Tratamiento a pacientes con otras patologías.
- Tratamientos que no puedan ser asociados con una influencia de la intervención nutricional con el SNC.

<b>BASE DE DATOS</b>	<b>DESCRIPTORES</b>	<b>RESULTADO DE LA BUSQUEDA</b>	<b>ARTÍCULOS ESCOGIDOS</b>
<b>PUBMED</b>	("Fibromyalgia"[MeSH Terms]) AND ("Diet"[MeSH Terms] OR "Nutrition"[All Fields] OR "SUPPLEMENTATION"[All Fields]) AND ("brain"[MeSH Terms] OR "CNS"[All Fields] OR "NEUROTRANSMISOR"[All Fields] OR "5-HT"[All Fields])	1	0
<b>COCHRANE</b>	("Fibromyalgia") AND ("CNS" OR "Brain" OR "Neurotransmisor" OR "5-HT") AND ("Nutrition" OR "Diet" OR "Supplementation")	8	1
<b>SciELO</b>	("Fibromyalgia") AND ("CNS" OR "Brain" OR "Neurotransmisor" OR "5-HT") AND ("Nutrition" OR "Diet" OR "Supplementation")	0	0

*Tabla 4 Búsqueda fibromialgia-dieta-SNC.*

7.1.2. Tratamientos nutricionales en pacientes con fibromialgia y su repercusión sobre la Inflamación crónica de bajo grado.

Criterios de inclusión:

- Ensayos clínicos en humanos o estudios observacionales, prospectivos y retrospectivos.
- Tratamiento a pacientes diagnosticados de “Síndrome de fibromialgia”.
- Tratamiento con dieta, suplemento o modificación de la alimentación del paciente.
- Realizados en humanos.
- Relacionen la nutrición con el SI.

Criterios de exclusión:

- Tratamiento a pacientes con otras patologías.
- Tratamientos que no puedan ser asociados con una influencia de la intervención nutricional con el SI.

<b>BASE DE DATOS</b>	<b>DESCRIPTORES</b>	<b>RESULTADO DE LA BUSQUEDA</b>	<b>ARTÍCULOS ESCOGIDOS</b>
<b>Pubmed</b>	("Fibromyalgia"[MeSH Terms]) AND ("Diet"[MeSH Terms] OR "Nutrition"[All Fields] OR "SUPPLEMENTATION"[All Fields]) AND ("immune system"[MeSH Terms] OR "inflammation"[All Fields])	4	0
<b>Cochrane</b>	("Fibromyalgia") AND ("Diet" OR "Nutrition" OR "Supplementation" OR Microbiome) AND ("Immune System" OR "Inflammation")	12	2
<b>SciELO</b>	("Fibromyalgia") AND ("Diet" OR "Nutrition" OR "Supplementation" OR “Microbiome”) AND	1	0

	("Immune System" OR "Inflammation")		
--	-------------------------------------	--	--

Tabla 5 Búsqueda fibromialgia-dieta-inflamación.

Tras realizar las búsquedas indicadas y observar cómo sólo obtenemos dos estudios para la asociación con el SNC, el cual es uno de los dos de la búsqueda que relaciona la fibromialgia con posibles causas de inflamación de bajo grado, decido realizar una búsqueda general, con el fin de comprobar los abordajes nutricionales que se han realizado en pacientes con fibromialgia, que resultados han tenido y como pueden influir en los sistemas anteriormente explicados.

### 7.1.3. Tratamientos nutricionales en pacientes con fibromialgia.

<b>BASE DE DATOS</b>	<b>DESCRIPTORES</b>	<b>RESULTADO DE LA BUSQUEDA</b>	<b>ARTÍCULOS ESCOGIDOS</b>
<b>Cochrane</b>	("Fibromyalgia") AND ("DIET" OR "NUTRITION" OR "SUPPLEMENTATION")	125	28
<b>Pubmed</b>	:(("Fibromyalgia"[Mesh]) AND ("Diet"[Mesh] OR "SUPPLEMENTATION"[Mesh] OR "NUTRITION"[Mesh]))	14	0
<b>Scielo</b>	("Fibromyalgia") AND ("DIET" OR "NUTRITION" OR "SUPPLEMENTATION")	9	1

Tabla 6 Búsqueda fibromialgia-dieta.

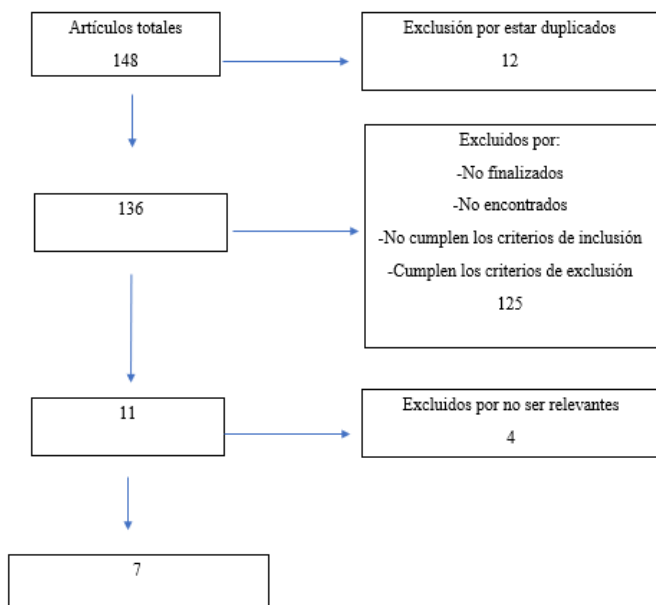


Figura 1 Algoritmo de búsqueda

Tras realizar diferentes búsquedas como reflejan los algoritmos, se decide realizar una búsqueda general, sin introducir los términos específicos de cada hipótesis que desarrollaremos a continuación. Diferenciando de forma individual los posibles efectos de cada intervención nutricional, su posible intervención con la microbiota y a su vez con el sistema nervioso central o el sistema inmunitario.



## 8. RESULTADOS

### 8.1. REVISIÓN DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS CON ABORDAJES NUTRICIONALES.

Tras realizar la búsqueda y el análisis de los diferentes ensayos clínicos con intervenciones nutricionales en pacientes con fibromialgia, encontramos un total de 7 ensayos para introducir en esta revisión, descritos en el apartado anterior. Por otro lado, encontramos 2 estudios que analizan y comparan la microbiota intestinal de pacientes diagnosticados de fibromialgia con pacientes no diagnosticados de fibromialgia o controles. Por último, indicamos como son los patrones dietéticos de pacientes con fibromialgia.

<b>Autor</b>	<b>Año</b>	<b>Tipología del estudio</b>	<b>Intervención</b>	<b>Comparación</b>	<b>Resultados</b>
P. Sawaddiruk, et al <sup>(24)</sup> .	2019	Ensayo cruzado aleatorizado, doble ciego	CoQ10 (300 mg) más pregabalina (150 mg).	Pregabalina (150 mg) más placebo.	Se observaron mejoras significativas en las escalas de dolor tras la suplementación con CoQ10
M. Vellisca, et al <sup>(25)</sup> .	2013	ECA*	Eliminación de glutamato y aspartamo de la dieta durante tres meses.	No se les eliminó glutamato y aspartamo de la dieta.	No se vieron diferencias significativas entre el grupo control y el grupo experimental.
F. Wepner, et al <sup>(26)</sup> .	2013	ECA*	1200 o 2400 UI de vitamina D3 (colecalfiferol) durante 20 semanas.	Placebo (triglicéridos) durante 20 semanas.	Se vio una reducción del dolor durante el tratamiento en la escala EVA.
C. RR. Alves, et al <sup>(27)</sup> .	2013	ECA*	20 gramos de creatina monohidrato los primeros 5 días y posteriormente 5 gramos	Placebo (dextrosa)	No se vieron cambios en la percepción del dolor de los

			diarios durante el resto del ensayo (15 semanas y 2 días)				pacientes en el grupo experimental en comparación al grupo control.
G. Pagliai, et al <sup>(28)</sup> .	2020	ECA*	Trigo Khorasan (Kamut) en forma de pasta alimentaria (4 kg), pan (8,4 kg), crackers (1 kg), tostadas (2 kg) en 8 semanas		Trigo en forma de pasta alimentaria (4 kg), pan (8,4 kg), crackers (1 kg), tostadas (2 kg) en 8 semanas		Se vio una mejora significativa en las escalas de dolor tras el tratamiento con kamut.
A.M. Edwards, et al <sup>(29)</sup> .	2000	Ensayo cruzado aleatorizado, doble ciego	120 miligramos de antocianidinas durante 12 semanas	80 miligramos de antocianidinas durante 12 semanas	40 miligramos de antocianidinas durante 12 semanas	Placebo durante 12 semanas	Se vieron pequeños beneficios, pero estadísticamente significativos en el dolor y la fatiga de los participantes, con 80 miligramos de antocianidinas
R.E. Merchant, et al <sup>(30)</sup> .	2001	Ensayo cruzado aleatorizado, doble ciego	50 miligramos en tabletas de chlorella ( Sun Chlorella <sup>TM</sup> ) y 100 mililitros de extracto de chlorella ( Wakasa Gold <sup>TM</sup> )		50 miligramos en tabletas de placebo y 100 mililitros de placebo		No se vieron cambios significativos en la disminución del dolor durante o después del tratamiento.

Tabla 7 Resumen de la revisión realizada \*ECA (Ensayo clínico aleatorizado)

Tras realizar la búsqueda de cómo puede afectar diferentes intervenciones nutricionales, como suplementos o dietas a los pacientes diagnosticados con síndrome de fibromialgia, escogemos los 7 estudios de mayor evidencia que encontramos en los buscadores, ensayos clínicos aleatorizados. No ponemos un límite temporal por lo que incluimos estudios desde el año 2000 hasta el año 2020.

La estrategia que se utilizaron en los estudios seleccionados, sigue las siguientes líneas de actuación:

- Ensayos clínicos o cruzados.
- Aleatorizados.
- Ciego simple o doble.
- Tratamientos con suplementos nutricionales o tratamientos dietéticos.
- Pacientes diagnosticados con fibromialgia.
- Grupo comparación con placebo u otro tratamiento.
- Miden la percepción del dolor del paciente
- En el caso de los estudios cruzados, hay un tiempo de lavado entre los diferentes tratamientos.
- El tiempo mínimo de tratamiento es de 4 semanas.
- Las dosis de los tratamientos son seguras.

Las razones por las que los suplementos pueden ser efectivos en el tratamiento de la fibromialgia es por el aumento de algunos nutrientes concretos en el organismo que pueden intervenir en procesos fisiológicos o por las modificaciones que pueden causar estos suplementos en el microbioma intestinal.

Los estudios con suplementación de CoQ10, indican beneficios para los pacientes durante su ingesta. Este posible beneficio puede ser debido a la disminución de inflamación de bajo grado que causa, gracias a la mejora de la función mitocondrial y el sistema inmunitario <sup>(24)</sup>.

Las dietas con eliminación de glutamato y aspartamo no reporto beneficios en el grupo experimental respecto al grupo comparación. Este estudio realizado durante tres meses en 72 pacientes, de los cuales 36 llevaron a cabo una dieta con restricción de glutamato y aspartamos a diferencia de grupo control, el cual no llevaron a cabo restricciones o pautas dietéticas, con el

fin de disminuir las señales de dolor, dados por los posibles efectos neurotóxicos de estos dos compuestos. <sup>(32)</sup>.

Los estudios con suplementación de vitamina D, tenían como finalidad aumentar los niveles de vitamina D en los individuos, ya que se cree que puede disminuir la percepción de dolor. El posible efecto beneficiosos, posiblemente derivados de la acción sobre el sistema inmunitario y su mejora de la inflamación crónica de bajo grado. En el estudio analizado con 30 pacientes, durante 20 semanas y otras 24 semanas sin suplementación, reportan beneficios. Como puntos a tener en cuenta en este estudio, la dosis administrada de 1200 UI o 2400 UI depende de los niveles que reportó cada participante al inicio del estudio <sup>(33)</sup>.

La creatina, en cambio, no mostro mejoras significativas en la percepción de dolor en pacientes con fibromialgia. En este caso la creatina puede ser asociada a mejoras en el SNC gracias al aumento de la disposición energética. Finalmente se vio que posiblemente se necesitan dosis más altas para tener unos efectos beneficiosos o no siendo efectivo en esta patología. Este ensayo se realizó durante 16 semanas en los cuales, los 5 primeros días se realizó una carga de creatina en el grupo tratamiento, con 20 gr diarios de creatina, posteriormente se administro 5 gramos durante el resto de los días, 15 semanas y 2 días <sup>(34)</sup>.

En cuanto a las estrategias dietéticas se han visto beneficios al cambiar cereales ancestrales como el kamut, con mayor aporte de nutrientes y sin gluten en comparación al trigo. A los participantes se les asignó dos protocolos diferentes, un grupo introdujo en su dieta Trigo Khorasan (Kamut) en forma de pasta alimentaria (4 kg), pan (8,4 kg), crackers (1 kg), tostadas (2 kg) repartidos en 8 semanas, mientras que el otro grupo ingirió Trigo en forma de pasta alimentaria (4 kg), pan (8,4 kg), crackers (1 kg), tostadas (2 kg), durante el mismo tiempo. Esta intervención se realizo en 20 pacientes, 10 en cada grupo. Estas mejoras pueden venir dadas por dos razones, que principalmente se relacionan con la inflamación crónica de bajo grado, el primero es por la posible mejora de la población microbiótica y la permeabilidad intestinal y la segunda por el aporte de nutrientes que puede suponer el kamut, respecto al trigo <sup>(35)</sup>.

En cuanto al ensayo cruzado doble ciego, realizado con antiocianidinas, se ven leves mejoras significativas en el dolor y la fatiga de las pacientes, posiblemente debidas a la mejora de la microbiota, ya que este compuesto funciona como prebiótico. A los pacientes se le administro durante 12 semanas diferentes ingestas de este compuesto, dejando un periodo de lavado de 3 semanas entre los diferentes protocolos de tratamiento. Hay que tener en cuenta que este ensayo fue finalizado con 9 pacientes, considerándose una muestra pequeña <sup>(36)</sup>.

Por último, el ensayo cruzado realizado con chlorella no se vieron cambios significativos en el dolor durante el tratamiento, en comparación a la ingesta del placebo. Este estudio finalizó con 71, pacientes, 34 en el grupo placebo y 37 en el grupo experimental <sup>(37)</sup>.

Durante el análisis de la diferente literatura encontrada, se detectó una amplia gama de métodos de investigación y era común la falta de control de los factores que pueden afectar los biomarcadores que se investigan. Esto incluyó la falta de medición de los patrones dietéticos, el tabaquismo y el consumo de drogas. Es importante destacar que de los estudios incluidos que evaluaron la composición del microbioma intestinal, los métodos utilizados fueron diferentes, lo que dificulta las comparaciones. Se informaron algunas diferencias estadísticamente significativas, pero debido al alto grado de variabilidad tanto en los métodos como en los marcadores evaluados, y la presencia de importantes factores de confusión, es difícil sacar conclusiones sólidas <sup>(19)</sup>.

## 8.2.MICROBIOTA EN PACIENTES CON FIBROMIALGIA.

Encontramos dos estudios transversales, observacionales, donde se analiza la microbiota de pacientes diagnosticados de fibromialgia y pacientes controles (no diagnosticados de fibromialgia), donde se observan algunas diferencias.

<b>Autor</b>	<b>Año</b>	<b>Tipología del estudio</b>	<b>Intervención</b>	<b>Comparación</b>	<b>Resultados</b>
A. Minerbi, et al <sup>(31)</sup> .	2019	Estudio transversal	Análisis de la microbiota fecal en pacientes diagnosticados de fibromialgia (77).	Análisis de la microbiota fecal en pacientes no diagnosticados de fibromialgia (79).	Los pacientes diagnosticados, reflejaron cambios en los phylum, <i>firmicutes</i> , <i>bacteroidetes</i> , <i>proteobacterias</i> y <i>actinobacterias</i> .

M. Clos-García, et al <sup>(23)</sup> .	2019	Estudio transversal	Análisis de la microbiota fecal en pacientes diagnosticados de fibromialgia (105).	Análisis de la microbiota fecal en pacientes no diagnosticados de fibromialgia (54).	En este estudio, se comprobó un aumento de, <i>Dorea</i> , <i>Roseburia</i> , <i>Papilibacter</i> y <i>Subdoligranulum</i> . Mientras que se vió disminuido <i>Bifidobacterium</i> , <i>Eubacterium</i> , <i>Lachnospiraceae</i> , <i>Clostridium</i> y <i>Firmicutes</i> .
---	------	---------------------	--	--	---

En los estudios donde se analiza la microbiota de los pacientes diagnosticados de fibromialgia hasta la fecha se ha visto una disminución de bacterias asociadas a un entorno sano, a partir de la relación *Bifidobacterium/Firmicutes*, aunque se vió una disminución del filo *Firmicutes*, al igual que pacientes con enfermedades inflamatorias intestinales <sup>(32)</sup>. Otros géneros, como *Fecalobacterium prausnitzii*, *Proteobacteria copri*, *Blautia faecis* y *Bacteroides uniformis* se encuentran disminuidas en pacientes diagnosticadas de fibromialgia, respecto a los controles. Estas especies son asociadas con enfermedades reumáticas, estando en esta ocasión disminuidas. Basándonos en los índices de biodiversidad ‘*Simpson biodiversity*’, los estudios pueden determinar una alteración en el ecosistema intestinal <sup>(19,23,31)</sup>.

Se ha visto una disminución de bacterias asociadas a un entorno sano, como son *Bifidobacterium*, *Eubacterium* y *Lachnospiraceae*, productoras de AGCC. Otras especies productoras de butirato, como eran abundantes en pacientes con fibromialgia, metabolito que se vio aumentado en comparación a los controles, a diferencia de otros AGCC, como el isobutirato, propionato o el ácido láctico, aunque este último en menor cantidad. Los estudios de metabolómica indican que los pacientes diagnosticados de fibromialgia, tienen disminuidos los niveles de AGCC, repercutiendo en la salud del individuo <sup>(19,23,31,33)</sup>.

*Bifidobacterium* y *Lactobacillus*, que se encargan en la producción de GABA a partir de glutamato, también se ve reducido en comparación a personas no diagnosticadas de fibromialgia. *Parabacteroides merdae*, muy abundante en pacientes con fibromialgia, se cree que puede alterar los niveles de GABA/glutamato en el cerebro, teniendo un efecto protector<sup>(32)</sup>. La disminución de las bacterias transformadoras de glutamato a GABA, se relaciona con el aumento de este neurotransmisor en la lámina propia y en el cerebro, donde puede actuar sobre el eje Hipotálamo-Pituitaria-Adrenal (HPA).

A pesar de las diferencias que se muestran en los dos estudios entre los grupos controles y los grupos con pacientes diagnosticados, no son concluyentes los diferentes géneros observados en los resultados, ya que puede observarse diferencia entre ambos estudios. Se necesitan estudios en mayor muestra de sujetos para determinar cuales pueden ser los géneros alterados en los pacientes diagnosticados.

### 8.3.PATRÓN DIETÉTICO EN PACIENTES CON FIBROMIALGIA.

Tras realizar una búsqueda con los siguientes conceptos claves ‘diet’, ‘dietary’, ‘nutrition’, ‘fibromyalgia’ y ‘intake’ en los buscadores ‘pubmed’, ‘scielo’ y ‘chocane’, con el fin de analizar cual es el patrón alimentario que tienen las personas con fibromialgia, encontramos dos estudios que describen los hábitos de estos pacientes, anexados al estudio ‘Al-andalus’, realizados en las universidades de Granada y Almería. Dónde además de la ingesta alimentaria de las pacientes diagnosticadas, se analizaban la relación entre esta población y las intolerancias y alergias.

#### 8.3.1. Patrón alimentario en pacientes con fibromialgia.

Varios estudios observacionales, nos indican que los pacientes con fibromialgia tienen un patrón dietético diferenciado de las personas controles. De forma general los pacientes diagnosticados de fibromialgia no suelen seguir una dieta estricta. Si que observamos que realizan una mayor discriminación de algunos grupos de alimentos, como los que son ricos en azúcares refinados, alcohol, café, cereales, refrescos, productos lácteos y cítricos. Se observo como muchos de estos pacientes estaban expuestas o tenían en cuenta, orientaciones, consejos o dietas de fuentes no científicas como son, revistas, asociaciones o consejos de personal no especializado (ni médico ni nutricionista)<sup>(33)</sup>.

Algunos estudios observacionales, ven como los pacientes con fibromialgia, entre 35 y 65 años que consumen más cantidad de pescado, frutas y vegetales, tiene menores percepciones de

dolor, mejores relaciones o funciones sociales y menos problemas mentales, que las personas con el bajo consumo de estos grupos de alimentos. Por otro lado, las personas con altos consumos de bebidas azucaradas, carnes procesadas, desarrollaban una peor capacidad neurológica, percepción del dolor y gestión de las relaciones sociales <sup>(34)</sup>.

Los pacientes con fibromialgia definen que más del 30% modifican su alimentación tras el diagnóstico, y el 47% acaban consumiendo suplementos nutricionales, en los que principalmente son magnesio, antioxidantes y PUFA (ácidos grasos poliinsaturados). También se reportan un 7% de casos entre intolerancias y alergias, siendo la principal patología la intolerancia a la lactosa <sup>(35)</sup>.

### 8.3.2. Consumo de grupos de alimentos y calorías.

Los pacientes con fibromialgia realizan ingestas significativamente más bajas en calorías que las personas sin fibromialgia. En cuanto al consumo de macronutrientes la mayoría de las personas tienen ingestas más bajas en los tres grupos de macronutrientes, proteínas, grasas e hidratos de carbono en comparación a las personas que no están diagnosticadas con el síndrome de fibromialgia. Por último el consumo de micronutrientes en pacientes con fibromialgia realizan ingestas más bajas, según la cantidad diaria recomendada, de vitaminas A, E, B12, D folato y de los minerales selenio, hierro y calcio <sup>(26-29)</sup>.

Se ha comprobado como la ferritina también esta baja y puede estar asociada al síndrome de fibromialgia ya que se trata de un cofactor en la producción de dopamina y serotonina. También los pacientes con fibromialgia, tienen niveles disminuidos de ingesta de aminoácidos esenciales y aminoácidos aromáticos como el triptófano y tirosina <sup>(36)</sup>. Esta baja ingesta de aminoácidos aromáticas puede tener su relación con el aumento en la percepción del dolor, ya que se encuentran implicadas en la síntesis de serotonina y dopamina <sup>(30,31)</sup>.



## 9. DISCUSIÓN

No encontramos evidencia respecto a que la microbiota pueda ser causante de las alteraciones, ya que no hay estudios que analicen cambios en su composición antes y después de intervenciones dietéticas. Aunque si hay estudios que indican una diferencia en personas diagnosticadas y personas sanas.

Tampoco podemos evidenciar si la nutrición puede modificar la microbiota de estos pacientes con fibromialgia, ya que no existen estudios al respecto. Aunque si que sabemos que la microbiota intestinal puede ser modificada a través de la alimentación o suplementos.

Teniendo en cuenta los pocos estudios con abordajes nutricional que encontramos en personas diagnosticadas de fibromialgia, es imposible determinar con exactitud que función puede tener la nutrición en los pacientes con fibromialgia influyendo en el SNC o en la inflamación crónica. Aunque podemos ver como los ensayos citados anteriormente pueden darnos indicios de posibles modificaciones en la microbiota y sus funciones en la producción de metabolitos y homeostasis del sistema digestivo.

Teniendo todo esto en cuenta planteo dos posibles hipótesis de como la microbiota intestinal puede influir en la patología de fibromialgia.

### 9.1.HIPÓTESIS 1. EFECTO DE LA MICROBIOTA SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.

La primera hipótesis que planteamos en este trabajo es la posible intervención de los metabolitos derivados de la microbiota con el sistema nervioso central o como pueden intervenir la estimulación de sistema nervioso entérico y nervio vago en nuestro cerebro a la en la percepción del dolor. Para ello primero hablaremos de intermediarios, las sustancias de la microbiota y de la nutrición. Después desarrollaremos las vías por las que puede llegar al SNC. Por último, hablaremos de cómo puede influir la dieta o la intervención con suplemento nutricionales en los pacientes con síndrome de fibromialgia <sup>(6)</sup>.

Se sabe que la microbiota produce neurotransmisores, y se cree que estos pueden viajar por diferentes vías hasta el SNC, modificándolo. Además, se ha correlacionado diferentes patologías neurológicas y comportamientos sociales con la población de la microbiota intestinal. Por lo tanto, proponemos que la microbiota y la nutrición pueden tener un rol en

percepción del dolor en pacientes diagnosticados de fibromialgia, facilitando la estimulación o estimulando áreas del SNC relacionadas con el dolor y disminuyendo la función de las zonas inhibitorias del dolor <sup>(38,39)</sup>.

La microbiota produce diferentes neurotransmisores que pueden viajar hasta el SNC. Los más relevantes son; la dopamina, se trata del neurotransmisor asociado al sistema de recompensas, además, donde encontramos la mayor fuente de neuronas dopaminérgicas es en el intestino; la serotonina, formada a partir del triptófano, se transmite a la vía Kyn pudiendo dar KynA (neurotóxico) y ácido quinolínico (neuroprotector) <sup>(39)</sup>; el glutamato considerado el neurotransmisor con mayor función en la señalización del dolor, por su adherencia a los receptores NMDA y asociado a la activación de las áreas cerebrales, relacionadas con el dolor <sup>(41-44)</sup>; y por último el GABA, considerado inhibitorio, disminuye la secreción de catecolaminas y cortisol, se cree que en pacientes con fibromialgia, puede estar disminuido <sup>(23)</sup>.

Se ha comprobado como este aumento de neurotransmisores en el sistema digestivo se puede ver reflejado en el sistema nervioso central y en áreas relacionadas con el dolor, en especial en el hipocampo. Por otro lado, vemos como las señales nerviosas del SNC, emitidas a través del nervio vago, son muy relevantes en las funciones digestivas, participando de forma directa en salud del ecosistema intestinal y en proceso digestivo.

En cuanto a la comunicación entre estos sistemas, se cree que hay diferentes medios como pueden ser nerviosos, sanguíneos, linfáticos o inmunitarios, a través de los cuales los neurotransmisores actúan sobre el SNC.

Esta serie de patologías entre ellas la fibromialgia, en la que hay una permeabilidad intestinal y una inflamación crónica, aumenta la vulnerabilidad del SNC ante un posible ataque de patógenos y metabolitos y la señalización de neurotransmisores asociadas al dolor <sup>(45,46)</sup>.

Hay que tener en cuenta que este proceso es bidireccional y encontramos diferentes factores a la alimentación que pueden influir en la microbiota, como la falta de nutrientes implicados metabolismo del sistema inmunitario, repercutiendo en la microbiota. De la misma forma otras acciones estresantes, como las emociones, los cambios de temperatura o humedad, el ejercicio físico, la exposición a xenobióticos o tóxicos ambientales y estímulos físicos o químicos, pueden expresar cambios a nivel neurológico, sanguíneo o inmunitario evocando estímulos en el sistema digestivo y la microbiota <sup>(43)</sup>.

### 9.1.1. Posibles abordajes nutricionales

Además de los ensayos introducidos en esta revisión, encontramos otros posibles abordajes utilizados en estudios piloto u otras patologías neurológicas, que pueden ser interesantes. Los probióticos como *Bifidobacterium* o *Lactobacillus*, considerados en algunas ocasiones psicobióticos puede ser prometedor, aunque todavía no se conocen sus posibles beneficios.

La ingesta de algunos suplementos como L-triptofano, L-tirosina, L-dopa, 5-HTP, BCAA o algunos adaptógenos como la ashwagandha, pueden tener una función relevante en la patología de fibromialgia, gracias al posible efecto que ejerce sobre el sistema nervioso. Estos compuestos son capaces de modular la señalización ya que son precursores de neurotransmisores o son capaces de interactuar en vías de señalización de neurotransmisores. Los funcionamientos de los adaptógenos no se conocen, pero se asocian a la modulación de hormonas y neurotransmisores de forma beneficiosa para el organismo.

Dentro de los protocolos dietéticos en esta hipótesis, se puede tener en cuenta la posible función de las dietas veganas o vegetarianas, o la dieta *IGUBAC*<sup>®</sup> (Gut-inflamatoria cerebral dieta del control de eje), sin conservantes, colorantes, edulcorantes y con alimentos ecológicos y naturales, con el fin de disminuir la producción de compuestos excitotóxicos, como la histamina, las aminas biógenas, o los metales pesados. Se sabe que esta serie de compuestos puede intervenir en la percepción del dolor aumentando la señalización de la “sustancia P” o la expresión de los receptores NMDA<sup>(31,46)</sup>. Por último, algunas dietas de restricción como las dietas bajas en FODMAPS, dietas sin gluten o fructosa, pueden ser útiles a corto plazo, como se han comprobado algunos casos o estudios observacionales, con el fin de mejorar la sintomatología del paciente, evitando la señalización de metabolitos asociados al dolor como la histamina o la sustancia P<sup>(13,38,48,49,51-53)</sup>.

Por otro lado, de uso de prebióticos como la fibra fermentable o los polifenoles pueden ser una herramienta más a tener en cuenta a la hora de intentar modificar la taxonomía de la microbiota<sup>(44,45)</sup>.

A pesar de estas hipótesis y planteamientos, no existe evidencia que sustente alguna de estas intervenciones dietéticas, por lo que es necesario más investigación al respecto.

## 9.2. HIPOTESIS 2. EFECTO DE LA MICROBIOTA SOBRE EL SISTEMA INMUNITARIO Y LA INFLAMACIÓN.

Se conoce como la microbiota juega un papel clave en la integridad de la permeabilidad del intestino. La disbiosis aumenta la vulnerabilidad del hospedador y la activación del sistema inmunitario, ante la entrada de patógenos y metabolitos proinflamatorios.

Por otro lado, se conocen las necesidades de nutritivas del sistema inmunitario, tanto energéticas, como de minerales, vitaminas, ácidos grasos esenciales y aminoácidos, para poder llevar a cabo funciones vitales de defensa y mantenimiento de la homeostasis. La falta de estos recursos puede llevar a un mal funcionamiento o supresión del sistema inmunológico.

Una constante activación inmunitaria, desencadena en lo que se conoce como “inflamación crónica de bajo grado”, asociado a diversas disfunciones inmunológicas, metabólicas, cardiovasculares o neurológicas. La inmunosupresión, enfermedades autoinmunes, disfunción mitocondrial o fibromialgia pueden ser derivadas de este proceso de inflamación crónica, en el que la microbiota y la nutrición juegan un papel clave <sup>(17)</sup>.

La microbiota produce metabolitos que intervienen en este sistema, como los ácidos grasos de cadena corta (AGCC), como son el butirato, propanoato y acetato. Estos ácidos derivan de la fermentación de fibra soluble y polifenoles, hallados principalmente en vegetales. Tienen funciones vitales entre ellas, nutrir los enterocitos; activar vías antiinflamatorias interactuando con diferentes células a través de los receptores FFAR2 y FFAR3, en los enterocitos, el tejido adiposo y en los hepatocitos.

Por otro lado, otros compuestos las aminas biógenas o los disruptores endocrinos son metabolitos considerados tóxicos para el hospedador, producidas por la microbiota intestinal, capaces de causar una inflamación crónica de bajo grado en el individuo <sup>(32,36,43)</sup>.

Los lipopolisacáridos (LPS) que se encuentran en bacterias, virus u otros microorganismos pueden penetrar a la lámina propia cuando encontramos una permeabilidad aumentada, debido a las roturas de las proteínas de unión entre enterocitos. Esto supone la activación del sistema GALT (Gut-associated lymphoid tissue), gracias a la unión de los TLR4 (Toll Like Receptor), desencadenando una cascada inflamatoria. Otros componentes de las bacterias o virus (ácido lipoteicoico, los peptidoglicanos, la flagelina, el péptido de formilo y las estructuras únicas de ácido nucleico), desatan una respuesta inflamatoria, a través de la unión a los receptores TLR5 <sup>(42,47)</sup>. Esto implica un aumento de la inflamación sistémica o inflamación de bajo grado,

llegando a causar cambios a nivel neurológico y metabólico, con el fin de conseguir modular esta entrada de patógenos.

### 9.2.1. Posibles abordajes nutricionales.

Las intervenciones dietéticas pueden mejorar la inflamación de bajo grado y la función del sistema inmunitario mejorando la composición de la microbiota y sus metabolitos, disminuyendo la permeabilidad y la inflamación intestinal o aportando nutrientes al sistema inmunitario con el fin de resolver procesos inflamatorios <sup>(47)</sup>.

La suplementación con probióticos, pueden causar una mejora en la población de la microbiota intestinal, lo que supone una disminución de la permeabilidad y la disminución de la actividad del GALT.

Otras estrategias que pueden ser efectivas con el fin de modificar la microbiota intestinal y sus metabolitos, es la suplementación de nutrientes que favorezcan la producción de AGCC como triglicéridos de cadena media o fibras solubles, polifenoles o vitaminas, minerales, o ácidos grasos como el omega-3. Por otro lado, la modificación dietética, a través de la eliminación de una dieta occidental, basada en comida rápida, procesada, rica en azúcares, aditivos, grasas refinadas e hidrogenadas, baja en fibra y nutrientes, que puede producir permeabilidad intestinal <sup>(47,48)</sup>. O el uso de dietas que ayuden a modificar la población microbiana intestinal de forma beneficiosa, como dietas veganas o bajas en FODMAP'S, sin gluten, libres de fructosa o sorbitol, mediterráneas, hipocalóricas, o la dieta *IGUBAC*® , pueden suponer una disminución del dolor en pacientes con fibromialgia , gracias al aporte de prebióticos como la fibra soluble o los polifenoles como quercetina, antocianinas y otros flavonoides <sup>(13,38,48,49,51-53)</sup>. Esta serie de dietas beneficiosas también aumenta la disponibilidad de nutrientes que necesita el sistema inmune como ácidos grasos, vitaminas, minerales o aminoácidos, para llevar a cabo funciones fisiológicas.

En cuanto al timing de comidas, podemos utilizar varias estrategias para conseguir modular el proceso de inflamación como es respetar los ritmos circadianos, evitando comer durante horas nocturnas, y realizando las ingestas durante el día o aplicar ayunos intermitentes con el fin de permitir un descanso intestinal y disminuir la inflamación sistémica, ayudando a los procesos de autofagia. Todas estas estrategias de 'timing' deben ir acompañadas de unas correctas pautas dietéticas <sup>(49-52)</sup>.

Aunque aún no hay investigaciones que respalden este tipo de dietas, es interesante que se eviten alimentos que puedan contener disruptores endocrinos, como metales pesados, pesticidas, bisfenoles, indoles, hidrocarburos aromáticos policíclicos u otros compuestos que puedan alterar la funcionalidad de la microbiota, la permeabilidad intestinal y la homeostasis del sistema inmunitario.

## 10. CONCLUSIONES

El síndrome de fibromialgia es una patología con dificultad a la hora de abordarla, debido a al desconocimiento de su causa. Aunque cada vez sea mayor, es insuficiente los conocimientos que hoy en día aporta la ciencia sobre los posibles beneficios terapéuticos que puede suponer la nutrición a las alteraciones microbiológicas del intestino y su posible repercusión tanto en el sistema nervioso central como el proceso de inflamación crónica de bajo grado. Por otro lado, hay que tener en cuenta que la comunicación entre la microbiota con el sistema inmune y el sistema nervioso es bidireccional, lo que puede suponer que la microbiota sufra un modificación por alteraciones en el sistema nervioso central, como se ha comprobado en otras patologías.

Tras analizar los ensayos clínicos en humanos que encontramos en la literatura y comprobar que dicen otros estudios observacionales, estudios de casos y pilotos, podemos concluir que no existe evidencia suficiente para poder determinar un tratamiento nutricional efectivo en pacientes con fibromialgia hasta la fecha.

A pesar de no conocer un tratamiento nutricional efectivo, un abordaje integrativo teniendo en cuenta todas las variables que engloban a la persona, ejercicio, estrés, descanso y nutrición es básico para poder asegurar un tratamiento efectivo en patologías como la fibromialgia, donde el nutricionista juega un papel clave en tratamiento y abordaje de la microbiota intestinal, ayudando a mejorar el resto de variables como puede ser el descanso, o el ejercicio.

Hace falta más ensayos sobre la modificación de la microbiota a través de intervenciones nutricionales en pacientes con fibromialgia y cuáles son los mecanismos por los que el paciente puede sufrir beneficios, como disminución del dolor, la mejora del descanso o disminución de la fatiga.

## 11. BIBLIOGRAFÍA

1. L. Bazzichi C, Giacomelli A, Consensi V, Giorgi A, Al. B and et. One year in review 2020 : fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol*. 2020;(6):3–8.
2. ME. AB and, Gershwin. Fibromyalgia : A Critical and Comprehensive Review. *Clin REV ALLERG IMMUNOL*. 2015;49(October):100–51.
3. K. Hadlandsmyth DL, Dailey, B. A. Rakel, M.B. Zimmerman, C. GT. Vance ENM and et. al. Somatic symptom presentations in women with fibromyalgia are differentially associated with elevated depression and anxiety. *J Heal Psychol* 1. 2017;00(0):1–11.
4. Sluka KA and, Clauw DJ. NEUROBIOLOGY PF FIBROMYALGIA AND CHRONIC WIDESPREAD PAIN. *Neuroscience*. 2017;3(December):1–29.
5. M. Velasco. Dolor musculoesquelético : Fibromialgia y dolor miofascial. *Rev MÉDICA CLÍNICA LAS CONDES*. 2019;30(6):414–27.
6. O. Chen CR, RR. D and, Ji. Regulation of pain by neuro-immune interactions between macrophages and nociceptor sensory neurons. *Curr Opin Neurobiol* [Internet]. 2020;62:17–25. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.conb.2019.11.006>
7. Martinez-Fernandez L, Felix-soriano E, X. Fernandez-Galilea and MM-A. Inflammation and Oxidative Stress in Adipose Tissue. In: *OBESITY*. 2018. p. 63–92.
8. Lesnak J, Sluka KA. Chronic non-inflammatory muscle pain : central and peripheral mediators ScienceDirect Chronic non-inflammatory muscle pain : central and peripheral mediators. *Curr Opin Psychol* [Internet]. 2020;11(June 2019):67–74. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cophys.2019.06.006>
9. M. C. Bushnell MC and LAL. Cognitive and emotional control of pain and its disruption in chronic pain. *Nature*. 2013;14(July):502–11.
10. F. Wolfe DJ, Clauw MA, Fitzcharles DL, Goldenberg SK, Katz RS, Al. M and et. The American College of Rheumatology Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia and Measurement of Symptom Severity. *Am Coll Rheumatol*. 2010;62(5):600–10.
11. Skaer TL. Fibromyalgia : Disease Synopsis , Medication Cost Effectiveness and Economic Burden. *Pharmacoeconomics*. 2014;2–10.



12. Lesnak J and, Sluka. K. Chronic non-inflammatory muscle pain : central and peripheral mediators. *Curr Opin Psychol* [Internet]. 2019;11:67–74. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cophys.2019.06.006>
13. KA. Sluka L, Bement and MHF. Exercise-induced pain and analgesia? Underlying mechanisms and clinical translation. *Pain J*. 2018;159(9):1–7.
14. Sluka KA KSDJ and RL. Regular physical activity reduces the percentage of spinally projecting neurons that express mu-opioid receptors from the RVM. *Dep Phys Ther Rehabil Sci Univ Iowa*. 2020;(April):1–34.
15. FJ. Keefe J, Ballantyne F, Blyth R, Coghill A, Dickenson C, Dionne and et al. Publishing the best basic and applied pain science : open science and PAIN. *Pain J*. 2018;159(3):405–6.
16. R. Kuner and H, Flor. Structural plasticity and reorganisation in chronic pain. *Nat Publ Gr* [Internet]. 2017;18(1):20–30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrn.2016.162>
17. G. Banfi M, Diani P, Pigatto and E, Reali. T Cell Subpopulations in the Physiopathology of Fibromyalgia : Evidence and Perspectives. *Int J Mol Sci Rev*. 2020;1186(21):1–13.
18. B. Gerdle, M Ernberg, K. Mannerkopi, B. Larsson, E. Kosek NC and et. al. Increased Interstitial Concentrations of Glutamate and Pyruvate in Vastus Lateralis of Women with Fibromyalgia Syndrome Are Normalized after an Exercise Intervention – A Case-Control Study. *PLoS One*. 2016;3(October):1–24.
19. Minerbi A, and Fitzcharles M. Review Gut microbiome : pertinence in fibromyalgia. 2020;99–104.
20. D. Esser, J. Lange, G. Marinos, M. Sieber, L. Best, D. Prasse et al. Functions of the Microbiota for the Physiology of Animal Metaorganisms. *J Innate Immun*. 2019;11:393–404.
21. M. Toribio-mateas and A, Bester. Diet and the microbiome in precision medicine [Internet]. *Precision Medicine for Investigators, Practitioners and Providers*. Elsevier Inc.; 2020. 445–452 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-819178-1.00043-5>

22. Garc C, Fraile-mart O, Ana MG, Pekarek L, Castellanos AJ, Noguerales-fraguas F, et al. Diet at the Gut Microbiota – Immune System Interplay . 2021;
23. M. Clos-garcia N, Andrés-marin G, Fernández-eulate L, Abecia JL, Lavín S, Van Liempd et al. Gut microbiome and serum metabolome analyses identify molecular biomarkers and altered glutamate metabolism in fibromyalgia. *EBioMedicine*. 2019;46:499–511.
24. Sawaddiruk P, Apaijai N, Paiboonworachat S, Kaewchur T, Kasitanon N, Jaiwongkam T, et al. Coenzyme Q10 supplementation alleviates pain in pregabalin-treated fibromyalgia patients via reducing brain activity and mitochondrial dysfunction. *Free Radic Res* [Internet]. 2019;0(0):1–9. Available from: <https://doi.org/10.1080/10715762.2019.1645955>
25. Latorre I. Monosodium glutamate and aspartame in perceived pain in fibromyalgia. 2013;
26. Wepner F, Scheuer R, Schuetz-wieser B, Machacek P, Pieler-bruha E, Cross HS, et al. Effects of vitamin D on patients with fibromyalgia syndrome : A randomized placebo-controlled trial. *Pain* [Internet]. 2014;155(2):261–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2013.10.002>
27. Alves CRR, Santiago BM, Lima FR, Otaduy MCG, Roschel H, Calich ANAL, et al. Creatine Supplementation in Fibromyalgia : A Randomized , Double-Blind , Placebo-Controlled Trial. 2013;65(9):1449–59.
28. Pagliai G, Colombini B, Dinu M. Effectiveness of a Khorasan Wheat – Based Replacement on Pain Symptoms and Quality of Life in Patients with Fibromyalgia. 2020;0(0):1–8.
29. Mb JD, Frpc BCH. Food Supplements in the Treatment of Primary Fibromyalgia : A Double-blind , Crossover Trial of Anthocyanidins and Placebo. 2000;189–99.
30. Merchant RE, Andre CA, Wise CM. Nutritional Supplementation with *Chlorella pyrenoidosa* for Fibromyalgia Syndrome : Crossover Study. 9(4):37–54.
31. Minerbi A, Gonzalez E, Brereton NJB, Anjarkouchian A, Dewar K. Altered microbiome composition in individuals with fibromyalgia. 2019;160(11).
32. Iebba V, Totino V, Gagliardi A, Santangelo F, Cacciotti F, Trancassini M, et al.

- Eubiosis and dysbiosis : the two sides of the microbiota. 2016;1–12.
33. López-rodríguez MM, Granero J. Endocrinología , Diabetes y Nutrición Patrones de evitación y conductas alimentarias en pacientes con fibromialgia. 2017;64(9):480–90.
  34. Aparicio VA. Association of Dietary Habits with Psychosocial Outcomes in Women with Fibromyalgia: The al-Andalus Project. J Acad Nutr Diet [Internet]. 2017;117(3):422-432.e1. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jand.2016.09.023>
  35. Miguel-a LA, Rafecas M. Dietary aspects in fibromyalgia patients : results of a survey on food awareness , allergies , and nutritional supplementation. 2012;2615–21.
  36. Bjørklund G, Dadar M, Chirumbolo S, Aaseth J. Biomedicine & Pharmacotherapy Fibromyalgia and nutrition : Therapeutic possibilities ? 2018;103(February):531–8.
  37. Elma Ö, Yilmaz ST, Deliens T, Coppeters I, Clarys P, Nijs J, et al. Do Nutritional Factors Interact with Chronic Musculoskeletal Pain ? A Systematic Review. :1–23.
  38. Garcia-gutierrez E, Narbad A, Rodríguez JM, Gaspar JM. Autism Spectrum Disorder Associated With Gut Microbiota at Immune , Metabolomic , and Neuroactive Level. 2020;14(October):1–14.
  39. Lattanzio SM. Fibromyalgia syndrome : a Metabolic approach Grounded in Biochemistry for the remission of symptoms. 2017;4(November):1–8.
  40. Moss P, Benson HAE, Will R, Wright A. Patients with knee osteoarthritis who score highly on the PainDETECT questionnaire present with multi-modality hyperalgesia , increased pain and impaired physical function Authors School of Medicine and Pharmacology University of Western Australia T.Wright@curtin.edu.au Prof Anthony Wright School of Physiotherapy and Exercise Science Email T.Wright@curtin.edu.au Financial Support. 0.
  41. Va M, Rami L. Increased Glutamate / Glutamine Compounds in the Brains of Patients With Fibromyalgia A Magnetic Resonance Spectroscopy Study. 2010;62(6):1829–36.
  42. Obrenovich MEM. Leaky Gut , Leaky Brain ? Microorg Rev. 2018;6:1–13.
  43. Liu Y, Wang Y, Ni Y, Tse MA, Panagiotou G, Xu A, et al. Clinical and Translational Report Gut Microbiome Fermentation Determines the Efficacy of Exercise for Diabetes Prevention Clinical and Translational Report Gut Microbiome Fermentation

- Determines the Efficacy of Exercise for Diabetes Prevention. *Cell Metab* [Internet]. 2020;1–15. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.11.001>
44. Roman P, Estévez AF, Miras A, Sánchez-labraca N, Cañadas F, Vivas AB, et al. A Pilot Randomized Controlled Trial to Explore Cognitive and Emotional Effects of Probiotics in Fibromyalgia. 2018;(February):1–9.
  45. Galland L. REVIEW The Gut Microbiome and the Brain. 2014;17(12):1261–72.
  46. A. Baj E, Moro M, Bistoletti V, Orlandi F, Crema C, Giaroni. Glutamatergic Signaling Along The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Int J Mol Sci Rev*. 2019;20:1–37.
  47. Synthesis B, Lowry E, Marley J, Mcveigh JG, Mcsorley E, Allsopp P, et al. Dietary Interventions in the Management of Fibromyalgia : A Systematic Review and. 2020;
  48. Zinöcker MK. The Western Diet – Microbiome-Host Interaction and. 2018;1–15.
  49. Pilot A, Trial ORC, Slim M, Calandre EP, Garcia-leiva JM, Rico-villademoros F, et al. The Effects of a Gluten-free Diet Versus a Hypocaloric Diet Among Patients With Fibromyalgia Experiencing Gluten Sensitivity – like Symptoms. 2016;00(00):1–8.
  50. And SB-A, Welz P. Review Circadian Regulation of Adult Stem Cell Homeostasis and Aging. *Stem Cell* [Internet]. 2020;26(6):817–31. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.stem.2020.05.002>
  51. McGinnis GR, Young ME. Circadian regulation of metabolic homeostasis : causes and consequences. 2016;163–80.
  52. E. Poggiogalle, H. Jamshed and CP. Circadian Regulation of Glucose, Lipid, and Energy Metabolism in Humans. *metabolism*. 2018;(july):11–27.