



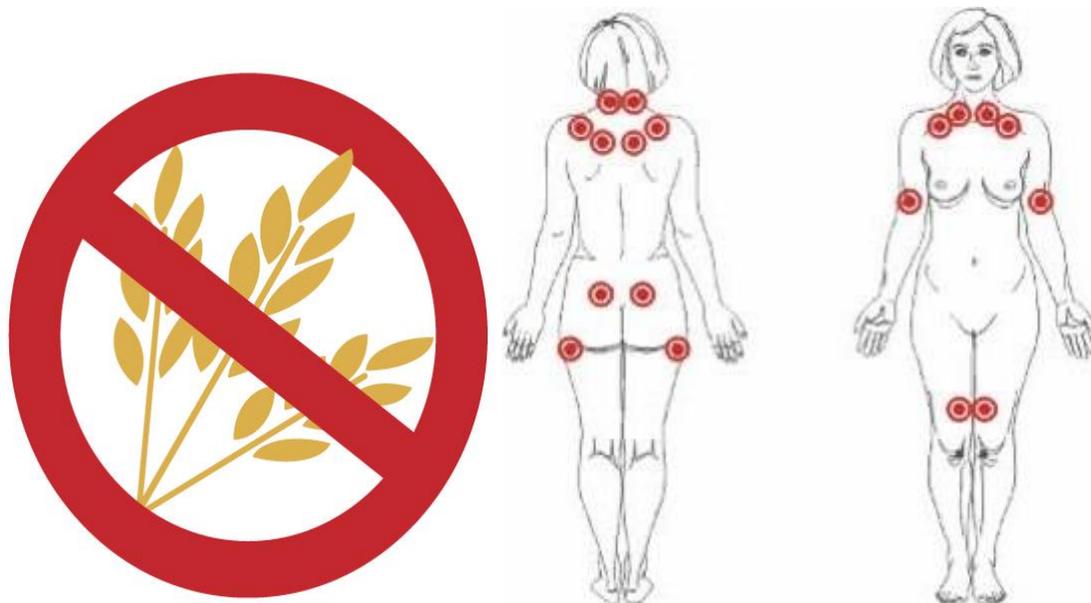
Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

**PREVALENCIA DE LA SENSIBILIDAD AL
GLUTEN NO CELÍACA Y VALORACIÓN DE
LA RESPUESTA A UNA DIETA SIN GLUTEN
EN UNA COHORTE DE PACIENTES CON
FIBROMIALGIA**



Miriam Almirall Bernabé

Tesis doctoral

2021

TESIS DOCTORAL



Universitat Autònoma
de Barcelona

PREVALENCIA DE LA SENSIBILIDAD AL GLUTEN NO CELÍACA Y VALORACIÓN DE LA RESPUESTA A UNA DIETA SIN GLUTEN EN UNA COHORTE DE PACIENTES CON FIBROMIALGIA

Tesis doctoral presentada por Miriam Almirall Bernabé

Programa de Doctorado en Medicina, Departamento de Medicina

Directores de la Tesis Doctoral

Prof. Sara Marsal Barril

Dr. Francesc Casellas Jordà

Tutor de la Tesis Doctoral

Prof. Albert Selva O'Callaghan

2021

Agradecimientos

La realización de esta tesis doctoral no hubiese sido posible sin la ayuda y apoyo de las siguientes personas a quienes quiero expresar mi agradecimiento.

A los directores de esta tesis, la Prof. Marsal y el Dr. Casellas, gracias por su confianza, apoyo, paciencia, disponibilidad y enseñanzas. La Prof. Sara Marsal me ha enseñado como disfrutar del trabajo bien hecho, con entrega, exigencia y cuidando todos los detalles, y como ser una gran profesional, con grandes dosis de humanidad y empatía. Y lo más importante, confió en mí en un momento difícil y me dio la oportunidad de formar parte del Servicio de Reumatología del Hospital Universitario Vall d'Hebron y conocer así a grandes profesionales y mejores personas. El Dr. Casellas ha sido un gran apoyo para mí, enseñándome todo aquello que no sabía sobre los trastornos relacionados con el gluten con palabras amables y una sonrisa siempre en la boca.

Al tutor de esta tesis, el Prof. Albert Selva, mostrándose siempre amable y disponible.

Especial mención al Dr. Cayetano Alegre que me ha ayudado a entender los entresijos de la Fibromialgia y a valorar al paciente como un todo, con una clase y elegancia fuera de lo habitual.

Al Dr. Joan Maymó por sus enseñanzas y su amistad, por haber tenido tanta paciencia conmigo, haber confiado en mí y haberme apoyado siempre. A mis compañeros y amigos del Hospital del Mar, Silvia, Paula, David, Laia... por tantos momentos compartidos. A Mapi, por estar cuando se la necesitaba y saber escuchar siempre.

A mis compañeros de la Unidad de Experiencia en Síndromes de Sensibilización Central.

A Mayte, por ser una “todoterreno” capaz de hacer muchas cosas y hacerlas todas bien, aparte de ser una gran persona. A Judith y a Marta por ser compañeras, aparte de excelentes profesionales. A Pepe por la pasión que pone en todo lo que hace. A Ramon,

por su profesionalidad, humanidad y sentido del humor. A Jesús, por sus enseñanzas en investigación básica.

A mis compañeros de Reumatología, María, Andrea, Fanny, Mireia, Alba, María, Ernesto, Fina, Juanjo, Gustavo, Helena, Raquel, Xabi y Salva, por sus enseñanzas, su apoyo, su profesionalidad y por todas las cosas que hemos pasado juntos.

A Elena por ser la secretaria más eficiente que conozco, a parte de una persona siempre amable y comprensiva.

A todos los compañeros que han participado en este estudio, el Dr. Dot, la Dra. De Torres, la Dra. Alerany, la Dra. Burgos y el Sr. Seguro. Gracias, por su tiempo, conocimientos y aportaciones, sin ellos este proyecto no se hubiera podido llevar a cabo.

A todos los pacientes con Fibromialgia que han contribuido de forma desinteresada para que este proyecto se pudiera llevar a cabo. Gracias por su confianza y colaboración.

A mis amigos, por brindarme siempre su apoyo y enseñarme el verdadero significado de la palabra amistad.

A mi familia, por estar siempre a mi lado y ayudarme a ser mejor persona. Quería hacer una mención especial a César y a Nati, mis padres, y a Abril y Guillem, mis dos hijos. A César y a Nati, por cuidarme siempre y enseñarme tantas cosas de la vida, pero sobre todo a tener valores y ser buena persona. A Abril y Guillem, por ser la luz que ilumina mi camino, mi razón de ser.

A todos, gracias por hacerme la vida más fácil.

“La vida no es esperar a que pase la tormenta, es aprender a bailar bajo la lluvia”

Vivian Greene

ABREVIATURAS

ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
NMDA	<i>N-Methyl-D-Aspartate</i>
RMN	Resonância Magnética Nuclear
BDNF	<i>Brain Derived Neurotrophic Factor</i>
TNF	<i>Tumor Necrosis Factor</i>
IC	Intervalo de Confianza
CRH	<i>Corticotropin Releasing Hormone</i>
TRG	Trastornos Relacionados con el Gluten
DSG	Dieta Sin Gluten
ERO	Especies Reactivas de Oxígeno
SOD	Superóxido Dismutasa
IDG	Índice de Dolor Generalizado
EGS	Escala de Gravedad de Síntomas
ACTTION	<i>Analgesic, Anesthetic, and Addiction Clinical Trial Translations Innovations Opportunities and Networks</i>
APS	<i>American Pain Society</i>
OMERACT	<i>Outcome Measures in Rheumatology</i>
EVA	Escala Visual Analógica
FIQ	<i>Fibromyalgia Impact Questionnaire</i>
HAD	Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión
SF-36	<i>Short-Form-36</i>
EULAR	<i>European League Against Rheumatism</i>
EC	Enfermedad Celíaca
AT	Alergia al Trigo

SGNC	Sensibilidad al Gluten No Celíaca
HLA	<i>Human Leukocyte Antigen</i>
FODMAPs	<i>Fermentable Oligo-, Dis-, Mono-sacharides and Polyols</i>
GSRS	<i>Gastrointestinal Symptom Rating Scale</i>
CSS	Cuestionario de Síntomas de Salerno
IgA	Inmunoglobulina A
UE	Unidad Especializada
HUVH	Hospital Universitario Vall d'Hebron
EII	Enfermedad Inflamatoria Intestinal
ELISA	<i>Enzyme Linked Immunosorbent Assays</i>
AINEs	Antiinflamatorios No Esteroideos
IMC	Índice de Masa Corporal
MA	Miriam Almirall
GR	Gramos
OR	<i>Odds Ratio</i>

ÍNDICE

ÍNDICE

RESUMEN	13
ABSTRACT	15
1. INTRODUCCIÓN	17
1.1. Fibromialgia	18
1.1.1. Concepto.....	18
1.1.2. Prevalencia.....	20
1.1.3. Etiopatogenia.....	21
1.1.4. Diagnóstico.....	29
1.1.5. Evaluación.....	36
1.1.6. Tratamiento.....	37
1.1.7. Pronóstico.....	44
1.1.8. Comorbilidades.....	44
1.2. Trastornos Relacionados con el Gluten	46
1.2.1. Concepto.....	46
1.2.2. Sensibilidad al Gluten No Celíaca.....	49
1.2.2.1. Concepto.....	49
1.2.2.2. Prevalencia.....	49
1.2.2.3. Etiopatogenia.....	49
1.2.2.4. Diagnóstico.....	50
1.2.2.5. Tratamiento.....	53
1.3. Relación entre Trastornos Relacionados con el Gluten y Fibromialgia	55
1.3.1. Respuesta a una Dieta Sin Gluten en pacientes con Fibromialgia.....	55

1.3.2. Sintomatología de la Sensibilidad al Gluten No Celíaca y de la Fibromialgia.....	56
1.3.3. Prevalencia de Enfermedad Celíaca y Sensibilidad al Gluten No Celíaca en pacientes con Síndrome del Intestino Irritable y Fibromialgia	58
2. JUSTIFICACIÓN.....	60
3. HIPÓTESIS.....	64
4. OBJETIVOS.....	66
4.1. Objetivo principal.....	67
4.2. Objetivos secundarios.....	67
5. PACIENTES Y MÉTODOS.....	68
5.1. Tipo de estudio.....	69
5.2. Población a estudio.....	69
5.3. Procedimientos.....	70
5.4. Medidas principales y análisis estadístico.....	76
5.5. Consideraciones éticas.....	77
6. RESULTADOS.....	78
6.1. Flujo de pacientes y características basales.....	79
6.2. Prevalencia de la Sensibilidad al Gluten No Celíaca.....	82
6.3. Evaluación de la respuesta clínica a la Dieta Sin Gluten.....	82
6.4. Pacientes respondedores a la dieta que no cumplieron criterios de Sensibilidad al Gluten No Celíaca.....	85
6.5. Diferencias en las características basales entre respondedores y no respondedores a la Dieta Sin Gluten.....	86

6.6. Predictores de respuesta a la Dieta Sin Gluten.....	88
6.7. Diferencias en las características basales entre los pacientes respondedores cumplidores y respondedores no cumplidores de los criterios para Sensibilidad al Gluten No Celíaca.....	89
6.8. Predictores de cumplimiento de los criterios diagnósticos para Sensibilidad al Gluten No Celíaca	91
7. DISCUSIÓN.....	92
7.1. Flujo de pacientes y características basales.....	93
7.2. Prevalencia de la Sensibilidad al Gluten No Celíaca.....	95
7.3. Evaluación de la respuesta clínica a la Dieta Sin Gluten.....	97
7.4. Pacientes respondedores a la dieta que no cumplieron criterios de Sensibilidad al Gluten No Celíaca.....	99
7.5. Predictores de respuesta a la Dieta Sin Gluten.....	100
7.6. Predictores de cumplimiento de los criterios diagnósticos para Sensibilidad al Gluten No Celíaca.....	104
7.7. Principales limitaciones.....	104
7.8. Aplicabilidad práctica.....	105
8. CONCLUSIONES.....	108
9. LÍNEAS FUTURAS DE INVESTIGACIÓN	110
10. BIBLIOGRAFÍA.....	112
11. ANEXOS.....	141
11.1. Anexo I: Métodos de evaluación clínica en pacientes con Fibromialgia.....	142
11.2. Anexo II: Informe del Comité de Etica, Hoja de información para participantes y documento de Consentimiento Informado.....	149

11.3. Anexo III. Documentacion asociada a la información dietética facilitada a los participantes.....	155
1.4. Anexo IV. Documentación asociada a la codificación de los participantes y registro de los datos.....	158

Resumen

Introducción. Resulta de especial interés estudiar la relación existente entre la Fibromialgia y la Sensibilidad al Gluten No Celíaca (SGNC) por la prevalencia de ambas enfermedades, por sus síntomas extra intestinales parecidos y por la respuesta a una Dieta Sin Gluten (DSG) objetivada en algunos pacientes con Fibromialgia. **Hipótesis.** La prevalencia de la SGNC sería mayor en pacientes con Fibromialgia que la estimada en la población general, un porcentaje de pacientes con Fibromialgia superior al 25% respondería a una DSG de seis semanas de duración, un porcentaje de pacientes respondedores a la DSG superior al 50% no cumpliría los criterios diagnósticos para SGNC y características basales de los pacientes se asociarían tanto a la respuesta a la DSG como al cumplimiento de los criterios diagnósticos de SGNC. **Objetivos.** El objetivo principal fue establecer la prevalencia de la SGNC según los criterios de los expertos de Salerno en una cohorte de pacientes adultos con Fibromialgia de una unidad hospitalaria especializada. Los objetivos secundarios fueron evaluar la respuesta clínica a la DSG de seis semanas de duración, la evolución de la sintomatología intestinal y extra intestinal, el porcentaje de pacientes respondedores a la DSG que no cumplieron los criterios diagnósticos y las características basales que se asociaron tanto a la respuesta a la DSG como al cumplimiento de los criterios diagnósticos de SGNC. **Métodos.** Estudio experimental no controlado llevado a cabo en una cohorte de pacientes con Fibromialgia de una Unidad Hospitalaria entre Junio de 2018 y Diciembre de 2019. De los candidatos a participar en el estudio, pacientes mayores de edad que cumplían criterios de clasificación y de diagnóstico para Fibromialgia, se excluyeron aquellos con diagnósticos previos de Alergia al Trigo (AT), Enfermedad Celíaca (EC) y aquellos que estaban realizando una DSG. Posteriormente, se les realizó una analítica y una fibrogastroscopia y se descartaron aquellos pacientes que cumplían criterios de AT o EC. Todos los

pacientes seleccionados siguieron los dos pasos de los criterios de Salerno: evaluación de la respuesta a la DSG y provocación con gluten controlada con placebo a simple ciego en los respondedores a la dieta. Se analizó el porcentaje de pacientes que cumplían los criterios diagnósticos de Salerno, que respondían a la DSG, que mejoraban más del 30% y del 50% en determinadas variables clínicas tras la dieta, el cambio medio en estas variables, las diferencias en las características basales entre pacientes respondedores y no respondedores a la dieta y entre cumplidores y no cumplidores de los criterios y los factores predictores de respuesta y de cumplimiento de los criterios mediante los test estadísticos correspondientes. **Resultados.** 142 pacientes con Fibromialgia fueron seleccionados para participar en el estudio. Se objetivó una prevalencia de la SGNC del 5,6%, similar a la estimada en la población general. Sólo un 21,8% de los pacientes respondió a la DSG, preferentemente a expensas de mejoría en la sintomatología intestinal. No se observó mejoría significativa de la sintomatología extra intestinal. Un 74,2% de los pacientes que respondieron a la DSG no cumplieron los criterios diagnósticos de SGNC. Los factores predictores de la respuesta a la DSG fueron la presencia de diarrea y de linfocitosis intraepitelial y un menor grado de ansiedad. No se hallaron características basales asociadas al cumplimiento de los criterios de SGNC en respondedores debido al bajo número de pacientes que discriminaron entre gluten y placebo. **Conclusión.** Según los resultados obtenidos en este estudio, no puede recomendarse una DSG de forma sistemática a todos los pacientes con Fibromialgia, aunque podría valorarse en aquellos con presencia de diarrea y/o de linfocitosis intraepitelial para evaluar si se producen mejorías en su sintomatología intestinal.

Abstract

Introduction. It is of special interest to study the relationship between Fibromyalgia and Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS), for its prevalence, for its similar extra intestinal symptoms and for the response to a Gluten Free Diet (FGD) objectified in some patients with Fibromyalgia. **Hypothesis.** The prevalence of NCGS would be higher in patients with Fibromyalgia than the estimated in the general population, a percentage of Fibromyalgia patients greater than 25% would respond to a six-week GFD, a percentage of responders to a GFD greater than 50% would not fulfill the NCGS diagnostic criteria and there would be baseline characteristics of the patients that would be associated with the response to a GFD and the fulfillment of the NCGS diagnostic criteria. **Objectives.** The main objective of the study was to establish the prevalence of NCGS according to the Salerno experts' criteria in a cohort of Fibromyalgia patients from a Specialized Hospital Unit. The secondary objectives were to evaluate the clinical response to the six-week GFD, the evolution of intestinal and extra intestinal symptoms, the percentage of responders to the GFD who did not fulfill the NCGS diagnostic criteria and the baseline characteristics that were associated with the response to the GFD and the fulfillment of the NCGS diagnostic criteria. **Methods.** Uncontrolled experimental study in a cohort of patients with Fibromyalgia from a Hospital Unit between June 2018 and December 2019. Of the candidates for the participation in the study, consecutive patients who fulfilled the classification and the diagnostic criteria for Fibromyalgia at least 18 years old, those with previous diagnoses of Wheat Allergy (WA) or Celiac Disease (CD) and those who were already following a GFD were excluded. Subsequently, a blood test and a fibro gastroscopy were performed and those patients who fulfilled criteria for WA or CD were excluded. All the selected patients followed the two steps of the Salerno Experts' criteria: evaluation of the response to the six-week GFD and placebo-controlled gluten challenge

in responders performed by a single blinded procedure. The percentage of patients that fulfilled the Salerno Experts' Criteria for NCGS, that responded to a six-week GFD, that achieved greater than 30% and 50% improvements in clinical outcomes, the mean changes in these outcomes from baseline, the differences in baseline characteristics between responders and non-responders to the GFD and between criteria fulfillers and criteria non-fulfillers and baseline characteristics associated with the response to the GFD and the fulfillment of the NCGS diagnostic criteria were analyzed using appropriate statistical test. **Results.** 142 patients with Fibromyalgia in whom CD and WA had been excluded were selected for participating in the study. A prevalence of NCGS of 5.6%, similar to that estimated in the general population (0.6-6%), was observed. Only 21.8% of the patients responded to the GFD, preferably at the expense of improvement in intestinal symptoms. No significant improvement in extra intestinal symptoms was observed. 74.2% of the patients who responded to the GFD did not fulfill the Salerno Experts' Criteria for NCG. Predictive factors of the response to the GFD were the presence of diarrhea and intraepithelial lymphocytosis and lower levels of anxiety. No baseline characteristics were found associated with the fulfillment of the NCGS criteria in responders to the GFS due to the low number of patients who discriminated between gluten and placebo in placebo-controlled gluten challenge. **Conclusion.** According to the results obtained in this study, a FGD cannot be systematically recommended to all patients with Fibromyalgia, although it could be evaluated in those with diarrhea or intraepithelial lymphocytosis to evaluate if there are improvements in their intestinal symptoms.

1. INTRODUCCIÓN

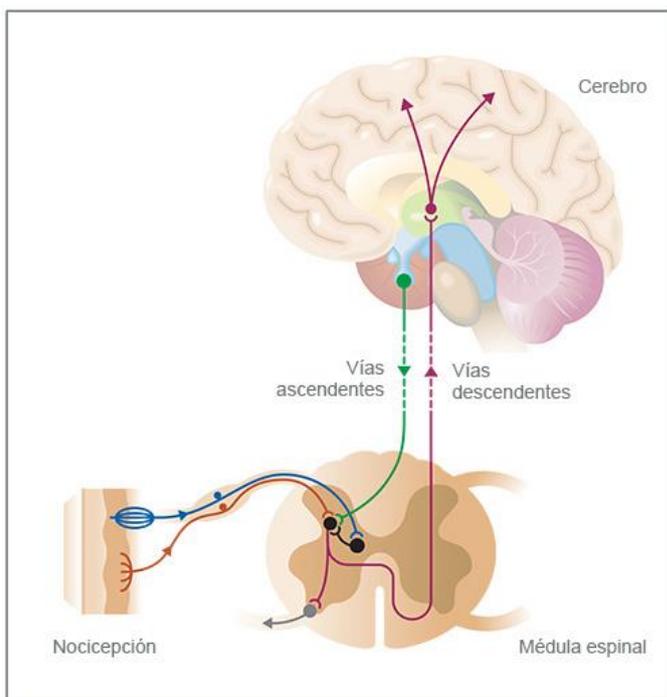
1.1. Fibromialgia

1.1.1. Concepto

La Fibromialgia es una enfermedad crónica, de etiología desconocida, caracterizada por dolor musculo esquelético generalizado y múltiples síntomas acompañantes entre los que destacan la fatiga y los trastornos del sueño (1-5).

Forma parte, junto con otras enfermedades como el Síndrome de Fatiga Crónica o el Síndrome del Intestino Irritable, de los llamados Síndromes de Sensibilización Central (6-8). Se caracterizan por una hiperexcitabilidad del sistema nervioso central ante estímulos periféricos provocando una disminución del umbral del dolor, hiperalgesia, y una percepción de dolor ante estímulos normalmente no dolorosos, alodinia. En estos síndromes existe una amplificación de las vías excitatorias y una disfunción de las vías inhibitorias del sistema nervioso central (6-8), las cuales se representan en la siguiente imagen.

Imagen 1. Vías ascendentes excitatorias y vías descendentes inhibitorias de transmisión de los estímulos dolorosos en el sistema nervioso central.



El término Sensibilización Central fue acuñado en 1989 por el Dr. Wolf basándose en un modelo con ratones que mostraban hiperexcitabilidad de las neuronas de la médula espinal delante de una agresión tisular periférica (8-10). Inicialmente la respuesta estaba vinculada a estímulo o agresión tisular periférica, pero con el tiempo se ha ido observando que ésta no es necesaria para desencadenar el proceso (8-10).

La Sensibilización Central se definiría como un estado de hiperexcitación del sistema nervioso central que afecta a estructuras espinales y supraespinales debido a una amplificación de la señal neuronal independientemente de la existencia de un desencadenante periférico definido (8).

Posteriormente, en la década del año 2000 se definieron los Síndromes de Sensibilización Central como un conjunto de síndromes que se solapan y se caracterizan por una hiperexcitabilidad del sistema nervioso central sin clara patología estructural, siendo la Fibromialgia su principal prototipo (6-8).

Anteriormente al concepto de Síndromes de Sensibilización Central, la Fibromialgia ya era una vieja conocida.

En 1904, el neurólogo William Gowers acuñó el término fibrositis para describir un cuadro de dolor musculo esquelético similar a lo que hoy conocemos como Fibromialgia, que él atribuía a una inflamación del tejido fibroso del músculo. Pero no es hasta 1975 cuando Hensch empieza a utilizar el nombre de Fibromialgia, que significa dolor en los músculos y el tejido fibroso, al no encontrar inflamación periférica. El término Fibromialgia deriva de “fibros” (fibra, tejidos blandos del cuerpo), “mios” (músculo) y “algia” (dolor) (11).

Aunque en 1981 se realizó el primer estudio que validaba los puntos dolorosos (11), no fue hasta 1990 cuando se establecieron los primeros criterios de clasificación de la enfermedad, definidos por el *American College of Rheumatology* (ACR). Estos criterios

se basan en la existencia de dolor crónico generalizado y de determinados puntos dolorosos, pretendiendo clasificar, agrupar e identificar a personas con sintomatología similar y un proceso fisiopatológico común con el fin de mejorar su atención en todos los aspectos (1).

En 1992 la Fibromialgia fue reconocida como enfermedad por la Organización Mundial de la Salud e incluida en su manual de Clasificación Internacional de Enfermedades (12) y en la década de los 90 se publicaron los primeros estudios que apuntaban a una disfunción del Sistema Nervioso Central (11).

1.1.2. Prevalencia

La prevalencia estimada de la Fibromialgia en la población española es del 2,4%, según el estudio EPISER. Es la primera causa de dolor musculo esquelético generalizado y la segunda causa de consulta a Reumatología después de la artrosis (3, 13, 14).

La prevalencia mundial oscila del 2 al 8% de la población general, dependiendo de los criterios utilizados (15-17).

Queiroz et al analizaron los resultados de distintos estudios epidemiológicos realizados en 26 países, observando un promedio de prevalencia de la enfermedad de un 2,7%, con unos rangos que oscilaban entre el 0,4% de Grecia y el 9,3% de Túnez. Por continentes, la prevalencia en América fue del 3,1%, en Europa del 2,5% y en Asia del 1,4%. El estudio también confirmó que se trata de una enfermedad mucho más prevalente en mujeres, con una prevalencia media de un 4,2%, en contraste con un 1,4% en los hombres, con una ratio hombre-mujer de 1:3 (18).

El estudio EPISER también objetivó que la Fibromialgia es significativamente más prevalente en mujeres (4,2%) que en hombres (0,2%), con una *Odds Ratio* para mujeres de 22,5 (95% IC:7,2- 69,9) (14).

A pesar de que existen ciertas variaciones, la prevalencia de la Fibromialgia es similar en diferentes países, culturas y grupos étnicos (15, 16).

1.1.3. Etiopatogenia

Su etiología es desconocida y probablemente intervienen múltiples mecanismos, de los cuales el más aceptado es la alteración en el procesamiento de las señales dolorosas a nivel del sistema nervioso central debido a su sensibilización (6-8, 19).

- Alteraciones genéticas

Se han identificado diversas vías genéticas alteradas, principalmente reacionadas con el metabolismo de neurotransmisores y catecolaminas, con receptores opioides (que modulan la liberación y/o recaptación de neurotransmisores), con quimiocinas inflamatorias, con la función mitocondrial, con la fosforilación oxidativa y con los canales de sodio y calcio dependientes de voltaje (20-28).

- Alteraciones en el procesamiento/regulación del dolor

Actualmente es la teoría más aceptada. Los pacientes perciben como dolorosos los estímulos nociceptivos a un nivel inferior que los controles debido a fenómenos de sumación temporal del dolor, a la reducción en el control inhibitorio del dolor, a alteraciones en receptores del dolor y en neurotransmisores y a alteraciones en la activación de áreas cerebrales relacionadas con la percepción dolorosa, demostradas por neuroimagen funcional (8, 29-34).

En la Fibromialgia se ha objetivado una amplificación de las vías aferentes de transmisión de las señales dolorosas, un procesamiento anómalo del dolor a nivel cerebral y una disfunción de las vías eferentes inhibitorias (8).

La amplificación de las vías aferentes se ha demostrado por el aumento en la liberación de ciertos neurotransmisores excitatorios, como el glutamato o la sustancia P, y por

alteraciones de neuroreceptores como los *N-Methyl-D-Aspartate* (NMDA) en la asta dorsal de la médula espinal.

La activación de áreas cerebrales involucradas en el procesamiento emocional y cognitivo del dolor como la ínsula, el córtex cingulado anterior o el córtex prefrontal, ante estímulos mecánicos de poca intensidad, visualizados en Resonancia Magnética Nuclear (RMN) funcional en pacientes con Fibromialgia es una prueba del procesamiento anómalo del dolor a nivel cerebral.

Finalmente, la disfunción de las vías eferentes inhibitorias se evidenciaría por el descenso de neurotransmisores involucrados como la serotonina y la noradrenalina (8).

En la Fibromialgia, se ha observado que los estímulos mecánicos repetitivos desencadenan una amplificación del campo receptivo neuronal. Por un fenómeno conocido como sumación temporal o *wind up*, estos estímulos reiterados inducen la potenciación de respuestas evocadas por fibras C amielínicas, dando lugar a un dolor mal localizado, difuso, quemante y más duradero en el tiempo. Se estima que está mediado, entre otros, por el glutamato y los receptores NMDA (8).

En pacientes con Fibromialgia, se ha objetivado también un aumento en las concentraciones del *Brain-Derived Neurotrophic Factor* (BDNF) o Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro tanto en plasma como en líquido cefaloraquídeo respecto a controles sanos (35-37). El BDNF es un factor de crecimiento endógeno involucrado en la supervivencia neuronal y en la neuroplasticidad de los sistemas nervioso central y periférico. Está involucrado tanto en la excitación de las vías estimuladoras ascendentes (aumentando la expresión de receptores NMDA y la liberación de glutamato) como en la disfunción de las vías inhibitorias descendentes (35-38).

- **Neuroinflamación**

En la Fibromialgia se ha descrito la presencia de fenómenos neuroinflamatorios que podrían desarrollar un papel fundamental en el origen y/o mantenimiento del dolor. Se ha objetivado un aumento de citocinas proinflamatorias en plasma y en líquido cefalorraquídeo (39-41).

Existen resultados contradictorios sobre las concentraciones plasmáticas de interleucinas (IL) (42-44, 46, 47). Determinados estudios evidencian un aumento de las concentraciones plasmáticas de IL-6, IL-8, IL-1 β o *Tumor Necrosis Factor-alpha* (TNF- α) en pacientes con Fibromialgia (42-45) y otros estudios no evidencian estas diferencias respecto a los sujetos control (46, 47).

Se ha objetivado un aumento de la concentración de IL-8 en el líquido cefalorraquídeo, sugiriendo que la neuroinflamación podría ser un proceso desencadenante o perpetuador de esta enfermedad (42, 48).

En un estudio realizado con Tomografía por Emisión de Positrones se evaluó la captación cerebral de una proteína regulada positivamente por la microglía activada, objetivando una hipercaptación cortical de dicha proteína en pacientes con Fibromialgia respecto a los controles sanos. Estos datos apoyarían la hipótesis de la hiperactivación glial como factor etiopatogénico en esta enfermedad (49).

- **Neuropatía periférica**

Se han objetivado alteraciones de las fibras nerviosas periféricas pequeñas, a nivel cutáneo y corneal, con disminución de su diámetro y densidad, en pacientes con Fibromialgia (50-52).

Grayston et al hallaron en un metanálisis de 2019 una prevalencia de la neuropatía de fibra pequeña del 49 % en pacientes con Fibromialgia. La prevalencia obtenida mediante biopsia cutánea fue del 45% y mediante microscopía óptica confocal del 59% (53).

La neuropatía periférica es un trastorno de los nervios periféricos que afecta principalmente a las fibras somáticas pequeñas y también a las fibras autónomas, lo que produce cambios sensoriales -como dolor, ardor, hormigueo o entumecimiento- y disfunción autonómica -como sequedad de mucosas, inestabilidad y molestias en la vejiga- Muchos pacientes con Fibromialgia presentan alteraciones del sistema nervioso autónomo, con sintomatología neurovegetativa (54, 55).

Diversos estudios que analizan la variabilidad de la frecuencia cardíaca en pacientes con Fibromialgia han demostrado cambios consistentes con una hiperactividad simpática mantenida asociada a una hiporeactividad simpática al estrés ortostático (54).

Martínez-Lavin considera que la Fibromialgia es un síndrome de dolor neuropático mantenido simpáticamente. Propone que, en individuos susceptibles, el estado crónico adrenérgico causado por una situación de estrés físico o psíquico puede provocar dolor neuropático a través de la hiperexcitabilidad de los ganglios de la raíz dorsal (54).

- **Alteraciones del sueño**

La mayoría de los pacientes con Fibromialgia presentan alteraciones en el ritmo del sueño, aunque se desconoce si estos trastornos son consecuencia, causa del dolor o forman parte de la misma alteración del sistema nervioso central (8).

El análisis de los datos polisomnográficos ha demostrado que estos pacientes tienen un sueño de onda corta reducido y ritmos α anormales, lo que sugiere vigilia durante el sueño no REM (*Rapid eye movement*) (8).

La calidad del sueño está muy relacionada con el procesamiento del dolor en el sistema nervioso central. Una menor calidad del sueño altera la función de las vías eferentes inhibitorias del dolor (8, 55, 56) y la sustancia P, neurotransmisor excitatorio aumentado en la Fibromialgia, altera el ritmo y la eficiencia del sueño (57, 58).

- **Ansiedad y alteraciones del estado de ánimo**

Se ha objetivado la presencia de ansiedad y/o depresión en más de la mitad de los pacientes con Fibromialgia e incluso en el 80% de los casos según distintas series clínicas (59-62) y tanto la alexitimia como el distrés psicológico exacerbaban la sintomatología dolorosa y empeoran la calidad de vida (61, 63).

Un reciente estudio de cohortes prospectivo observó la existencia de una relación bidireccional entre la Fibromialgia y los trastornos psiquiátricos. La tasa de incidencia para recibir un diagnóstico de Fibromialgia después de desarrollar un trastorno psiquiátrico (en comparación con no tener este trastorno) fue de 5,54 (IC del 95% = 4,99 a 6,16). La tasa de incidencia para recibir un diagnóstico psiquiátrico después de desarrollar Fibromialgia (en comparación con no tenerla) fue de 4,05 (IC del 95% = 3,58–4,59). Estos resultados sugieren vulnerabilidades biopsicosociales compartidas entre la Fibromialgia y los trastornos psiquiátricos (64).

- **Alteraciones neuroendocrinas**

Se han objetivado anormalidades en el eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal, con respuesta anormal al estrés, en pacientes con Fibromialgia (65-67).

Crofford et al reportaron bajas concentraciones de cortisol libre en orina de 24 horas en respuesta a la Hormona Liberadora de Corticotropina o *Corticotropin Releasing Hormone* (CRH) exógena, sugiriendo la hiporespuesta de la glándula suprarrenal (68).

Otro estudio objetivó que tras la administración de IL-6, que estimula la secreción de CRH, disminuía la liberación de corticotropina en pacientes con Fibromialgia respecto a controles sanos, sugiriendo también el funcionamiento anómalo del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal en esta enfermedad (69).

- **Alteraciones gastrointestinales**

Un elevado porcentaje de pacientes con Fibromialgia refieren sintomatología gastrointestinal y se ha descrito una elevada prevalencia de Síndrome del Intestino Irritable en estos pacientes, mayor al 40% en la mayoría de las series publicadas (70-72).

Entre los posibles mecanismos fisiopatológicos que explicarían la relación entre los síntomas gastrointestinales y la Fibromialgia encontraríamos la comorbilidad favorecida por la sensibilización del sistema nervioso central, la intolerancia a determinados alimentos y las alteraciones en la microbiota y en el eje cerebro-intestino (6-8, 72-93).

Tanto la Fibromialgia como el Síndrome del Intestino Irritable son enfermedades que forman parte de los síndromes de sensibilización central y los pacientes con estos síndromes pueden cumplir criterios de varias enfermedades que se engloban en esta clasificación (6, 8, 70, 73, 76, 77, 81, 82, 84).

Según un estudio realizado por Arranz et al, el 7% de pacientes con Fibromialgia referían sufrir intolerancias alimentarias, siendo la intolerancia a la lactosa la más frecuente (71).

López-Rodríguez et al realizaron un estudio observacional descriptivo en 60 personas sanas y 60 pacientes con Fibromialgia objetivando un mayor número de evitaciones en el grupo de Fibromialgia con diferencias significativas en la evitación de lactosa, verduras, cereales y cafeína (94).

Se han descrito cambios en la microbiota intestinal en ciertas comorbilidades asociadas a la Fibromialgia, como la obesidad, la ansiedad y la depresión. La disbiosis intestinal puede provocar un aumento de la permeabilidad intestinal, objetivada en pacientes con Fibromialgia, permitiendo el acceso de ciertas sustancias nocivas al torrente sanguíneo que podrían atravesar también la barrera hematoencefálica (70, 92).

Un estudio de Goebet et al evidenció que la permeabilidad intestinal, determinada por el test de los tres azúcares, estaba aumentada en el 32,5% de los 40 pacientes con Fibromialgia estudiados y en el 1,7% de los 57 sujetos controles (92).

El sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado representa una de las formas de alteración de la microbiota intestinal. Pimentel et al reportaron este diagnóstico en el 100% de los 42 pacientes con Fibromialgia que realizaron el test del hidrógeno espirado con lactulosa, comparado con el 84% de los 111 pacientes con Síndrome del Intestino Irritable y con el 20% de los 15 controles sanos. Objetivaron una correlación significativa entre el dolor y los niveles de hidrogeno en el test en los pacientes con Fibromialgia (93). Otros estudios más recientes también han objetivado datos sugestivos de disbiosis intestinal en pacientes con Fibromialgia en relación con sujetos sanos (95, 96).

En un estudio de Clos-Garcia et al se observó una menor diversidad de bacterias intestinales en 105 pacientes con Fibromialgia respecto a 54 controles sanos. Hallaron una reducción significativa de *Bifidobacterium* y de *Eubacterium Gener* en los pacientes con Fibromialgia. *Eubacterium Gener* es una bacteria que participa en el metabolismo de neurotransmisores, concretamente en la transformación de glutamato a GABA (96).

- **Alteraciones en el estrés oxidativo**

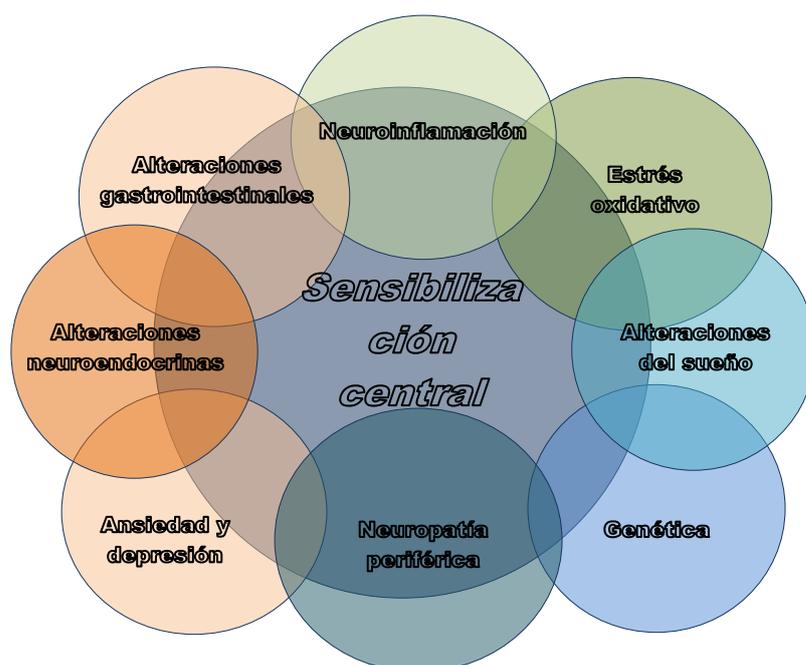
El estrés oxidativo es el desequilibrio entre la producción de especies reactivas de oxígeno (ERO) y la capacidad del cuerpo para reparar el daño causado.

En pacientes con Fibromialgia se han descrito alteraciones mitocondriales y aumento del estrés oxidativo, que podrían aumentar la sensibilización del sistema nervioso central actuando como factores desencadenantes y/o como perpetuadoras (97-99).

Las ERO tienen un papel importante en el desarrollo del dolor, no sólo por sensibilización periférica directa, sino también por la activación de varias citocinas (por ejemplo, TNF- α , IL-1 β y IL-6) (99).

En resumen, la Fibromialgia es una enfermedad muy heterogénea y compleja, que incluye una amplia gama de mecanismos centrales y periféricos muy interrelacionados entre sí que pueden suceder simultáneamente. Por ejemplo, la CRH y la sustancia P, que se liberan ante situaciones estresantes, estimulan a los mastocitos para que segreguen citocinas proinflamatorias, que a su vez estimulan aún más la liberación de CRH y también de sustancia P, neuropéptido que actúa como neurotransmisor excitatorio. La CRH también juega un papel fundamental en el aumento de la permeabilidad intestinal, que conlleva paso de endotoxinas al torrente sanguíneo, provocando también una mayor inflamación sistémica mediada por citocinas. El BDNF, que se ha hallado aumentado tanto en pacientes con Fibromialgia como con Síndrome del Intestino Irritable, se une al receptor Tirosin quinasa-B, aumentando la liberación de óxido nítrico, activando a receptores NMDA que potencian la entrada de calcio a la neurona presináptica, desencadenando la liberación de mediadores excitatorios del dolor como el glutamato y la sustancia P (102). La Fibromialgia puede considerarse una enfermedad compleja y multifactorial, con varios mecanismos fisiopatológicos implicados y relacionados entre sí.

Figura 1. Principales mecanismos etiopatogénicos descritos en Fibromialgia



1.1.4. Diagnóstico

El diagnóstico de la Fibromialgia es eminentemente clínico. Se pueden utilizar los criterios de clasificación de Fibromialgia del ACR de 1990, que se basan principalmente en el dolor (1), y/o los criterios diagnósticos preliminares del ACR de 2010 (5) o sus modificaciones de 2011 (103) y de 2016 (104), que se basan en una mayor variedad de síntomas, como la fatiga, los trastornos del sueño o los trastornos cognitivos.

Los criterios de clasificación del ACR de 1990, que se presentan en la tabla 1, tienen una sensibilidad del 88,4% y una especificidad del 81,1%.

Los criterios diagnósticos del ACR de 2010 se basan en la puntuación de dos cuestionarios: el Índice de Dolor Generalizado (IDG) y la Escala de Gravedad de Síntomas (EGS) que evalúa la gravedad de la fatiga, del sueño no reparador y de los trastornos cognitivos y la presencia de síntomas somáticos (5).

Los criterios modificados de 2011, que se presentan en la tabla 2, son auto aplicables, simplifican el número de síntomas somáticos, reduciéndolos a la presencia o no de cefalea, dolor o calambres en el bajo abdomen y depresión e incluyen la escala de gravedad de la Fibromialgia, que resulta de la suma del IDG y la EGS. Tienen una sensibilidad del 86% y una especificidad del 90% (103).

Existe una versión española de estos criterios diagnósticos modificados en 2011, validada en 2014, con una sensibilidad del 88,3% y una especificidad del 91,8% utilizando el diagnóstico clínico como patrón oro (105).

Los criterios diagnósticos de 2016, que se presentan en la tabla 3, subdividen las áreas de dolor en cinco regiones, incluyen que el dolor ha de estar presente en al menos cuatro de estas cinco regiones y, lo más importante, remarcan que el diagnóstico de Fibromialgia es válido independientemente de la existencia de otros diagnósticos (104).

Tabla 1. Criterios de clasificación del *American College of Rheumatology* de 1990 para Fibromialgia

Los criterios de clasificación del ACR de 1990 se definen por la presencia de los dos siguientes criterios:

- 1. Historia de dolor crónico generalizado de más de tres meses de duración que afecta como mínimo, tres de los cuatro cuadrantes del cuerpo (hemicuerpo derecho e izquierdo por encima y por debajo de la cintura). A parte, se ha de referir dolor en el esqueleto axial (columna cervical, dorsal, lumbar y pared torácica anterior)**
- 2. Dolor a la presión en al menos 11 de los 18 puntos elegidos (9 puntos pares):**
 - **Occipucio:** inserciones occipitales de los músculos suboccipitales
 - **Cervical anterior:** proyección cervical anterior de los espacios intertransversos C5-C7
 - **Trapezio:** punto medio del borde superior del trapecio
 - **Supraespinoso:** origen del supraespinoso, por encima del borde medial de la espina escapular
 - **Segunda costilla:** segunda unión condrosternal
 - **Epicóndilo lateral:** 2 cm distal del epicóndilo
 - **Glúteo:** cuadrante supero externo de la nalga
 - **Trocánter mayor:** cara posterior del trocánter mayor
 - **Rodilla:** bola adiposa en la cara interna de la rodilla

Figura 2. Puntos dolorosos en Fibromialgia según los criterios de clasificación del *American College of Rheumatology* de 1990

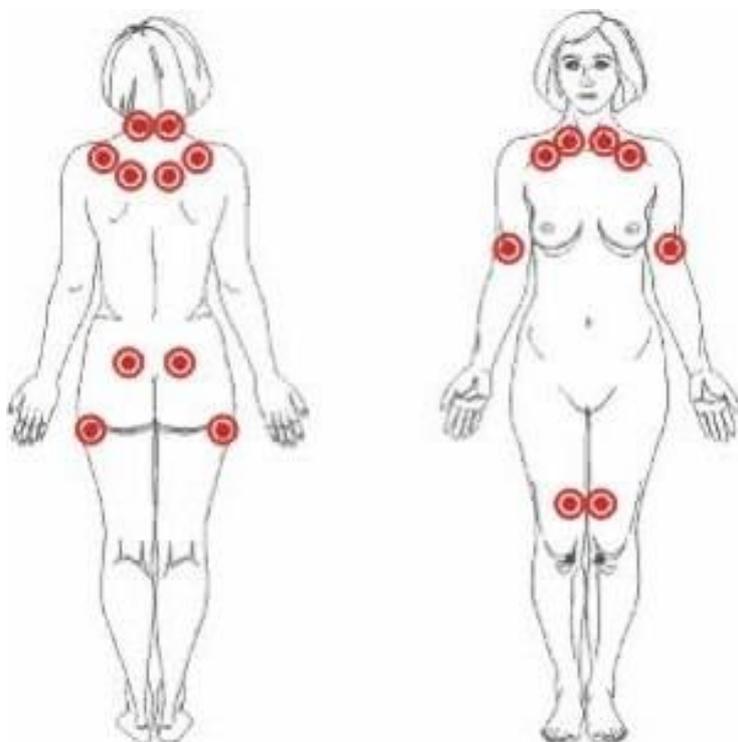


Tabla 2. Criterios diagnósticos del *American College of Rheumatology* de 2010 modificados para Fibromialgia

Un paciente satisface los criterios de ACR 2010 modificados para Fibromialgia si cumple las siguientes condiciones:

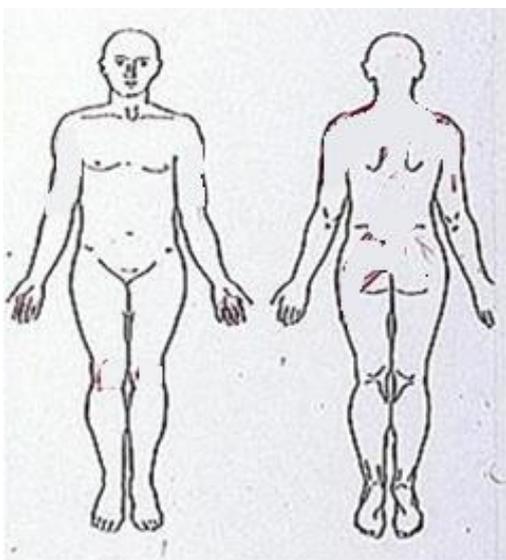
1. Índice de dolor generalizado (IDG) ≥ 7 y escala de gravedad de síntomas (EGS) ≥ 5 o IDG de 4-6 y EGS ≥ 9
2. Los síntomas han de estar presentes al menos durante 3 meses
3. El paciente no presenta otro trastorno que pueda explicar el dolor

Índice de Dolor Generalizado (1 punto por cada zona; puntuación: 0-19)

Ponga una cruz sobre cada área en la que ha sentido dolor durante la semana pasada, teniendo en cuenta que no debe incluir los dolores producidos por otras enfermedades que padezca (artrosis, tendinitis, etc.)

	Izquierda	Derecha
Cintura Escapular	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Brazo Mitad Superior	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Brazo Mitad Inferior	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cadera	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pierna Mitad Superior	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pierna Mitad Inferior	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mandíbula	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pecho (Tórax)	<input type="checkbox"/>	
Abdomen	<input type="checkbox"/>	
Espalda Mitad Superior	<input type="checkbox"/>	
Espalda Mitad Inferior	<input type="checkbox"/>	
Cuello	<input type="checkbox"/>	

Sombree las áreas donde tiene dolor



Escala de gravedad de síntomas (Puntuación: de 0-12 puntos)

Señale con una cruz la gravedad de estos síntomas durante la semana pasada, utilizando las siguientes escalas, que se puntúan del 0 (leve) al 3 (grave):

- **No ha sido un problema**
- **Problema leve**, ocasional
- **Problema moderado**, presente casi siempre
- **Problema grave**, continuo, persistente

	NO	LEVE	MODERADO	GRAVE
PUNTOS	0	1	2	3
A. FATIGA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
B. SUEÑO NO REPARADOR	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C. TRASTORNOS COGNITIVOS	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Marque la casilla que corresponda si ha padecido uno de los síntomas durante los últimos 6 meses

PUNTOS	0	1
A. DOLOR DE CABEZA	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI
B. DOLOR O CALAMBRES EN LA PARTE BAJA DEL ABDOMEN	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI
C. DEPRESIÓN	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI

Tabla 3. Criterios diagnósticos del *American College of Rheumatology* de 2016 para Fibromialgia

Un paciente satisface los criterios de ACR de 2016 para Fibromialgia si cumple las siguientes condiciones:

- 1. Índice de dolor generalizado (IDG) ≥ 7 y escala de gravedad de síntomas (EGS) ≥ 5 o IDG de 4-6 y EGS ≥ 9**
- 2. Dolor generalizado, definido como dolor en al menos cuatro de las cinco regiones**
- 3. Los síntomas han de estar presentes al menos durante 3 meses**
- 4. El diagnóstico de Fibromialgia es válido independientemente de la existencia de otros diagnósticos. El diagnóstico de Fibromialgia no excluye la presencia de otras enfermedades clínicamente importantes**

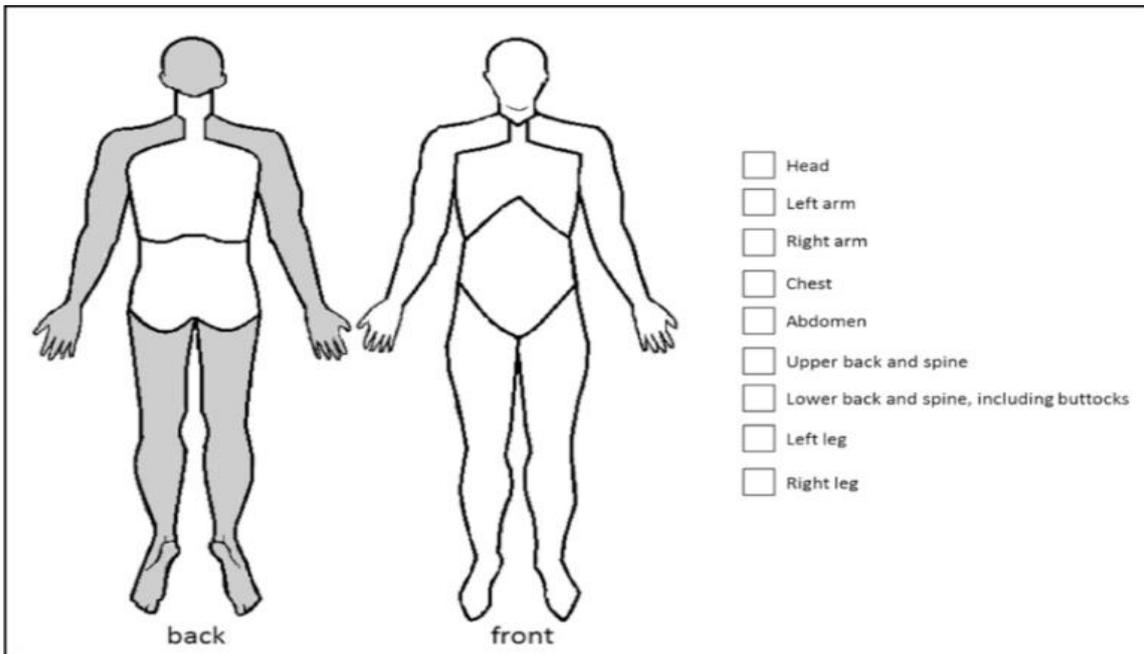
Recientemente el Grupo de trabajo de Fibromialgia del proyecto *ACTION-APS PAIN TAXONOMY* (que incluye a la asociación americana *ACTION, Analgesic, Anesthetic, and Addiction Clinical Trial Translations Innovations Opportunities and Networks*, y a la APS, *American Pain Society*) abordó el estado actual de los criterios diagnósticos de Fibromialgia y propuso unos criterios alternativos más simplificados (106), que se presentan en la tabla 4.

Tabla 4. Criterios diagnósticos del grupo *ACTION-APS PAIN TAXONOMY* para Fibromialgia

Un paciente satisface los nuevos criterios de Fibromialgia si cumple las siguientes condiciones:

- 1. Dolor multiárea definido por 6 o más áreas de 9 posibles**
- 2. Problemas de sueño de moderados a severos o fatiga**
- 3. El dolor multiárea y la fatiga o los problemas de sueño han de estar presentes durante al menos 3 meses**

Figura 3. Áreas de dolor de los Criterios diagnósticos del grupo *ACTION-APS PAIN TAXONOMY*



1.1.5. Evaluación

Según el grupo OMERACT, *Outcome Measures in Rheumatology*, que evalúa las medidas de desenlace en Reumatología, los principales dominios de interés en la evaluación de los pacientes con Fibromialgia son el dolor, la fatiga, la valoración global del paciente, el sueño, la hipersensibilidad, la calidad de vida relacionada con la salud, la función física, la ansiedad, la depresión y la disfunción cognitiva (107).

La mayoría de estos dominios se pueden evaluar mediante los cuestionarios de evaluación que utilizamos en la práctica clínica habitual.

- Escala Visual Analógica (EVA) de la intensidad del dolor y de la fatiga

Mide de forma visual la intensidad del dolor y la fatiga respecto a la última semana con una escala de 0 a 10 cm.

- Cuestionario de impacto de la Fibromialgia, *Fibromyalgia Impact Questionnaire* (FIQ)

Engloba la evaluación de la función (dificultad para la realización de actividades de la vida diaria), del impacto de la enfermedad (influencia global que ejerce la Fibromialgia sobre el paciente) y de la intensidad de los principales síntomas. Su puntuación varía entre los valores de 0 a 100.

Disponemos en la actualidad de dos versiones para la población española, la del FIQ original, de 2007 (108), y la del FIQ revisado, de 2013 (109).

La versión revisada mantiene la estructura factorial y la esencia de los constructos medidos por cada dominio, pero se diferencia en el formato de puntuación y en la adición de cuatro nuevos ítems que no tenía su versión original, relativos a problemas de memoria sensibilidad al tacto, problemas de equilibrio y sensibilidad a estímulos ambientales.

- **Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión (HAD)**

Es un instrumento de autoevaluación para detectar malestar emocional (ansiedad y depresión) en poblaciones con enfermedad física. Evalúa por separado ansiedad y depresión en dos subescalas de 0 a 21 puntos. Los valores son de 8 a 10 son casos probables o dudosos y de 11 a 21 casos definidos (110).

- **Cuestionario de calidad de vida Short-Form-36, SF-36 (111)**

Consta de 36 ítems agrupados en 11 preguntas que engloban 8 dimensiones o dominios: funcionamiento físico, rol físico, dolor corporal, funcionamiento social, salud mental, rol emocional, vitalidad y salud general. Las puntuaciones de cada uno de los dominios oscilan entre los valores de 0 a 100, siendo 100 un resultado que indica una salud óptima y 0 que refleja un estado de salud muy malo.

1.1.6. Tratamiento

El tratamiento de la Fibromialgia debe tener como objetivo la mejoría de la calidad de vida relacionada con la salud, por lo que a menudo requiere un enfoque multidisciplinar, con una combinación de medidas no farmacológicas y farmacológicas. Debería estar diseñado de forma individualizada de acuerdo con la intensidad de los síntomas principales, las preferencias y las comorbilidades del paciente (3, 4, 112).

1.1.6.1. Tratamiento no farmacológico

Las medidas no farmacológicas incluyen la educación sanitaria, la terapia de ejercicio físico, la terapia cognitivo-conductual y también la terapia multi componente (al menos una terapia educacional o psicológica con al menos una terapia de ejercicio físico). Han demostrado su eficacia sobre el dolor, el malestar físico, la función y el estado de ánimo (112).

- Educación sanitaria

La educación sanitaria básica al paciente por sí sola, sin combinación con otras estrategias terapéuticas como ejercicio físico o terapia cognitivo-conductual, no ha demostrado ser efectiva en pacientes con Fibromialgia (113).

Actualmente se está explorando la educación en neurociencia del dolor, que pretende explicar con conceptos sencillos la neurofisiología del dolor (114-116).

- Terapia de ejercicio físico

La terapia de ejercicio físico ha demostrado en múltiples estudios su eficacia, con mejorías en el dolor, la fatiga, el sueño, la funcionalidad y el estado de ánimo (4, 112, 117-124).

Busch et al realizaron una revisión sistemática sobre los efectos de diferentes estrategias terapéuticas de ejercicio físico incluyendo treinta y cuatro estudios con 2.276 participantes. Se objetivó, con una evidencia moderada, que el ejercicio aeróbico tenía efectos positivos en el bienestar global, la función física y el dolor (117).

El ejercicio aeróbico utiliza grandes grupos musculares, involucrándolos en movimientos repetidos, con aumento de la frecuencia cardíaca, pero sin superar el umbral anaeróbico (hasta 70-85%) (4).

Bidonde et al realizaron también una revisión sistemática sobre los efectos del ejercicio físico aeróbico incluyendo trece ensayos clínicos con 839 pacientes que objetivaron, con una evidencia de calidad baja mejorías en la intensidad del dolor, en la rigidez y en la función física (118).

Los ejercicios de fortalecimiento muscular, principalmente los de fuerza de resistencia, también han demostrado eficacia en la reducción del dolor y en la mejoría de la función física en revisiones sistemáticas (119). Este tipo de ejercicios se basan en la realización de contracciones musculares contra determinadas resistencias (4).

- **Terapia cognitivo-conductual**

La terapia cognitivo-conductual es una terapia psicológica que consiste en cambiar distorsiones cognitivas y comportamientos desadaptativos, en mejorar la regulación emocional y en el desarrollo de estrategias de afrontamiento que permitan resolver problemas actuales.

Esta terapia ha demostrado eficacia, aunque de forma discreta, en reducir el dolor y mejorar el estado de ánimo y la discapacidad funcional de pacientes con Fibromialgia.

Una revisión sistemática de la literatura ha demostrado estos resultados en 23 estudios clínicos con un total de 2.031 pacientes incluidos, 1.073 pacientes en grupos de terapia cognitivo-conductual y 958 en grupos control (125).

- **Terapia multi componente**

Las terapias multi componente son terapias combinadas que incluyen al menos una terapia educacional o psicológica con al menos una terapia de ejercicio físico. Han demostrado mejorías, principalmente en dolor y funcionalidad, en pacientes con Fibromialgia (126).

Hauser et al realizaron una revisión sistemática que comparó tratamiento multi componente con tratamiento individualizado (tratamiento habitual, educacional, relajación o lista de espera). Incluyeron nueve ensayos clínicos, randomizados y controlados, con 1.119 pacientes. Objetivaron que el tratamiento multi componente reducía el dolor, la fatiga, los síntomas depresivos y las limitaciones en la calidad de vida relacionada con la salud en comparación con el tratamiento individualizado (126).

1.1.6.2. Tratamiento farmacológico

Los tratamientos farmacológicos también pueden ser útiles para tratar algunos de los síntomas de la Fibromialgia porque hay datos de cierta eficacia sobre éstos, con

reducciones de las escalas de dolor de un 30% o un 50% en un determinado porcentaje de pacientes y diferencias estadísticamente significativas respecto a placebo. Se pueden utilizar en monoterapia o de forma combinada (112, 127-133).

La amitriptilina es un antidepresivo tricíclico que inhibe la serotonina y la noradrenalina. Se ha demostrado su eficacia en reducir el dolor, el sueño y la fatiga (112, 127).

Cinco revisiones sistemáticas que incluyeron más de 900 sujetos evidenciaron que un mayor número de pacientes con amitriptilina alcanzaron una reducción igual o mayor al 30% del dolor (riesgo relativo de 1,60, IC 95% 1,15-2,24). También se objetivó una mejoría moderada en el sueño y pequeña en la fatiga (127).

La ciclobenzaprina es un relajante muscular de acción central con una estructura y una función similar a los tricíclicos. Se ha demostrado su eficacia en mejorar el dolor y el sueño (112, 128). Un metanálisis que incluyó cinco ensayos clínicos controlados con placebo con 312 sujetos mostró diferencias significativas en la valoración global, en el sueño y en el dolor (128).

La duloxetina y el milnacipram son antidepresivos inhibidores duales de la recaptación de serotonina y noradrenalina. Se ha demostrado su eficacia en el dolor, el sueño, la depresión y la limitación funcional (112, 129).

En una reciente revisión sistemática que incluyó quince estudios con casi 7.000 pacientes, se objetivaron mejorías en el dolor, en el sueño y en la calidad de vida de los pacientes. En el 22,2% de los pacientes con Fibromialgia se observaron reducciones del dolor iguales o superiores al 50%, en comparación con un 13,7% del grupo placebo, y en un 40% reducciones del dolor iguales o superiores al 30%, en comparación con un 29,1% del grupo placebo.

La pregabalina es un análogo del ácido gamma-aminobutírico que se une a los canales de calcio dependientes de voltaje inhibiendo la liberación de neurotransmisores excitatorios,

como el glutamato y la sustancia P. También se ha demostrado que es eficaz para tratar el dolor, el sueño, la limitación funcional y la ansiedad en pacientes con Fibromialgia (112, 130).

Una revisión sistemática que incluyó cinco ensayos clínicos con más de 3.000 sujetos objetivó que un mayor porcentaje de pacientes con pregabalina vs placebo presentaban reducciones del dolor iguales o superiores al 50% (22,2% vs 13,7%), iguales o superiores al 30% (40% vs 29,1%), y mejorías globales en la fatiga y en el sueño (130).

La fluoxetina, inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, puede tener un papel si se añade a amitriptilina (112, 131, 132).

El tramadol (150-300 mg/día) es un opioide débil con acción doble de agonista de los receptores μ -opioides y de inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina. Se ha demostrado su modesta eficacia para el tratamiento del dolor en pacientes con Fibromialgia (112, 133). Un estudio con 313 participantes objetivó que un mayor número de pacientes en el brazo de tratamiento activo con tramadol alcanzaban una mejoría superior o igual al 30% del dolor respecto a placebo (riesgo relativo de 1,77, IC 95% 1,26 -2,48) (133).

En una revisión sistemática, se identificaron dieciséis estudios con 1.474 participantes que evaluaban la terapia combinada de dos o más fármacos para tratar la Fibromialgia.

Tres estudios combinaron un fármaco antiinflamatorio no esteroideo con una benzodiacepina (306 participantes); dos estudios combinaron amitriptilina con fluoxetina (89 participantes); dos amitriptilina con un agente diferente (92 participantes); dos melatonina con un antidepresivo (164 participantes); uno carisoprodol, paracetamol y cafeína (58 participantes); uno combinación de tramadol y paracetamol (315 participantes); uno ácido málico y magnesio (24 participantes); uno un inhibidor de la monoaminoxidasa con 5-hidroxitriptófano (200 participantes); y otro pregabalina con

duloxetina (41 participantes). La heterogeneidad entre los distintos estudios en términos de la clase de agentes evaluados, las combinaciones específicas utilizadas, los resultados obtenidos y las dosis administradas impidieron cualquier metanálisis. Ninguno de los estudios tuvo suficiente calidad para llegar a resultados concluyentes, aunque tres estudios objetivaron alguna evidencia de que la terapia combinada reducía más el dolor que la monoterapia. Estos ensayos probaron tres combinaciones diferentes: melatonina y amitriptilina, fluoxetina y amitriptilina, y pregabalina y duloxetina (131).

1.1.6.3. Recomendaciones generales

Las recomendaciones generales para el manejo de la Fibromialgia según la *European Lique Against Rheumatism* (EULAR) están conformadas por unos principios generales y unas recomendaciones específicas, donde se incluyen aquellos tratamientos no farmacológicos y farmacológicos con suficiente grado de evidencia (112).

Las recomendaciones generales principales incluyen el diagnóstico precoz de la enfermedad, la evaluación integral del dolor, la función y el contexto psicosocial y el enfoque multidisciplinar, con una combinación de tratamientos no farmacológicos y farmacológicos. El enfoque multidisciplinar debe tener como objetivo la mejora de la calidad de vida relacionada con la salud y debe ser diseñado de acuerdo con la intensidad de los síntomas principales, con la funcionalidad física y con las preferencias y comorbilidades del paciente.

Las recomendaciones para el manejo de la Fibromialgia según EULAR, con nivel y grado de evidencia, fuerza de recomendación y grado de acuerdo se resumen en la tabla 5 (112).

Tabla 5. Recomendaciones generales para el manejo de la Fibromialgia según la *European Lige Against Rheumatism*

Recomendación	Nivel de evidencia	Grado	Fuerza de recomendación	Acuerdo (%)
Principios generales				
1. El manejo óptimo requiere un diagnóstico precoz. La plena comprensión de la Fibromialgia (FM) requiere una evaluación integral del dolor, la función y el contexto psicosocial. Se debe reconocer como una compleja y heterogénea condición donde hay un procesamiento anormal del dolor y otras características secundarias. En general la gestión de la FM debe tomar la forma de un enfoque gradual.	IV	D		100
2. El tratamiento de la FM debe tener como objetivo la mejora de la calidad de vida relacionada con la salud, por lo que el tratamiento, a menudo, requiere un enfoque multidisciplinar con una combinación de modalidades de tratamiento no farmacológico y farmacológico diseñadas, de acuerdo con la intensidad del dolor, función, características asociadas (tales como depresión), fatiga, trastornos del sueño y las preferencias y comorbilidad del paciente. La toma de decisiones debe ser compartida por el paciente. El tratamiento inicial debe centrarse en las terapias no farmacológicas.	IV	D		100
Recomendaciones específicas				
1. Tratamiento no farmacológico				
Ejercicio físico aeróbico y ejercicios de fortalecimiento	Ia	A	Fuerte	100
Terapias cognitivo-conductuales	Ia	A	Débil	100
Terapias multicomponentes	Ia	A	Débil	93
Terapias físicas definidas: acupuntura o hidroterapia	Ia	A	Débil	93
Terapias de meditación en movimiento (qigong, yoga, taichí) y reducción del estrés basado en el mindfulness	Ia	A	Débil	71-73
2. Tratamiento farmacológico				
Amitriptilina	Ia	A	Débil	100
Duloxetina o milnacipran	Ia	A	Débil	100
Tramadol	Ib	A	Débil	100
Pregabalina	Ia	A	Débil	94
Ciclobenzaprina	Ia	A	Débil	75

1.1.7. Pronóstico

La Fibromialgia comporta un elevado impacto en la calidad de vida relacionada con la salud de las personas que la sufren y tiene un elevado impacto socioeconómico (3, 4, 14, 134, 135).

Es una enfermedad crónica, de curso oscilante, y que no acostumbra a ser progresiva. La gravedad de la afectación depende de diversos factores como las comorbilidades asociadas, los factores familiares, el soporte social, el nivel socioeconómico y la actitud frente a la enfermedad (4, 134,136).

1.1.8. Comorbilidades

La Fibromialgia es más prevalente en pacientes con enfermedades crónicas y es importante intentar diferenciar los diferentes problemas de salud para realizar una mejor intervención sobre ellos (137).

Estos pacientes pueden cumplir criterios de varias enfermedades que se engloban dentro de los Síndromes de Sensibilización, con mayor o menor grado de afectación de cada una de ellas, debido a sus mecanismos etiopatogénicos comunes (6-8).

También numerosos estudios han objetivado una mayor prevalencia de la Fibromialgia en pacientes con enfermedades reumáticas inflamatorias en relación a la observada en la población general (138-157).

En pacientes con Artritis Reumatoide se ha objetivado una prevalencia de Fibromialgia del 4 al 46% (138-142), con Lupus Eritematoso Sistémico del 6 al 28% (143, 144), con Síndrome de Sjogren del 12 al 31% (145, 146) y con Espondiloartritis, incluyendo la Artritis Psoriásica, del 4 al 38% (147-156).

Los pacientes con enfermedades inflamatorias que cumplen criterios de Fibromialgia presentan peores índices de actividad, un mayor número de comorbilidades, físicas y

psicológicas, una peor calidad de vida, un mayor impacto en el trabajo y requieren con mayor frecuencia un tratamiento biológico (138, 139, 142, 149, 151, 152, 155-158).

Es destacable el aumento de los factores de riesgo cardiovasculares que presentan, como la obesidad, la hipertensión arterial, la dislipemia y la diabetes (137).

Más del 50% de los pacientes con Fibromialgia presentan obesidad y esta se asocia a una peor sintomatología, a un mayor impacto de la enfermedad, a una peor calidad de vida, a una mayor repercusión funcional y a una mayor probabilidad de padecer ansiedad y depresión (159-162). De hecho, la pérdida de peso mediante una dieta hipocalórica se ha asociado con mejorías en la calidad de vida, en los niveles de depresión, en la calidad del sueño y en el recuento de puntos dolorosos (72, 163, 164).

En relación con la coexistencia de comorbilidades psiquiátricas, tal como hemos comentado en el apartado de etiopatogenia, son frecuentes en pacientes con Fibromialgia y se asocian a una peor evolución de la enfermedad (59-63).

Finalmente destacar que del 30 al 81% de los pacientes con Fibromialgia tienen síntomas gastrointestinales, de los cuales un elevado porcentaje cumplirían criterios de Síndrome del Intestino Irritable, del 13 al 77% según diferentes series de casos (137, 165).

Algunos autores han objetivado una mayor prevalencia de la Enfermedad Celíaca en pacientes con Fibromialgia y Síndrome del Intestino Irritable que en la población general (87, 166) pero, en cambio, otros han evidenciado una prevalencia similar, en torno al 1% (90, 167).

En todo caso, siempre es importante valorar al paciente de forma global y estudiar sus comorbilidades, la cuales pueden tener gran influencia tanto en su tratamiento como en su evolución.

1.2. Trastornos Relacionados con el Gluten

1.2.1. Concepto

En 2012 se consensuó la nomenclatura y clasificación actual de los TRG, enfermedades relacionadas con la exposición al gluten. Según su patogenia, estos trastornos se dividen en alérgicos, la alergia al trigo (AT), autoinmunes, la ataxia por gluten, la dermatitis herpetiforme y la Enfermedad Celíaca (EC), y no autoinmunes ni alérgicos, la Sensibilidad al Gluten No Celíaca (SGNC) (168). Los tres TRG más representativos son la AT, la EC y la SGNC (169).

La Alergia al Trigo es una enfermedad caracterizada por una reacción inmunomediada a las proteínas del trigo. La sintomatología difiere desde urticaria, disnea o síntomas gastrointestinales hasta una grave anafilaxia. El diagnóstico se realiza en base a la clínica, a la detección de anticuerpos IgE frente a las proteínas del trigo y a las pruebas cutáneas de alergia. Se produce por una reacción de hipersensibilidad tipo I y tipo IV (169).

La Enfermedad Celíaca es una enfermedad autoinmune mediada por células T que afecta primariamente al intestino delgado y que se desencadena, en pacientes genéticamente predispuestos, por la ingesta de gluten (169-172).

El gluten es un conjunto de proteínas que poseen algunos cereales como el trigo, la cebada, la avena y el centeno, destacando las denominadas prolaminas, que poseen un alto contenido del aminoácido prolina. En el trigo la prolamina es la gliadina, en la cebada es la hordeína, en la avena es la avenina y en el centeno la secalina (173).

El gluten desencadenaría, en pacientes genéticamente predispuestos por la presencia de los subtipos de *Human Leukocyte Antigen* HLA-DQ2 y/o DQ8, alteraciones de las respuestas inmunes innata y adaptativa que darían lugar a la Enfermedad Celíaca (174).

La prevalencia estimada de la EC es del 0,6% al 1% de la población mundial (175-176).

En nuestro medio la prevalencia de EC se ha establecido en 1/357 adultos (177).

Los síntomas son variados y pueden diferir desde una grave malabsorción a síntomas intestinales y/o extraintestinales inespecíficos o casos asintomáticos (168-172).

La EC provoca una pérdida de percepción de salud expresada con una mala calidad de vida que se recupera con el tratamiento adecuado, la Dieta Sin Gluten (DSG) (178-179).

Para su diagnóstico se aplican los criterios diagnósticos propuestos por Catassi en 2010 (170) o por la *World Gastroenterology Organisation* en 2013 (171) que se basan en los síntomas, en la serología positiva y en la histología compatible de la mucosa duodenal (170, 171).

Es importante que las muestras histológicas de la mucosa duodenal sean adecuadas (180) y la gravedad se evalúa de acuerdo con la clasificación de Marsh-Oberhuber (181), tal y como se presenta en la tabla 6.

Tabla 6. Clasificación histológica de Marsh-Oberhuber

Tipo	Morfología histológica de la mucosa duodenal
Tipo 0	Normal
Tipo 1	Arquitectura conservada Aumento de linfocitos intraepiteliales ≥ 25 -30/100 enterocitos
Tipo 2	Arquitectura conservada Aumento de linfocitos intraepiteliales ≥ 25 -30/100 enterocitos Hiperplasia de criptas
Tipo 3	Patrón destructivo
Tipo 3a	Atrofia vellositaria parcial Aplanamiento y acortamiento de vellosidades e hiperplasia de criptas
Tipo 3b	Atrofia vellositaria subtotal Vellosidades atróficas aunque persisten separadas y reconocibles
Tipo 3c	Atrofia vellositaria total Vellosidades rudimentarias o ausentes

La EC se clasifica principalmente en tres subtipos (168-171):

- **Sintomática:** clínica sugestiva, anticuerpos positivos y biopsia duodenal positiva
- **Subclínica:** sin clínica sugestiva, anticuerpos positivos y biopsia duodenal positiva
- **Potencial:** anticuerpos positivos y biopsia duodenal negativa

La SGNC, desarrollada con más profundidad en el próximo apartado, es una enfermedad emergente caracterizada por síntomas intestinales y/o extra intestinales relacionados con la ingesta de gluten en pacientes con serología negativa para EC y AT (182-184).

Tabla 7. Comparación de la prevalencia, patogenia y hallazgos diagnósticos de los Trastornos Relacionados con el Gluten: Enfermedad Celíaca, Sensibilidad al Gluten No Celíaca y Alergia al Trigo

	EC	SGNC	AT
Prevalencia	0,6-1%	0,6-6%	0,5-9% en niños
Patogenia	Autoinmune	Desconocida	Respuesta mediada por IgE
Haplotipos HLA DQ2-DQ8	Positivo en 95% de los casos	Positivo en el 50% de los casos	Negativo
Marcadores serológicos	IgA anti-transglutaminasa, IgA anti-gliadina, IgA anti-endomisio, IgG anti-Péptidos Deaminados de Gliadina	IgA/IgG anti-gliadina en el 50% de los casos	IgE antitrigo y antigliadina
Biopsia duodenal	Marsh II-III	Marsh 0-I	Marsh 0-II

EC=Enfermedad Celíaca, SGNC= Sensibilidad al Gluten No Celíaca, AT=Alergia al Trigo

1.2.2. Sensibilidad al Gluten No Celíaca

1.2.2.1. Concepto

La SGNC es una enfermedad caracterizada por síntomas intestinales y/o extraintestinales que mejoran cuando el gluten es retirado de la dieta en pacientes con serología negativa para EC y AT (182-184).

Los primeros casos descritos de pacientes con cuadros clínicos relacionados con la ingesta de gluten en pacientes sin EC se remontan a 1978 (185) y 1980 (186), aunque es en 2012 cuando se incluye esta entidad dentro de los TRG (168).

Entre los síntomas intestinales se encuentran el dolor y la distensión abdominal, la diarrea y el estreñimiento y entre los síntomas extraintestinales se encuentran la confusión mental, la cefalea, el ánimo depresivo, la ansiedad, las parestesias en manos y pies, los dolores articulares y musculares y la fatiga (182, 187-192).

1.2.2.2. Prevalencia

Su prevalencia no está bien estimada. Al no existir biomarcadores ni un claro consenso en los criterios diagnósticos los datos de prevalencia son discordantes. Varía del 0,6% en centros de asistencia primaria al 6% en centros de tercer nivel. En el Reino Unido la prevalencia de SGNC auto reportada se ha estimado en un 13% (188-190).

1.2.2.3. Etiopatogenia

La patogenia de este trastorno es desconocida, pero podrían intervenir alteraciones de la inmunidad innata y adaptativa, anormalidades de la barrera intestinal con aumento de su permeabilidad y malabsorción de carbohidratos de cadena corta y alcoholes fermentables, *Fermentable Oligo-, Dis-, Mono-sacharides and Polyols* (FODMAPs) (188).

De hecho, podría ser que el problema no fuera en sí el gluten, sino otros componentes del trigo como los inhibidores de la amilasa/tripsina, las aglutininas o los propios FODMAPs (193).

Los inhibidores de la amilasa/tripsina pueden desencadenar la activación de la inmunidad innata. Las aglutininas del germen del trigo, en cambio, inducen la liberación de citocinas proinflamatorias (TNF, IL-1, IL-8, IL-12 y IFN- γ) que podrían perjudicar la integridad de la barrera epitelial intestinal.

Los FODMAPs son carbohidratos de cadena corta y alcoholes relacionados, fermentables que suelen ser mal absorbidos en el intestino delgado (194). Incluyen la fructosa, la lactosa, los fructosanos, los galactanos y polioles. Hay estudios que objetivan mejoría de la sintomatología del Síndrome del Intestino Irritable al seguir una dieta baja en FODMAPs (194).

La SGNC origina sintomatología intestinal, pero también extraintestinal. Una de las hipótesis sobre la etiopatogenia de la sintomatología extraintestinal en la SGNC es la alteración del eje cerebro-intestinal, con un aumento de la permeabilidad intestinal que permitiría la entrada de ciertas proteínas al torrente sanguíneo que atravesarían posteriormente la barrera hematoencefálica y afectarían la neurotransmisión del sistema nervioso central (191).

1.2.2.4. Diagnóstico

Aunque clásicamente se ha diagnosticado empíricamente tras evidenciar mejoría sintomática después de seguir una dieta sin gluten (en pacientes con serología negativa para EC y AT), para unificar los criterios diagnósticos, en 2014, se reunieron un grupo de expertos dando lugar a los criterios diagnósticos de los expertos de Salerno (191).

Deben aplicarse a pacientes con síntomas intestinales y/o extraintestinales persistentes con resultados normales de los marcadores serológicos para EC y AT con una dieta que

contenga gluten y que habitualmente refieren empeoramiento de los síntomas tras ingerir alimentos ricos en gluten.

Estos criterios se basan en dos pasos, la evaluación de la respuesta clínica a la DSG (de seis semanas de duración) y la determinación del efecto de la reintroducción del gluten (de tres semanas de duración). La evaluación clínica en los dos pasos se efectúa con un instrumento auto administrado, un cuestionario de síntomas que incorpora una versión modificada por el grupo de Salerno de la *Gastrointestinal Symptom Rating Scale* (GSRs). El Cuestionario de Síntomas de Salerno (CSS) evalúa las manifestaciones intestinales y extraintestinales de la SGNC y el paciente identifica tres síntomas principales que se evalúan cuantitativamente según intensidad con una EVA cuya puntuación es de 1 (menor intensidad) a 10 (mayor intensidad) (191).

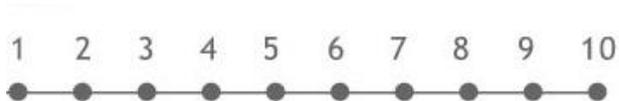
Tabla 8. Cuestionario de Síntomas de Salerno. Tabla de síntomas.

Síntomas	S0	S1	S2	S3	S4	S5	S6
Dolor o molestias abdominales							
Acidez							
Regurgitación ácida							
Hinchazón abdominal							
Náuseas y vómitos							
Ruidos hidroaéreos							
Distensión abdominal							
Eructos							
Gases							
Estreñimiento							
Diarrea							
Deposiciones flojas							
Deposiciones duras							
Necesidad urgente de defecar							
Sensación de evacuación incompleta							
Dermatitis							
Cefalea							
Confusión mental							
Cansancio							
Miembros dormidos							
Dolores articulares/musculares							
Desmayos							
Lesiones en boca/lengua							

Figura 4. Escalas Visuales Analógicas de los tres síntomas principales del cuestionario de síntomas de Salerno

Marque la intensidad de su síntoma, siendo 1=leve, 5=media y 10=grave

Síntoma 1



Síntoma 2



Síntoma 3



Durante seis semanas los pacientes siguen de forma estricta una DSG y puntúan semanalmente las EVAs de intensidad de los tres síntomas principales. Los pacientes que responden a la DSG son aquellos que presentan una reducción mayor al 30% de las puntuaciones de las EVAs de por lo menos uno de los tres síntomas principales sin empeoramiento de los otros dos, durante al menos el 50% del tiempo de observación.

La determinación del efecto de la reintroducción de gluten se realiza mediante la provocación con gluten controlada con placebo, a simple o doble ciego, a pacientes que han respondido a la DSG de seis semanas previa. Son necesarios preparados de gluten y de placebo, de igual aspecto, textura y gusto. Durante la primera semana los pacientes toman el preparado de gluten vs placebo, la segunda semana hay un período de lavado con DSG y la tercera semana toman placebo vs el preparado de gluten (el que no habían tomado la primera semana). Los pacientes puntúan las EVAs de los tres síntomas

principales, al inicio y todos los días durante la primera provocación de siete días, el período de lavado de siete días y la segunda provocación de siete días. El resultado positivo se define por la variación mayor del 30% en los resultados de las escalas numéricas de los tres síntomas principales entre la provocación con gluten y la provocación con placebo.

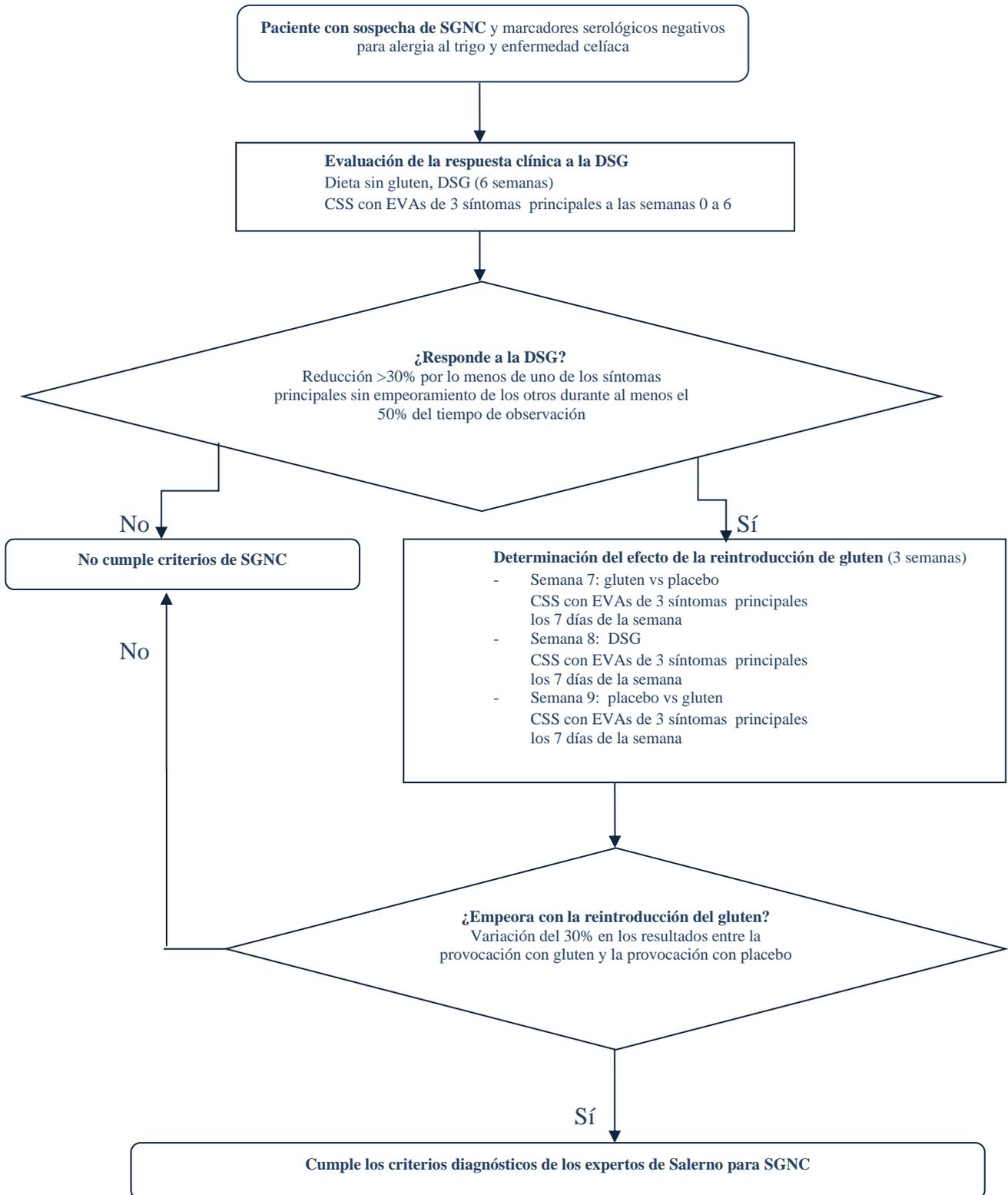
Los pacientes con un resultado positivo son los que cumplen los criterios de Salerno para el diagnóstico de SGNC (191). En la Figura 5 se muestra el diagrama de flujo de los criterios.

1.2.2.5. Tratamiento

El tratamiento de la SGNC debe ser el seguimiento de una DSG (187-193).

Al no tratarse de una EC ni haber claros biomarcadores de la enfermedad, se desconoce si esta debe ser estricta o se pueden permitir pequeñas licencias dietéticas sin claro empeoramiento sintomático.

Figura 5. Diagrama de flujo de los criterios de los expertos de Salerno para el diagnóstico de SGNC



1.3. Relación entre Trastornos Relacionados con el Gluten y Fibromialgia

1.3.1. Respuesta a una Dieta Sin Gluten en pacientes con Fibromialgia

En Fibromialgia la poca eficacia de los tratamientos disponibles en la actualidad ha llevado a investigar otras alternativas terapéuticas, como dietas específicas o suplementos dietéticos (72). De hecho, hasta un 30% de los pacientes modifican sus hábitos dietéticos tras el diagnóstico y un 75% utilizan suplementos nutricionales. Una de las modificaciones dietéticas más frecuentes es suprimir algunos alimentos, como los cereales (71).

Hay resultados discordantes del efecto de una Dieta Sin Gluten, DSG, en pacientes con Fibromialgia, probablemente relacionados con la concomitancia o no de TRG (72, 87-91, 195).

En un estudio realizado por Rodrigo et al, 7 pacientes diagnosticadas de Fibromialgia y EC siguieron una DSG durante un año con una mejoría significativa en todas las medidas de desenlace evaluadas (EVA de dolor, puntos dolorosos, puntuaciones del cuestionario de impacto de la fibromialgia y de cuestionarios de capacidad funcional) (195).

Rodrigo et al publicaron otro estudio con más pacientes, 97, esta vez con Fibromialgia y Síndrome del Intestino Irritable, de los cuales 58 presentaban enteritis linfocítica. Los pacientes siguieron durante un año una DSG y todas las medidas de desenlace (escalas de intensidad de dolor y fatiga, puntuaciones del cuestionario de impacto de la fibromialgia y de cuestionarios de capacidad funcional) mejoraron, discreta pero significativamente, en el grupo de pacientes con enteritis linfocítica pero no en el resto (88).

Isasi et al describieron la evolución de 20 pacientes con Fibromialgia sin EC pero con enteritis linfocítica en la biopsia duodenal que mejoraron tras seguir una DSG un tiempo medio de 16,4 meses. De los 20 pacientes, 15 presentaron desaparición del dolor

generalizado, 15 volvieron al trabajo o vida normal y en 3 pacientes tratados previamente con opioides se suspendió dicho tratamiento (89).

En este mismo artículo Isasi comenta que de su serie de 246 pacientes con Fibromialgia que siguieron una dieta sin gluten 90 mostraron mejoría clínica, un 36,6%, sin dar más detalles al respecto (89).

Pero no todos los estudios demuestran eficacia de la DSG. Tovoli et al objetivaron en un grupo de pacientes con EC que también cumplían criterios de Fibromialgia que su sintomatología musculo esquelética no había mejorado con DSG (90). Y un estudio realizado por Slim et al no mostró diferencias en la evolución de la sintomatología intestinal ni extraintestinal entre el seguimiento de una dieta hipocalórica o el seguimiento de una DSG en 75 pacientes diagnosticadas de Fibromialgia, aunque se objetivaron discretas mejorías con las dos dietas, con leves reducciones del número de total de síntomas, de la puntuación de dolor y de sueño y del cuestionario de impacto de la Fibromialgia entre otras variables (91).

Por tanto, no hay evidencia suficiente sobre el efecto de una DSG en los pacientes con Fibromialgia y parecería que la respuesta a la dieta podría ir ligada a la presencia de EC o de enteritis linfocítica objetivada en biopsias duodenales.

1.3.2. Sintomatología de la Sensibilidad al Gluten No Celíaca y de la Fibromialgia

La sintomatología intestinal de la SGNC, dolor y distensión abdominal, estreñimiento y/o diarrea, entre otras (182, 187-192), es muy parecida a la objetivada en el Síndrome del Intestino Irritable (196) y la sintomatología extra intestinal, confusión mental, cefalea, ánimo depresivo, ansiedad, parestesias en manos y pies, dolores articulares y musculares y fatiga (197), es muy parecida a la objetivada en la Fibromialgia (70).

La sintomatología tan parecida puede dar lugar a que en muchas ocasiones se confundan o coexistan estos tres procesos patológicos, SGNC, Síndrome del Intestino Irritable y

Fibromialgia, y sugiere que algunos pacientes con Fibromialgia puedan tener en realidad una SGNC (85).

Una de las hipótesis sobre la etiopatogenia de la sintomatología extra intestinal en la SGNC es la alteración del eje cerebro-intestinal, con un aumento de la permeabilidad intestinal que permitiría la entrada de ciertas proteínas al torrente sanguíneo que atravesarían posteriormente la barrera hematoencefálica y afectarían la neurotransmisión del sistema nervioso central (192).

Algunas investigaciones han demostrado que la gliadina altera la integridad de la mucosa del intestino delgado, aumentando los espacios entre células epiteliales (por la alteración de las uniones intercelulares) y los espacios intervellosos, y por lo tanto aumentando la permeabilidad intestinal (198-199).

La exposición intestinal a gliadina da lugar a estas alteraciones que conducen al aumento de la permeabilidad intestinal debido a un aumento de la zonulina (199).

Un estudio evaluó biopsias duodenales de 6 pacientes con SGNC, 6 con EC activa, 6 con EC en remisión y 5 controles sanos y las expuso a gliadina. Se objetivó un mayor aumento de la permeabilidad intestinal en los grupos SGNC y EC activa que en los grupos EC inactiva y control (200).

En pacientes con Fibromialgia, tal como se indica en el capítulo 1, también se ha observado un aumento de la permeabilidad intestinal. Un estudio de Goebet et al evidenció que la permeabilidad intestinal, medida por el test de los tres azúcares, estaba aumentada en 13 de los 40 pacientes con Fibromialgia estudiados (32,5%) y en 1 de los 57 controles pareados por edad y sexo (1,7%) (92).

1.3.3. Prevalencia de Enfermedad Celíaca y Sensibilidad al Gluten No Celíaca en pacientes con Síndrome del Intestino Irritable y Fibromialgia

Algunos autores han objetivado una mayor prevalencia de EC en pacientes con Fibromialgia y Síndrome del Intestino Irritable que en la población general (87, 201).

En un estudio realizado por Rodrigo et al el 6,7% de los pacientes evaluados con Fibromialgia y Síndrome del Intestino Irritable cumplían criterios de EC (87) y otro estudio realizado por Sanders et al un 4,6% de los pacientes con Síndrome del Intestino Irritable tenían EC frente al 0,66% de los controles sanos (201).

En cambio, otros autores han objetivado una prevalencia de la EC similar en pacientes con Fibromialgia que en la población general, entorno al 1% (90, 202)

Ningún estudio ha evaluado la prevalencia de la SGNC en pacientes con Fibromialgia, aunque sí hay estudios en pacientes con Síndrome del Intestino Irritable (203-207).

Se han hallado prevalencias mayores al 30% de SGNC en pacientes con Síndrome del Intestino Irritable sin provocación con gluten controlada con placebo (203, 204).

Barmeyer et al hallaron que el 34% de 35 pacientes catalogados como Síndrome del Intestino Irritable, en sus variantes mixta y con predominio de diarrea, presentaban SGNC por respuesta sintomática a una DSG (203). Incluso algunos porcentajes son realmente elevados, Aziz et al objetivaron que el 71% de 41 pacientes con Síndrome del Intestino Irritable tipo diarrea mejoraron sus síntomas de forma importante tras seguir una DSG de 6 semanas de duración (204).

Carroccio et al diagnosticaron a un 30% de 920 pacientes con Síndrome del Intestino Irritable como SGNC tras realizar una DSG durante cuatro semanas y posteriormente una aleatorización para recibir trigo/placebo (205).

En un estudio realizado por Elli et al a 134 pacientes con síntomas funcionales gastrointestinales se les realizó DSG y posteriormente una provocación con gluten

controlada con placebo. 101 pacientes mejoraron con DSG pero sólo 28 empeoraron en la provocación con gluten y en 14 hubo diferencias entre gluten y placebo (197).

Porque, como demostró Elli en su estudio, no todos los pacientes con sintomatología relacionada con el gluten o que muestran respuesta a una DSG discriminan entre gluten y placebo. Son otro ejemplo dos estudios randomizados, a doble ciego y controlados con placebo con un diseño cruzado, con un menor número de pacientes, 61 y 35, pero todos con sospecha de SGNC. Los pacientes fueron randomizados para recibir gluten versus placebo durante 7 y 10 días respectivamente, un período de lavado con dieta sin gluten y lo que no habían recibido anteriormente durante los restantes 7 o 10 días. Sólo el 15 y el 34% de los pacientes mostraron diferencias entre gluten y placebo (206, 207).

También hay estudios que objetivan que tras responder inicialmente a una DSG hay pacientes que empeoran tras la ingesta de placebo, de un 16,2 a un 46,2%, y otros que no empeoran tras la ingesta de gluten, de un 9 a un 38,5%, si desconocen lo que están tomando (208-211).

Los datos presentados son controvertidos sobre una mayor prevalencia de EC en pacientes con Fibromialgia y/o Síndrome del Intestino Irritable y nos indican que son necesarios más estudios y con mejores diseños para determinar la prevalencia de SGNC en pacientes con Síndrome del Intestino Irritable y/o Fibromialgia, idealmente utilizando una detección más objetiva mediante provocación con gluten controlada con placebo.

2. JUSTIFICACIÓN

La Fibromialgia es una enfermedad crónica, de etiología desconocida, caracterizada por dolor musculoesquelético generalizado y múltiples síntomas acompañantes entre los que destacan la fatiga, los trastornos del sueño, la depresión, la ansiedad y los trastornos cognitivos y gastrointestinales (1-5). Forma parte, junto con otras enfermedades como el Síndrome de Fatiga Crónica o el Síndrome del Intestino Irritable, de los llamados Síndromes de Sensibilización Central (6-8). Su prevalencia a nivel mundial oscila del 2 al 8% de la población general (15-17). Entre los posibles mecanismos fisiopatológicos que explicarían la relación entre alteraciones gastrointestinales y Fibromialgia encontraríamos la comorbilidad favorecida por la hipersensibilización del sistema nervioso central, la sensibilidad y/o intolerancia a componentes alimentarios y alteraciones en la microbiota y el eje cerebro-intestino (6-8, 72-93).

Los tratamientos poco eficaces de esta compleja enfermedad hacen necesario un abordaje multidisciplinar, con medidas farmacológicas y no farmacológicas (112). La poca eficacia de los tratamientos disponibles en la actualidad ha llevado a investigar otras alternativas terapéuticas, como dietas específicas o suplementos dietéticos (72). Según un estudio de Arranz et al, un 30% de los pacientes con Fibromialgia modifican sus hábitos dietéticos tras el diagnóstico. Una de las modificaciones dietéticas más frecuentes es suprimir algunos alimentos, como el gluten (71).

Se han descrito resultados discordantes del efecto de una DSG en pacientes con Fibromialgia. Los estudios publicados hasta ahora se han llevado a cabo con un reducido número de pacientes y los resultados demuestran una escasa evidencia (72, 87-91, 195). Por tanto, no existen datos suficientes para recomendar la DSG a todos los pacientes con Fibromialgia y parecería que la respuesta a la dieta podría ir ligada a la presencia de EC o de enteritis linfocítica.

La SGNC es una enfermedad emergente caracterizada por síntomas intestinales y/o extra intestinales relacionados con la ingesta de gluten en pacientes con serología negativa para EC y AT (182-184). Su prevalencia no está bien determinada, al no existir biomarcadores bien definidos ni un claro consenso en los criterios diagnósticos. La prevalencia varía del 0,6% en centros de asistencia primaria al 6% en centros de tercer nivel (188-190). La sintomatología intestinal de la SGNC, dolor y distensión abdominal, estreñimiento y/o diarrea, entre otras (182, 187-192), es muy parecida a la objetivada en el Síndrome del Intestino Irritable (196) y la sintomatología extraintestinal, confusión mental, cefalea, ánimo depresivo, ansiedad, parestesias en manos y pies, dolores articulares y musculares y fatiga (197), es muy parecida a la objetivada en la Fibromialgia (70). La sintomatología tan parecida puede dar lugar a que en muchas ocasiones se confundan o coexistan estos tres procesos patológicos, SGNC, Síndrome del Intestino Irritable y Fibromialgia, y sugiere que algunos pacientes con Fibromialgia puedan tener en realidad una SGNC (85). Una de las hipótesis sobre la etiopatogenia de la sintomatología extra intestinal en la SGNC es la alteración del eje cerebro-intestinal, con un aumento de la permeabilidad intestinal que permitiría la entrada de ciertas proteínas al torrente sanguíneo que atravesarían posteriormente la barrera hematoencefálica y afectarían la neurotransmisión del sistema nervioso central (192).

Aunque hay estudios que han investigado la presencia de SGNC en pacientes con Síndrome del Intestino Irritable, no existe ninguno que haya evaluado la prevalencia de la SGNC en pacientes con Fibromialgia. Aunque clásicamente se ha diagnosticado empíricamente tras evidenciar mejoría sintomática después de seguir una DSG (en pacientes con serología negativa para EC y AT), para unificar los criterios diagnósticos, en 2014 se reunieron un grupo de expertos dando lugar a los criterios diagnósticos de los expertos de Salerno que incluyen una provocación con gluten controlada con placebo

(191). Se han descrito prevalencias mayores al 30% de SGNC en pacientes con Síndrome del Intestino Irritable pero sin provocación controlada con gluten (203, 204). Los estudios que sí han utilizado provocación con gluten han objetivado prevalencias entre un 10 y un 30% (197, 205).

Debido a la poca eficacia de las terapias disponibles en Fibromialgia, la elevada prevalencia estimada de la SGNC en la población general, sus síntomas extraintestinales superponibles a los hallados en pacientes con Fibromialgia y la respuesta a una DSG objetivada en algunos de estos pacientes, resulta de gran interés establecer la prevalencia de la SGNC en pacientes con Fibromialgia, evaluar la evolución de las medidas de desenlace tras seguir una DSG y determinar las características de los pacientes que influirían en la respuesta a la dieta.

En los pacientes con Fibromialgia, determinar una prevalencia de SGNC más elevada que en la población general nos justificaría su estudio y el diseño de protocolos asistenciales más específicos. Conocer la respuesta a una DSG nos permitiría realizar recomendaciones dietéticas basadas en una mayor evidencia científica. Además, identificar los factores predictores de respuesta a la dieta nos permitiría seleccionar aquellos pacientes que puedan mejorar con esta recomendación evitando tratamientos innecesarios. Los resultados de esta investigación pueden ayudar a establecer recomendaciones basadas en una mayor evidencia científica mejorando la práctica clínica habitual de los pacientes con Fibromialgia y por tanto, su pronóstico a corto y largo plazo y su calidad de vida.

3. HIPÓTESIS

Las hipótesis del presente proyecto de tesis doctoral son:

1. La prevalencia de la SGNC sería mayor en pacientes con Fibromialgia que la prevalencia estimada en la población general
2. Un porcentaje de pacientes con Fibromialgia superior al 25% respondería a una DSG de seis semanas de duración y mejoraría de su sintomatología intestinal y extra intestinal
3. Un porcentaje de pacientes respondedores a la DSG superior al 50% no cumpliría los criterios diagnósticos de SGNC
4. Determinadas características basales de los pacientes, como la presencia de diarrea o de linfocitosis intraepitelial, se asociarían tanto a la respuesta a la DSG como al cumplimiento de los criterios diagnósticos de SGNC en pacientes respondedores a la dieta

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivo principal

El objetivo principal de este proyecto fue establecer la prevalencia de la SGNC según los criterios de los expertos de Salerno en una cohorte de pacientes adultos con Fibromialgia de una unidad hospitalaria especializada a los que se les había descartado EC y AT.

4.2. Objetivos secundarios

Los objetivos secundarios fueron evaluar, en estos pacientes:

- la respuesta clínica a una DSG de seis semanas de duración
- la evolución de la sintomatología intestinal y extraintestinal
- el porcentaje de pacientes respondedores a la DSG que no cumplieron los criterios diagnósticos de SGNC
- las características basales que se asociaron tanto a la respuesta a la DSG como al cumplimiento de los criterios diagnósticos de SGNC

5. PACIENTES Y MÉTODOS

5.1. Tipo de estudio

Estudio experimental no controlado llevado a cabo en una cohorte de pacientes con Fibromialgia de una Unidad Especializada (UE) en Síndromes de Sensibilización Central de un Hospital Universitario entre Junio de 2018 y Diciembre de 2019.

5.2. Población a estudio

La población a estudio incluyó pacientes consecutivos visitados en la UE en Síndromes de Sensibilización Central, del Servicio de Reumatología del Hospital Universitario Vall d'Hebron (HUVH) que cumplieron los criterios de inclusión y de exclusión.

Los criterios de inclusión fueron:

1. Pacientes con edad igual o superior a 18 años
2. Pacientes que cumplieron criterios de clasificación ACR de 1990 y criterios diagnósticos ACR de 2010/2011 para Fibromialgia
3. Pacientes que aceptaron su participación en el estudio y firmaron el consentimiento informado

Los criterios de exclusión fueron:

1. Pacientes con diagnóstico previo de AT o EC
2. Pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII)
3. Pacientes que estaban realizando o habían realizado una DSG
4. Pacientes con serología positiva para AT o EC
5. Pacientes con lesiones histológicas catalogadas como Marsh 2 o 3 en biopsias duodenales
6. Pacientes que no aceptaron su participación en el estudio

5.3. Procedimientos

Entre los pacientes candidatos, pacientes visitados de forma consecutiva, mayores de edad que cumplían criterios de clasificación y de diagnóstico de Fibromialgia, se descartaron aquellos con diagnósticos previos de AT, EC o EII y aquellos que estaban realizando o habían realizado previamente una DSG.

A los pacientes preseleccionados se les informó del estudio, firmaron el consentimiento informado y se les realizaron las pruebas de selección. Las pruebas de selección incluían una analítica sanguínea, con determinación de IgA total, de los anticuerpos séricos anti-transglutaminasa 2 de tipo IgA y de los anticuerpos frente a las proteínas del trigo de tipo IgE, mediante la técnica *Enzyme Linked Immunosorbent Assays* (ELISA), y una fibrogastroscopia con realización de cinco biopsias duodenales (cuatro biopsias de la segunda parte del duodeno y una del bulbo duodenal). Histológicamente la afectación duodenal se evaluó de acuerdo con la clasificación de Marsh-Oberhuber (181) en colaboración con el Servicio de Anatomía Patológica del HUVH.

A los pacientes que consumían fármacos AntiInflamatorios No Esteroides (AINEs) se les retiraron un mes antes de la realización de la fibrogastroscopia.

Las fibrogastroskopias a todos los pacientes se efectuaron en el Servicio de Endoscopia Digestiva del HUVH. En todos los casos se realizaron cinco biopsias duodenales, siguiendo las recomendaciones de las guías de práctica clínica, debido a que las lesiones histopatológicas de la EC son parcheadas (180).

Los pacientes con serología positiva para AT o EC (y determinación normal de IgA total) y los que presentaban lesiones catalogadas como Marsh 2 o 3 en las biopsias duodenales, sugestivas de EC, fueron excluidos de la selección.

A todos los pacientes seleccionados (que cumplían todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión) se les registraron variables clínicas, analíticas e histológicas de forma basal.

Las variables basales que se registraron fueron: edad, género, Índice de Masa Corporal (IMC), tabaquismo habitual (cinco o más cigarrillos/día al menos cinco días a la semana), antecedentes de consumo de AINEs (dos o más veces por semana), duración de la enfermedad (en años), antecedentes familiares de Fibromialgia y de TRG, Diabetes Mellitus, enfermedades autoinmunes, enfermedad tiroidea, intolerancia a la lactosa auto diagnosticada, intolerancia a la lactosa diagnosticada por un médico, presencia de síntomas intestinales, presencia de diarrea, puntuaciones de la escala HAD (110), de las EVAs de dolor y fatiga de 10 centímetros, del cuestionario de FIQ revisado (109) y del dominio funcionamiento físico del cuestionario SF-36 -pregunta3- (111) y presencia de los alelos *HLA-DQ2* y *HLA-DQ8* y de linfocitosis intraepitelial (recuento de más de 25 linfocitos por cada 100 enterocitos, medido por detección inmunohistoquímica con CD3). Se evaluó si los pacientes seleccionados cumplían los criterios diagnósticos de los expertos de Salerno para SGNC.

Estos criterios se basan en dos pasos, la evaluación de la respuesta clínica a la DSG (de seis semanas de duración) y la determinación del efecto de la reintroducción del gluten (de tres semanas de duración). La evaluación clínica en los dos pasos se efectúa con un instrumento auto administrado, un cuestionario de síntomas que incorpora una versión modificada por el grupo de Salerno de la GSRS. El CSS evalúa las manifestaciones intestinales y extra intestinales de la SGNC y el paciente identifica tres síntomas principales que se evalúan cuantitativamente según su intensidad con una EVA cuya puntuación es de 1 (intensidad leve) a 10 (intensidad grave).

Tabla 9. Cuestionario de síntomas de los criterios de Salerno (versión modificada de la *Gastrointestinal Symptom Rating Scale*)

Síntomas	S0	S1	S2	S3	S4	S5	S6
Dolor o molestias abdominales							
Acidez							
Regurgitación ácida							
Hinchazón abdominal							
Náuseas y vómitos							
Ruidos hidroaéreos							
Distensión abdominal							
Eructos							
Gases							
Estreñimiento							
Diarrea							
Deposiciones flojas							
Deposiciones duras							
Necesidad urgente de defecar							
Sensación de evacuación incompleta							
Dermatitis							
Cefalea							
Confusión mental							
Cansancio							
Miembros dormidos							
Dolores articulares/musculares							
Desmayos							
Lesiones en boca/lengua							

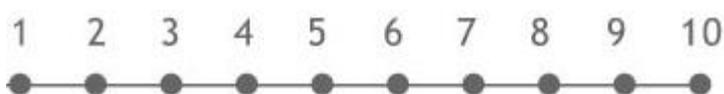
Figura 6. Escalas visuales analógicas de la intensidad de los tres síntomas principales del cuestionario de síntomas de Salerno

Marque la intensidad de su síntoma, siendo 1=leve, 5=media y 10=grave

Síntoma 1



Síntoma 2



Síntoma 3



En la semana 0, la reumatóloga de la unidad especializada (MA), entrenada previamente por la Unidad de Soporte Nutricional del mismo hospital universitario (HUVH), realizó la explicación detallada de la DSG a cada uno de los pacientes apoyada por la información escrita que se adjunta en los anexos. Durante seis semanas, todos los pacientes seleccionados siguieron de forma estricta la DSG. Completaron semanalmente el CSS y puntuaron las EVAs de intensidad de los tres síntomas principales que ellos mismos habían seleccionado. Los pacientes que respondieron a la DSG fueron aquellos que presentaron una reducción mayor al 30% de las puntuaciones de las EVAs de por lo menos uno de los tres síntomas principales sin empeoramiento de los otros dos, durante al menos el 50% del tiempo de observación (3 semanas). Los pacientes fueron visitados a la semana 3 y a la 6 por la reumatóloga MA, se les interrogó sobre el seguimiento

estricto de la DSG y se verificaron todos los datos recogidos en el cuaderno de recogida de datos que se adjunta también en anexos.

La determinación del efecto de la reintroducción de gluten se realizó mediante una provocación con gluten controlada con placebo a simple ciego a los pacientes que habían respondido a la DSG según los criterios de Salerno.

Los preparados de gluten y de placebo, sobres de 10 gramos (gr) de igual aspecto, textura y gusto, fueron similares a los utilizados en un estudio previo de Rosinach et al (211). Fueron proporcionados por la empresa Xalabarder Miramanda. Los sobres de placebo contenían 10 gr de maltodextrina y los sobres de gluten 8,1 gr de gluten, 0,3 gr de fibra, 1 gr de grasa y 0,6 gr de carbohidrato.

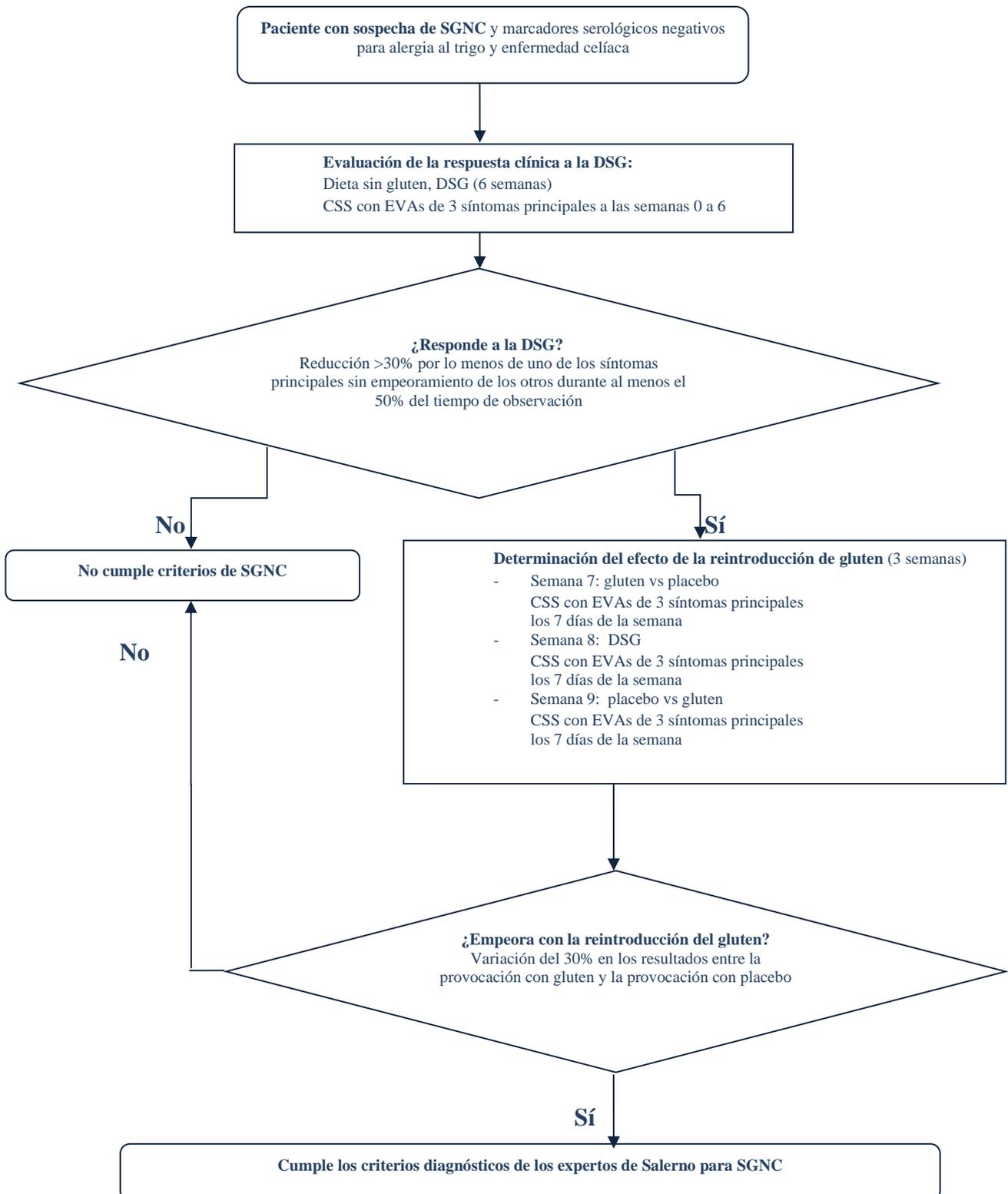
Durante la primera semana los pacientes respondedores tomaron el sobre de gluten vs placebo, la segunda semana realizaron un período de lavado con DSG, sin sobres, y la tercera semana tomaron el sobre de placebo vs gluten (el que no habían tomado la primera semana). Al ser a simple ciego sólo la investigadora MA sabía lo que los pacientes estaban tomando. Los pacientes respondieron el CSS que contenía las EVAs de los tres síntomas principales, al inicio y todos los días durante la primera provocación de siete días, el período de lavado de siete días y la segunda provocación de siete días.

El resultado positivo de la provocación con gluten se definió por la variación mayor del 30% en los resultados de las EVAs entre la provocación con gluten y la provocación con placebo. Los pacientes con un resultado positivo a la prueba de provocación eran los que cumplían los criterios de Salerno para el diagnóstico de SGNC.

A todos los pacientes seleccionados se les registraron variables clínicas a la semana 0 y a la semana 6 de seguimiento estricto de la DSG: número de síntomas totales según el CSS, número de síntomas intestinales según el CSS, número de síntomas extra intestinales

según el CSS, puntuaciones de las EVAs de dolor y fatiga de 10 centímetros, del cuestionario FIQ y del dominio funcionamiento físico del SF-36.

Figura 7. Diagrama de flujo de los criterios de los expertos de Salerno para el diagnóstico de SGNC



5.4. Medidas principales y análisis estadístico

Se estableció la prevalencia de la SGNC calculando el porcentaje de pacientes seleccionados que cumplieron los criterios diagnósticos de los expertos de Salerno.

Se evaluaron el número y el porcentaje de pacientes seleccionados que respondieron a una DSG de seis semanas de duración (según los criterios de Salerno).

Se evaluaron el número y el porcentaje de pacientes respondedores a la DSG que no cumplieron los criterios de los expertos de Salerno para el diagnóstico de SGNC. Estos pacientes fueron aquellos que no discriminaron entre gluten y placebo en la provocación a simple ciego.

Se evaluó el cambio medio en las variables clínicas y el porcentaje de pacientes con mejoría igual o mayor al 10%, 30% o 50% de estas variables tras la DSG de seis semanas de duración.

Las diferencias en las variables basales entre pacientes respondedores y no respondedores y entre cumplidores y no cumplidores de los criterios diagnósticos fueron calculadas mediante el test de Mann-Whitney para variables cuantitativas y mediante el test de Chi-cuadrado o el test de Fisher para variables categóricas según correspondiera.

Se determinaron las variables asociadas a la respuesta a la DSG y al cumplimiento de los criterios diagnósticos mediante un análisis de regresión logística univariante y multivariante.

Los valores de la P menores a 0.05 fueron considerados como estadísticamente significativos.

Se utilizó el paquete estadístico Stata 15.1.

5.5. Consideraciones éticas

Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado sobre su participación en el estudio antes de ser incluidos.

El estudio fue aprobado por al comité ético local del HUVH con el código de registro PR(AG)304/2017.

6. RESULTADOS

6.1. Flujo de pacientes y características basales

De un total de 376 pacientes candidatos (mayores de edad visitados de forma consecutiva en la unidad especializada en Síndromes de Sensibilización Central que cumplían criterios de clasificación y de diagnóstico de Fibromialgia), se descartaron 33 pacientes que ya estaban realizando o habían realizado una DSG, 2 con diagnóstico previo de EC, 3 con diagnóstico de EII y 194 que no aceptaron su participación en el estudio.

De entre los 144 pacientes preseleccionados, se descartaron 2 con serología positiva (anticuerpos IgA Anti-transglutaminasa positivos) y lesiones histológicas compatibles con EC.

Un total de 142 pacientes adultos con Fibromialgia a los que se les había descartado EC y AT fueron finalmente seleccionados para iniciar una DSG y evaluar si cumplían los criterios diagnósticos de los expertos de Salerno para SGNC.

Los 142 pacientes seleccionados tenían un valor medio de la edad de 52,02 ($\pm 8,02$) años, el 95,07% eran mujeres y tenían una duración media de la enfermedad de 11,52 ($\pm 5,28$) años. Destaca que el 55,63% referían presentar intolerancia a la lactosa auto diagnosticada y que en sólo el 8,45% esta intolerancia había sido diagnosticada por un médico. El 98,59% presentaban sintomatología intestinal y el 49,3% diarrea. El 38,73% presentaban el alelo *HLA-DQ2*, el 19,01% el alelo *HLA-DQ8* y el 20,42% tenían linfocitosis intraepitelial en las biopsias duodenales. Eran pacientes con grave afectación, con unos valores medios de la EVA de dolor de 7,78 ($\pm 0,81$) cm, de la EVA de fatiga de 7,90 ($\pm 0,93$) cm, con un impacto de la enfermedad de 73,62 ($\pm 8,55$) mm y un funcionamiento físico muy reducido, de 27,15 ($\pm 10,68$). Las características basales de los pacientes seleccionados se presentan en la tabla 10.

De los 142 pacientes seleccionados, 31 (21,8%) respondieron a la DSG de seis semanas de duración porque presentaron una reducción mayor al 30% de las puntuaciones de las

EVA de por lo menos uno de los tres síntomas principales sin empeoramiento de los otros dos, durante al menos el 50% del tiempo de observación, tres semanas.

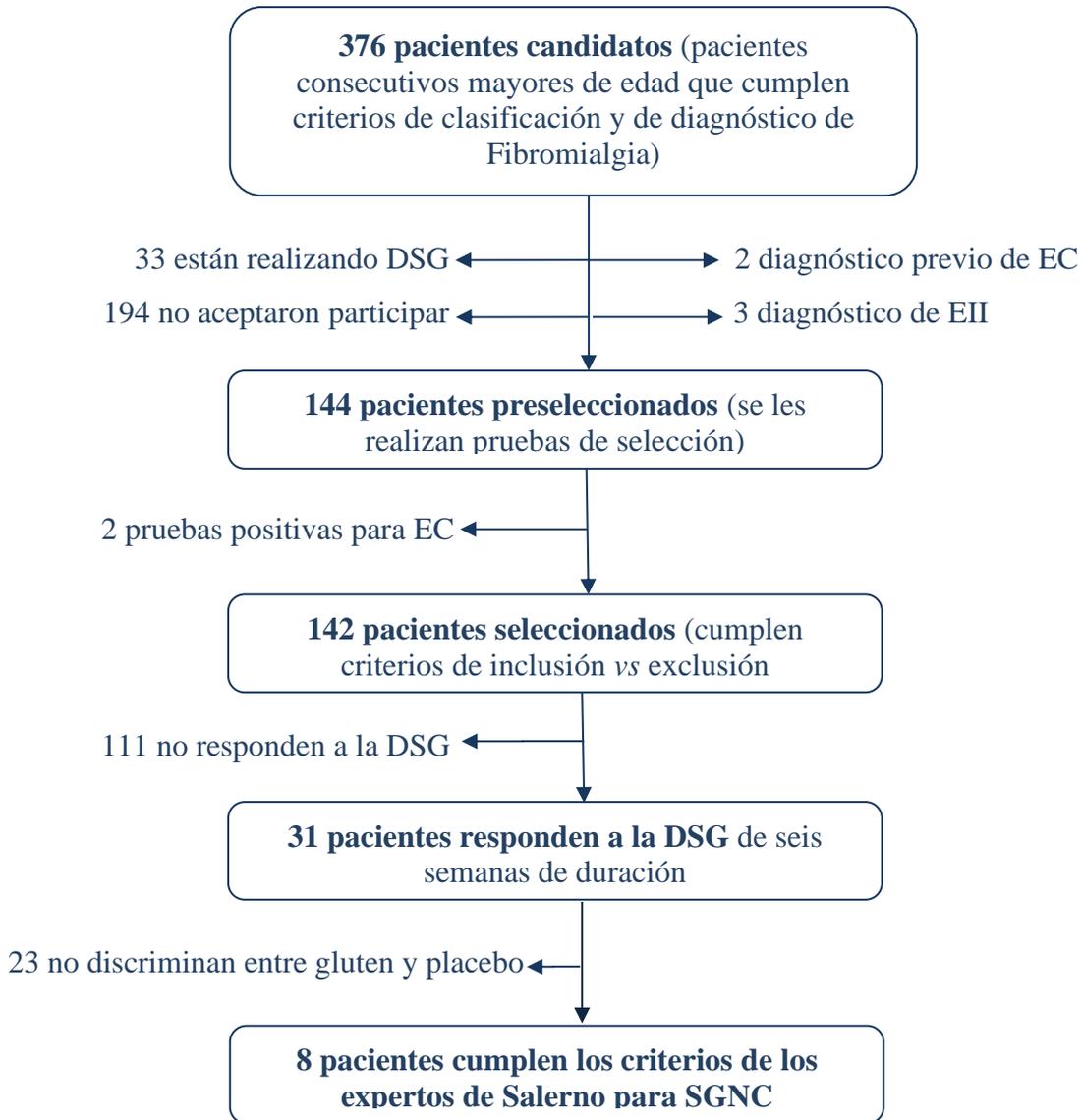
De los 31 que respondieron a la dieta sólo 8, el 25,8% de los respondedores y el 5,6 % del total de seleccionados, cumplieron los criterios diagnósticos de los expertos de Salerno para SGNC porque presentaron una respuesta positiva a la provocación a simple ciego (variación mayor del 30% en los resultados de las EVAs entre gluten y placebo).

Tabla 10. Características basales de los pacientes seleccionados

Características basales	Pacientes seleccionados (N= 142)
Edad (años), M (DE)	52.02 (8.02)
Mujeres, N (%)	135 (95.07%)
IMC, M (DE)	27.16 (4.74)
Tabaquismo habitual, N (%)	41 (28.87%)
Consumo de AINEs, N (%)	36 (25.35%)
Duración de la enfermedad, M (DE)	11.52 (5.28)
AF de FM, N (%)	48 (33.8%)
AF de TRG, N (%)	11 (7.75%)
Diabetes Mellitus, N (%)	16 (11.27%)
Enfermedades autoinmunes, N (%)	11 (7.75%)
Enfermedad tiroidea, N (%)	35 (24.65%)
IL auto diagnosticada, N (%)	79 (55.63%)
IL diagnosticada por un médico, N (%)	12 (8.45%)
Síntomas intestinales, N (%)	140 (98.59%)
Diarrea, N (%)	70 (49.3%)
HAD total, M (DE)	26.32 (7.05)
HAD ansiedad, M (DE)	14.00 (3.65)
HAD depresión, M (DE)	12.53 (3.86)
EVA dolor (cm), M (DE)	7.78 (0.81)
EVA fatiga (cm), M (DE)	7.90 (0.93)
FIQ (mm), M (DE)	73.62 (8.55)
FF SF-36, M (DE)	27.15 (10.68)
HLA-DQ2 +, N (%)	55 (38.73%)
HLA-DQ8 +, N (%)	27 (19.01%)
Linfocitosis intraepitelial, N (%)	29 (20.42%)

N=número, M=Media, DE=Desviación Estándar, IMC=Índice de Masa Corporal, AINEs=Antiinflamatorios No Esteroideos, AF=Antecedentes Familiares, FM=Fibromialgia, TRG=Trastornos Relacionados con el Gluten, IL=Intolerancia a la Lactosa, HAD=Hospitalaria de Ansiedad y Depresión, EVA=Escala Visual Analógica, FIQ=Fibromialgia Impact Questionnaire, FF=Funcionamiento Físico, SF-36=Short Form-36.

Figura 8. Diagrama de flujo de los pacientes del estudio



6.2. Prevalencia de la Sensibilidad al Gluten No Celíaca

La prevalencia de la SGNC según los criterios diagnósticos de los expertos de Salerno en nuestra cohorte de pacientes adultos con Fibromialgia a los que se descartó EC y AT fue del 5,6%.

6.3. Evaluación de la respuesta clínica a la Dieta Sin Gluten

31 pacientes (21,8%) respondieron a una DSG de seis semanas de duración porque presentaron una reducción mayor al 30% de las puntuaciones de las EVAs de por lo

menos uno de los tres síntomas principales sin empeoramiento de los otros dos, durante al menos el 50% del tiempo de observación (tres semanas). Todos los respondedores a la dieta (100%) mejoraron $\geq 30\%$ de su síntoma principal intestinal y 17 (51,5%) mejoraron también $\geq 30\%$ de al menos 1 síntoma extraintestinal.

En el total de pacientes, 142, hubo pequeñas variaciones en el número de síntomas intestinales según el CSS (de $10,70 \pm 2,77$ a $8,11 \pm 2,70$) y, en consecuencia, en el número de síntomas totales (de $16,08 \pm 3,02$ a $13,30 \pm 3,10$). Prácticamente no hubo variaciones significativas en el número de síntomas extra intestinales ni en las puntuaciones de dolor, fatiga, impacto de la enfermedad y funcionamiento físico, cómo se presenta en la tabla 11.

Los datos más destacables fueron que el 29,58% de los pacientes presentaron una reducción $\geq 30\%$ y el 19,01% una reducción $\geq 50\%$ del número de síntomas intestinales y el 24,65 % presentaron una reducción $\geq 30\%$ del número de síntomas totales (aunque sólo el 6,34% presentaron reducción $\geq 50\%$). Cómo los síntomas totales son la suma de los intestinales y los extra intestinales, la reducción de los intestinales repercute en el total, cómo se enseña en la tabla 12.

Menos de un 15% de los pacientes redujeron $\geq 30\%$ el número de síntomas extra intestinales (4,9%), la EVA de dolor (7%), la EVA de fatiga (10,5%) y la puntuación del FIQ (3.5%).

Sólo el 20,42% y el 19,01% de los pacientes mejoraron $\geq 10\%$ las puntuaciones del FIQ y del dominio funcionamiento físico de SF-36.

En resumen, se objetivó una pequeña mejoría de la sintomatología intestinal pero no de la extra intestinal ni de la funcionalidad en el total de pacientes tras seguir la DSG.

La mejoría intestinal se ve reflejada en la mejoría del número de síntomas intestinales en el conjunto de pacientes y en el porcentaje de pacientes que reducen $\geq 30\%$ y $\geq 50\%$ el número de síntomas intestinales.

La poca mejoría extra intestinal se ve reflejada en la ausencia de mejoría del número de síntomas extra intestinales en el conjunto de pacientes y en el bajo porcentaje de pacientes que muestran reducciones $\geq 30\%$ o $\geq 50\%$ en el número de síntomas extra intestinales, en las puntuaciones de las EVAs de dolor, fatiga e impacto de la enfermedad (FIQ) y aumentos $\geq 10\%$ en el dominio funcionamiento físico del cuestionario de calidad de vida SF-36.

Tabla 11. Evolución de las variables clínicas tras seguir la Dieta Sin Gluten

VARIABLES CLÍNICAS	SEMANA 0	SEMANA 6	VARIACIÓN
N síntomas totales, M (DE)	16.08 (3.02)	13.30 (3.10)	-2.77 (3.17)
N síntomas intestinales, M (DE)	10.70 (2.77)	8.11 (2.70)	-2.58 (2.89)
N síntomas extra intestinales, M (DE)	5.42 (0.61)	5.19 (0.70)	-0.23 (0.54)
Puntuación EVA dolor, M (DE)	7.78 (0.81)	7.20 (1.13)	-0.57 (1.01)
Puntuación EVA fatiga, M (DE)	7.89 (0.92)	7.06 (1.25)	-0.83 (1.07)
Puntuación FIQ, M (DE)	73.69 (8.62)	69.83 (10.32)	-3.87 (6.56)
Puntuación FF SF-36, M (DE)	27.14 (10.68)	28.63 (11.64)	1.49 (4.03)

N=número, M=Media, DE=Desviación Estándar, EVA=Escala Visual Analógica, FIQ=Fybromialgia Impact Questionnaire, FF=Funcionamiento Físico, SF-36=Short Form-36.

Tabla 12. Número y porcentaje de pacientes con mejorías significativas de las variables clínicas tras seguir la Dieta Sin Gluten

Variables clínicas	Número y porcentaje
Reducción $\geq 30\%$ N de síntomas totales	35 (24.65%)
Reducción $\geq 50\%$ N de síntomas totales	9 (6.34%)
Reducción $\geq 30\%$ N de síntomas intestinales	42 (29.58%)
Reducción $\geq 50\%$ N de síntomas intestinales	27 (19.01%)
Reducción $\geq 30\%$ N de síntomas extra intestinales	7 (4.93%)
Reducción $\geq 50\%$ N de síntomas extra intestinales	1 (0.7%)
Reducción $\geq 30\%$ EVA dolor	10 (7.04%)
Reducción $\geq 50\%$ EVA dolor	0 (0%)
Reducción $\geq 30\%$ EVA fatiga	15 (10.56%)
Reducción $\geq 50\%$ EVA fatiga	1 (0.7%)
Reducción $\geq 10\%$ FIQ	29 (20.42%)
Reducción $\geq 30\%$ FIQ	5 (3.52%)
Aumento $\geq 10\%$ FF SF-36	27 (19.01%)

N=número, DE= Desviación Estándar, EVA=Escala Visual Analógica, FIQ=Fybromialgia Impact Questionnaire, FF=Funcionamiento Físico, SF-36=Short Form-36.

6.4. Pacientes respondedores a la dieta que no cumplieron criterios de Sensibilidad al Gluten No Celíaca

23 pacientes respondieron a la DSG de seis semanas de duración, pero posteriormente no cumplieron criterios de los expertos de Salerno porque no presentaron una respuesta positiva a la provocación con gluten controlada con placebo a simple ciego (74,2% de los respondedores).

La respuesta positiva se definió según los criterios de Salerno, variación mayor del 30% en los resultados de las EVAs entre gluten y placebo.

6.5. Diferencias en las características basales entre pacientes respondedores y no respondedores a la Dieta Sin Gluten

De forma estadísticamente significativa, el grupo de pacientes respondedores a la DSG tenían un menor grado de ansiedad ($P<0,0001$), de depresión ($P=0,0002$) y de ambas ($P<0,0001$) y menor impacto de la enfermedad ($P=0,0323$). Un mayor porcentaje de pacientes respondedores tenía antecedentes familiares de TRG ($P=0,0141$), intolerancia a la lactosa auto diagnosticada ($P=0,0001$), presencia de diarrea ($P<0,0001$), de linfocitosis intraepitelial ($P<0,0001$), *HLA-DQ2 +* ($P<0,0001$) y *HLA-DQ8 +* ($P=0,0002$). No se objetivaron diferencias significativas en las otras características basales estudiadas entre los dos grupos de pacientes, como se presenta en la tabla 13.

Tabla 13. Diferencias en las características basales entre pacientes respondedores y no respondedores a la Dieta Sin Gluten

Características basales	Respondedores a la DSG (N=31)	No respondedores a la DSG (N=111)	Valor de P
Edad (años)	51.45 (9.74)	52.19 (7.51)	0.9349
Mujeres, N (%)	29 (93.55%)	106 (95.5%)	0.6469
IMC	25.84 (4.47)	27.53 (4.76)	0.0961
Tabaquismo, N (%)	8 (25.81%)	33 (29.73%)	0.6700
Consumo de AINEs, N (%)	6 (19.35%)	30 (27.03%)	0.3853
Duración enfermedad (años)	10.00 (4.79)	11.95 (5.36)	0.0632
AF de FM, N (%)	13 (41.94%)	35 (31.53%)	0.2790
AF de TRG, N (%)	6 (19.35%)	5 (4.5%)	0.0141
Diabetes Mellitus, N (%)	3 (9.68%)	13 (11.71%)	1.0000
Enfermedades AI, N (%)	4 (12.9%)	7 (6.31%)	0.2558
Enfermedad tiroidea, N (%)	8 (25.81%)	27 (24.32%)	0.8656
IL auto diagnosticada, N (%)	27 (87.1%)	52 (46.85%)	0.0001
IL dx por un médico, N (%)	5 (16.13%)	7 (6.31%)	0.1353
Síntomas intestinales, N (%)	31 (100%)	109 (98.2%)	1.0000
Diarrea, N (%)	30 (96.77%)	40 (36.04%)	<0.0001
HAD total	21.65 (5.54)	27.62 (6.89)	<0.0001
HAD ansiedad	11.35 (3.02)	14.74 (3.47)	<0.0001
HAD depresión	10.29 (3.01)	13.15 (3.85)	0.0002
EVA dolor (cm)	7.82 (0.69)	7.77 (0.84)	0.7186
EVA fatiga (cm)	7.89 (0.79)	7.90 (0.96)	0.7363
FIQ (mm)	70.97 (7.17)	74.36 (8.78)	0.0323
FF SF-36	30.00 (9.31)	26.35 (10.93)	0.0522
HLA-DQ2 +, N (%)	22 (70.97%)	33 (29.73%)	< 0.0001
HLA-DQ8 +, N (%)	13 (41.94%)	14 (12.61%)	0.0002
Linfocitosis, N (%)	17 (54.84%)	12 (10.81%)	< 0.0001

DSG=Dieta Sin Gluten, N=número, DE=Desviación Estándar, IMC=Índice de Masa Corporal, AINEs=Antiinflamatorios No Esteroideos, AF=Antecedentes Familiares, FM=Fibromialgia, TRG=Trastornos Relacionados con el Gluten, AI=Autoinmunes, IL=Intolerancia a la Lactosa, Dx=diagnosticada, HAD=Hospitalaria de Ansiedad y Depresión, EVA=Escala Visual Analógica, FIQ=Fibromialgia Impact Questionnaire, FF=Funcionamiento Físico, SF-36=Short Form-36.

6.6. Predictores de respuesta a la Dieta Sin Gluten

Las características basales que se asociaron, de forma estadísticamente significativa, a la respuesta a la DSG, según el análisis de regresión logística univariante, fueron la presencia de diarrea (OR 53,25 95%IC 7,00-405,32, $P=0,0001$), de linfocitosis intraepitelial (OR 10,02 95%IC 3,96-25,31, $P<0,0001$), de intolerancia a la lactosa autodiagnosticada (OR 7,66 95%IC 2,51-23,34, $P=0,0003$) y de *HLA-DQ2+* (OR 5,78 95%IC 2,41-13,87, $P=0,0001$) y menores niveles de ansiedad medidos por la escala HAD (OR 0,76 95%IC 0,66; 0,86, $P<0,0001$). Estos resultados se presentan en la tabla 14.

Tabla 14. Características basales asociadas a la respuesta a la Dieta Sin Gluten según el análisis de regresión logística univariante

Variable	OR	95%IC	Valor de P
Diarrea	53.25	(7.00-405.32)	0.0001
Linfocitosis intraepitelial	10.02	(3.96-25.31)	<0.0001
Intolerancia Lactosa auto diagnosticada	7.66	(2.51-23.34)	0.0003
<i>HLA-DQ2 +</i>	5.78	(2.41-13.87)	0.0001
HAD ansiedad	0.76	(0.66-0.86)	<0.0001

OR=Odds Ratio, IC=Intervalo de Confianza, HAD=Hospitalaria de Ansiedad y Depresión.

Las características basales que se asociaron, de forma estadísticamente significativa, a la respuesta a la DSG, según el análisis de regresión logística multivariante, fueron la presencia de diarrea (OR 29,55 95%IC 3,13-278,62, $P=0,0031$) y de linfocitosis intraepitelial (OR 3,34 95%IC 1,05-10,63, $P=0,0406$) y un menor grado de ansiedad

determinado por la escala HAD (OR 0,80 95%IC 0,69-0,94, $P=0,0051$). La variable más asociada con la respuesta fue la presencia de diarrea con una OR de respuesta a la DSG de 29,55. Estos resultados se presentan en la tabla 15.

Tabla 15. Características basales asociadas a la respuesta a la Dieta Sin Gluten según el análisis de regresión logística multivariante

Variable	OR	95%IC	Valor de P
Diarrea	29.55	(3.13-278.62)	0.0031
Linfocitosis intraepitelial	3.34	(1.05-10.63)	0.0406
HAD ansiedad	0.80	(0.69-0.94)	0.0051

OR=Odds Ratio, IC=Intervalo de Confianza, HAD=Hospitalaria de Ansiedad y Depresión.

6.7. Diferencias en las características basales entre los pacientes respondedores cumplidores y respondedores no cumplidores de los criterios para Sensibilidad al Gluten No Celíaca

Las diferencias entre el grupo de pacientes respondedores cumplidores y no cumplidores fueron estadísticamente significativas en relación con el funcionamiento físico basal ($P=0,042$) y con la presencia del alelo *HLA-DQ8* ($P=0,004$) y de linfocitosis intraepitelial ($P=0,045$). No se objetivaron diferencias significativas en las otras características basales estudiadas entre los dos grupos de pacientes, tal y cómo se observa en la tabla 16.

Tabla 16. Diferencias en las características basales entre pacientes cumplidores y no cumplidores de los criterios de Salerno

Carácter ísticas basales	Respondedores que cumplen criterios de SGNC (N=8)	Respondedores que no cumplen criterios de SGNC (N=23)	Valor de <i>P</i>
Edad (años)	48.75 (11.49)	52.39 (9.16)	0.3643
Mujeres, N (%)	7 (87.5%)	22 (95.65%)	0.4559
Obesidad (IMC \geq 30), N (%)	2 (25%)	3 (13.04%)	0.5831
Tabaquismo habitual, N (%)	3 (37.5%)	5 (21.74%)	0.3931
Consumo de AINEs, N (%)	1 (12.5%)	5 (21.74%)	1.0000
Duración enfermedad (años)	7.25 (2.31)	10.96 (5.09)	0.0625
AF de FM, N (%)	3 (37.5%)	10 (43.48%)	1.0000
AF de TRG, N (%)	3 (37.5%)	3 (13.04%)	0.1605
Diabetes Mellitus, N (%)	2 (25%)	1 (4.35%)	0.1557
Enfermedades AI, N (%)	2 (25%)	2 (8.7%)	0.2683
Enfermedad tiroidea, N (%)	4 (50%)	4 (17.39%)	0.1542
IL auto diagnosticada, N (%)	7 (87.5%)	20 (86.96%)	1.0000
IL dx por un médico, N (%)	2 (25%)	3 (13.04%)	0.5831
Síntomas intestinales, N (%)	8 (100%)	23 (100%)	1.0000
Diarrea, N (%)	8 (100%)	22 (95.65%)	1.0000
HAD total	18.75 (4.89)	22.65 (5.49)	0.0814
HAD ansiedad	10.00 (2.62)	11.83 (3.05)	0.0833
HAD depresión	8.75 (3.20)	10.83 (2.82)	0.1784
EVA dolor (cm)	7.88 (0.83)	7.80 (0.65)	0.9393
EVA fatiga (cm)	7.75 (0.71)	7.93 (0.83)	0.4119
FIQ (mm)	68.68 (5.76)	71.77 (7.55)	0.2785
FF SF-36	35.63 (5.63)	28.04 (9.62)	0.0421
HLA-DQ2 +, N (%)	5 (62.5%)	17 (73.91%)	0.6595
HLA-DQ8 +, N (%)	7 (87.5%)	6 (26.09%)	0.0041
LIE, N (%)	7 (87.5%)	10 (43.48%)	0.0454

SGNC=Sensibilidad al Gluten No Celíaca N=número, DE=Desviación Estándar, IMC=Índice de Masa Corporal, AINEs=Antiinflamatorios No Esteroideos, AF=Antecedentes Familiares, FM=Fibromialgia, TRG=Trastornos Relacionados con el Gluten, AI=Autoinmunes, IL=Intolerancia a la Lactosa, Dx=diagnosticada, HAD=Hospitalaria de Ansiedad y Depresión, EVA=Escala Visual Analógica, FIQ=Fybromialgia Impact Questionnaire, FF=Funcionamiento Físico, SF-36=Short Form-36, LIE=linfocitosis intraepitelial

6.8. Predictores de cumplimiento de los criterios diagnósticos para Sensibilidad al Gluten No Celíaca

Debido al bajo número de pacientes, no se identificaron asociaciones significativas entre ninguna característica basal y el cumplimiento de los criterios para SGNC en pacientes respondedores a la dieta, ni en el análisis univariante ni multivariante de regresión logística.

7. DISCUSIÓN

7.1. Flujo de pacientes y características basales

De los 376 pacientes candidatos, mayores de edad, visitados de forma consecutiva y que cumplían criterios de clasificación y de diagnóstico de Fibromialgia, es preciso destacar que un elevado número de ellos declinaron su participación en el estudio, 194, debido a la realización de la fibrogastroscopia y a las dificultades que les suponía seguir una DSG estricta durante 6 semanas. La realización de la fibrogastroscopia era fundamental para descartar la EC y la presencia de linfocitosis intraepitelial. La DSG debía ser estricta para poder evaluar la respuesta clínica tras su seguimiento y porque así lo exigen los criterios de los expertos de Salerno.

Sin embargo, la principal limitación fueron los pacientes que estaban realizando previamente una DSG. Aunque fue un reducido número de pacientes, 33, algunos de ellos podrían haber cumplido los criterios de Salerno. Estos pacientes no eran celíacos, no habían sido estudiados para descartar SGNC y la DSG no había sido detalladamente explicada ni evaluada por ningún profesional de la salud. Cabe destacar que los pacientes con Fibromialgia refieren intolerancias alimentarias en un 7% (71) y realizan más evitaciones de grupos de alimentos que las personas sanas, destacando los cereales y la lactosa (94). La respuesta a la DSG objetivada en algunos estudios previos en pacientes con Fibromialgia (88, 89, 195) refuerza, sin suficiente evidencia científica, esta conducta evitativa.

También llama la atención que 2 de los 144 pacientes preseleccionados (1,39%) presentaron pruebas complementarias compatibles con EC no detectada previamente. Esta prevalencia de EC objetivada en nuestra cohorte de pacientes con Fibromialgia es similar a la observada en la población general (175-176).

Al analizar las características basales de los pacientes seleccionados cabe destacar los siguientes aspectos:

- El elevado porcentaje de mujeres (95%), cifra compatible con la objetivada previamente en población española, con una OR de mujeres de 22,5 (IC 95% 7,2-69,9) (14).
- El elevado porcentaje de pacientes que presentaban sintomatología intestinal (98,59%), cifra superior a la reportada en la literatura, de un 30 a un 80% (137, 165). Estos datos podrían explicarse por la procedencia de los pacientes de una unidad especializada de un hospital de tercer nivel y por la realización de la fibrogastroscopia y el seguimiento de una DSG estricta.

Los pacientes procedentes de centros de tercer nivel acostumbran a tener mayor intensidad de síntomas, mayor impacto de la enfermedad, menor funcionalidad y mayor número de comorbilidades.

Los posibles riesgos de la realización de la fibrogastroscopia y la dificultad de seguir una DSG estricta podría ocasionar que los pacientes sin sintomatología intestinal declinaran su participación en el estudio

- El porcentaje de intolerancia a la lactosa auto diagnosticada mayor a un 50%, concretamente de un 55,63%. Existen estudios previos que describen las intolerancias y las evitaciones de grupos de alimentos en los pacientes con Fibromialgia, destacando los cereales y la lactosa (71, 94).
- Los elevados niveles de ansiedad y depresión (HAD ansiedad $14 \pm 3,65$ y HAD depresión $12,53 \pm 3,86$). Estudios previos han objetivado ansiedad y/o depresión en más de la mitad de pacientes con Fibromialgia e incluso en el 80% de los casos según las series clínicas (59-62). La alexitimia y el distrés psicológico exacerban la sintomatología dolorosa y empeoran la calidad de vida (61, 63) y un estudio reciente de cohortes prospectivo informó de su relación bidireccional con la Fibromialgia (64).

- Las altas puntuaciones medias en dolor ($7,78\pm 0,81$), fatiga ($7,9\pm 0,93$) e impacto de la enfermedad ($73,62\pm 8,55$) y las bajas puntuaciones medias en funcionamiento físico ($27,15\pm 10,68$). Estos datos son claramente ilustrativos de la intensidad de los síntomas y del impacto que causa la Fibromialgia en la calidad de vida de las personas que la sufren, dato ampliamente descrito en la literatura (3, 4, 14, 134, 135), y de la baja respuesta obtenida con el tratamiento convencional, que hace necesario evaluar nuevas alternativas terapéuticas. Nuevamente podría influir la procedencia de los pacientes de un hospital de tercer nivel.

7.2. Prevalencia de la Sensibilidad al Gluten No Celíaca

La prevalencia de la SGNC en nuestra cohorte de pacientes con Fibromialgia a los que se les había descartado EC y AT fue del 5,6%. Esta prevalencia no fue mayor a la estimada en la población general, que varía del 0,6% en centros de asistencia primaria al 6% en centros de tercer nivel (168, 183, 188-190, 212-214).

La ausencia de biomarcadores de la enfermedad y la falta de consenso claro en su diagnóstico causan que la prevalencia de la SGNC no esté bien estimada ni en la población general ni de forma comórbida en otras enfermedades. De hecho, estos son los primeros datos de prevalencia de la SGNC en pacientes con Fibromialgia. Se han realizado estudios previos en el Síndrome del Intestino Irritable, objetivándose prevalencias superiores al 30% en la mayoría de los casos (203-205, 207).

Basándonos en la elevada prevalencia de Síndrome del Intestino Irritable en pacientes con Fibromialgia, mayor al 40% (70-72), y en la respuesta a la DSG objetivada en algunos estudios (88, 89, 195), nuestra hipótesis era que la prevalencia de la SGNC sería mayor en pacientes con Fibromialgia que la estimada en la población general.

Si nos hubieramos basado sólo en una respuesta subjetiva a la DSG, la prevalencia de la SGNC en nuestra cohorte hubiera sido claramente superior. Por esta razón, para no

sobredimensionar el problema, es importante seguir criterios estrictos, reproducibles y consensuados, como los criterios de Salerno, que incluyen una respuesta estandarizada a la DSG y una provocación con gluten controlada con placebo (191). El principal problema de estos criterios es su difícil aplicabilidad en la práctica clínica diaria.

Los pacientes con Fibromialgia realizan frecuentes evitaciones de los cereales en sus dietas y, por eso, es tan importante evaluar la prevalencia real de la SGNC en esta enfermedad. De hecho, un estudio observacional descriptivo en 60 controles sanos y 60 pacientes con Fibromialgia objetivó un mayor número de evitaciones en el grupo Fibromialgia con diferencias significativas en lactosa, verduras, cereales y cafeína (94).

La SGNC es una enfermedad controvertida, no sólo por la falta de consenso en su diagnóstico, sino también porque se desconoce su etiopatogenia ya que no está bien establecido si es causada por el gluten o por otros productos contenidos en el trigo. Además, no está claro cuánto tiempo debe mantenerse la dieta ni tampoco si esta debe ser estricta o pueden permitirse pequeñas licencias dietéticas (188, 191, 193, 194).

De hecho, podría ser que el problema no fuera en sí mismo el gluten, sino el trigo. Varios componentes del trigo podrían ser potencialmente dañinos para estos pacientes: proteínas del gluten, inhibidores de la amilasa/ tripsina, aglutininas del germen del trigo y FODMAPs (193).

La gliadina, glucoproteína del gluten presente en el trigo, podría desencadenar alteraciones en la inmunidad innata y adquirida como en la EC (193).

Los inhibidores de la amilasa/tripsina son otras proteínas del trigo que también pueden desencadenar la activación de la inmunidad innata (193).

Las aglutininas del germen del trigo, en cambio, inducen la liberación de citocinas proinflamatorias (TNF, IL-1, IL-8, IL-12 y IFN- γ) que podrían perjudicar la integridad de la barrera epitelial intestinal (193).

Los FODMAPs son carbohidratos de cadena corta y alcoholes relacionados, fermentables, que suelen ser mal absorbidos en el intestino delgado (194). Incluyen la fructosa, la lactosa, los fructosanos, los galactanos y polioles. El trigo, la cebada y el centeno son cereales que contienen gluten pero también contienen fructosanos, que son FODMAPs. Existen determinados estudios que objetivan mejoría de la sintomatología del Síndrome del Intestino Irritable al seguir una dieta baja en FODMAPs (194, 215, 216) y también se ha publicado un estudio, aunque con sólo 34 pacientes, que objetiva una mejoría de la sintomatología extra intestinal (dolor y fatiga) y la intestinal con esta dieta en pacientes con Fibromialgia (217).

7.3. Evaluación de la respuesta clínica a la Dieta Sin Gluten

El porcentaje inicial de respuesta a la DSG de seis semanas de duración fue bajo, del 21,8% de los pacientes y sólo la mitad de los respondedores, el 51,5%, presentaron una mejoría $\geq 30\%$ de al menos un síntoma principal extra intestinal, dolor y/o fatiga.

Todos los pacientes respondedores, eso sí, mejoraron de su sintomatología intestinal. Sin embargo, el porcentaje total de pacientes que presentaron una respuesta sintomática digestiva fue menor al 25%, inferior al reportado en estudios previos en trastornos funcionales digestivos y/o Síndrome del Intestino Irritable, con porcentajes de respuesta mayores al 30% (197, 203-205).

En el total de pacientes, se objetivaron pequeñas disminuciones en el número de síntomas intestinales pero no en el número de síntomas extra intestinales. Menos de un 15% de los pacientes redujeron \geq del 30% el dolor, la fatiga y el impacto de la Fibromialgia medido por el FIQ. Por tanto, podemos concluir que no hubo una mejoría significativa de la sintomatología extra intestinal en el conjunto de los pacientes tras seguir la DSG.

Llama la atención esta baja respuesta de la sintomatología extra intestinal objetivada en nuestros pacientes teniendo en cuenta algunos estudios previos que reportan mejorías tras

seguir una DSG (88, 89, 195). El más relevante es un estudio llevado a cabo con 97 pacientes con Fibromialgia y SII, de los cuales 58 presentaban enteritis linfocítica. Los pacientes siguieron durante un año una DSG y todas las medidas de desenlace (escalas de intensidad de dolor y fatiga, puntuaciones del cuestionario de impacto de la fibromialgia y de cuestionarios de capacidad funcional) mejoraron, discreta pero significativamente, en el grupo de pacientes con enteritis linfocítica pero no en el resto (88).

Cabe destacar también un estudio que describió una gran mejoría sintomática de 20 pacientes con Fibromialgia y enteritis linfocítica, en el cual los autores referían también que de su serie de 246 pacientes, 90 mostraron mejoría clínica tras seguir una DSG durante más de un año (un 36,6%) (89). Este resultado difiere claramente de los nuestros, pero sólo podemos comparar la diferente duración de la dieta porque los autores no proporcionan más datos al respecto.

Quizá una DSG de sólo seis semanas de duración sea insuficiente para mejorar la sintomatología extra intestinal. Más aún, si consideramos la hipótesis que relaciona estos síntomas no intestinales con la alteración del eje cerebro-intestinal en la SGNC (192) y la enlazamos con el aumento de la permeabilidad intestinal objetivado en los pacientes con Fibromialgia (92). Si el aumento de la permeabilidad intestinal permitiría la entrada de ciertas proteínas al torrente sanguíneo que atravesarían posteriormente la barrera hematoencefálica y afectarían la neurotransmisión del sistema nervioso central es plausible pensar que necesitaríamos más tiempo para revertir esta hiperexcitación nerviosa.

El porcentaje de pacientes que mejoraron su dolor musculo esquelético fue incluso inferior al efecto placebo objetivado en algunos estudios. En determinados ensayos clínicos randomizados y controlados con placebo que evalúan distintos fármacos en pacientes con Fibromialgia se objetiva que entre un 18 y un 33% de los pacientes del

grupo placebo obtienen mejorías superiores o iguales al 30% en las EVAs de dolor (129, 130, 218-222).

En definitiva, llama la atención esta baja respuesta a la DSG, menor a la esperada según los estudios previos. El 21,8% de los pacientes presentó una respuesta sintomática a la DSG y mejoró $\geq 30\%$ su síntoma principal intestinal, el 7,04% mejoró $\geq 30\%$ la EVA de dolor y el 10,56% la EVA de fatiga. Es decir, un porcentaje de pacientes con Fibromialgia inferior al 25% respondió a una DSG de seis semanas de duración con mejoría de su sintomatología intestinal y/o extra intestinal.

7.4. Pacientes respondedores a la dieta que no cumplieron criterios de Sensibilidad al Gluten No Celíaca

Es destacable que sólo el 25,8% de los respondedores a la DSG discriminaron entre gluten y placebo en la provocación a simple ciego, y por lo tanto, el 74,2% no cumplieron los criterios de Salerno para SGNC.

Estos resultados son similares a los descritos en estudios previos (197, 206, 207). En tres estudios controlados con placebo sólo entre un 14 y un 34% de los pacientes que habían respondido a una dieta sin gluten discriminaron posteriormente entre gluten y placebo (197, 206, 207). También existen estudios que objetivan que tras responder inicialmente a una dieta sin gluten hay pacientes que empeoran tras la ingesta de placebo, de un 16,2 a un 46,2%, y otros que no empeoran tras la ingesta de gluten, de un 9 a un 38,5%, si desconocen lo que están tomando (208-211). Estos datos indican que es necesario realizar una provocación con gluten y si es posible con placebo a simple o doble ciego en pacientes respondedores a una DSG para no sobre diagnosticar los casos de SGNC.

La diferencia entre el número de pacientes respondedores a la dieta y el número de pacientes sensibles al gluten según los criterios de Salerno podría deberse al efecto placebo (129, 130, 218-222), a la posibilidad de que los pacientes sensibles toleren bajas

dosis de gluten y a que la causa sean otros componentes del trigo diferentes al gluten como los inhibidores de la amilasa/ tripsina, las aglutininas o los FODMAPs (193). Como hemos comentado anteriormente, existen determinados estudios que objetivan una mejoría de la sintomatología del Síndrome del Intestino Irritable al seguir una dieta baja en FODMAPs (194) pero también existe un estudio realizado en pacientes con Fibromialgia con esta dieta. 34 pacientes siguieron una dieta baja en FODMAPs durante 4 semanas y mejoraron un 25% de la EVA de dolor y una 20% de la EVA de fatiga. Los síntomas gastrointestinales de estos pacientes mostraron aún mayor mejoría (217). En definitiva, el porcentaje de pacientes respondedores a la DSG que no discriminaron entre gluten y placebo fue superior al 70%, porcentaje similar al descrito en la literatura previa sobre el tema.

7.5. Predictores de respuesta a la Dieta Sin Gluten

Tras aplicar el análisis de regresión logística univariante y multivariante se detectaron las características basales que se asociaron a la respuesta a la DSG.

Las características que se asociaron, de forma estadísticamente significativa, a la respuesta a la DSG, según el análisis de regresión logística univariante, fueron la presencia de diarrea (OR 53,25 95%IC 7,00-405,32, $P=0,0001$), de linfocitosis intraepitelial (OR 10,02 95%IC 3,96-25,31, $P<0,0001$), de intolerancia a la lactosa autodiagnosticada (OR 7,66 95%IC 2,51-23,34, $P=0,0003$), del alelo *HLA-DQ2* (OR 5,78 95%IC 2,41-13,87, $P=0,0001$) y de un menor grado de ansiedad determinado por la escala HAD (OR 0,76 95%IC 0,66; 0,86, $P<0,0001$).

Cabe destacar que en los estudios que se objetivaron prevalencias de la SGNC superiores al 30% en pacientes con Síndrome del Intestino Irritable, estos presentaban un claro predominio de diarrea (203, 204).

En cuanto a la linfocitosis intraepitelial, en dos de los tres estudios que objetivaron claras mejorías sintomáticas en pacientes con Fibromialgia tras seguir una DSG, estos presentaban linfocitosis intraepitelial en las biopsias duodenales (88, 89). Se ha descrito que aproximadamente el 20% de los pacientes con Síndrome del Intestino Irritable (225) y el 30% de los pacientes con sospecha de SGNC (183) tienen linfocitosis intraepitelial en las biopsias duodenales. En un estudio con 97 pacientes con Fibromialgia y Síndrome del Intestino Irritable, a los cuales se les evaluó la eficacia de una DSG, 58 presentaban enteritis linfocítica (un 59,8%). Los pacientes siguieron durante un año la DSG y todas las medidas de desenlace (escalas de intensidad de dolor y fatiga, puntuaciones del cuestionario de impacto de la fibromialgia y de cuestionarios de capacidad funcional) mejoraron, discreta pero significativamente, en el grupo de pacientes con enteritis linfocítica pero no en el resto (88). En nuestra cohorte presentaban linfocitosis intraepitelial el 20,42% de los pacientes con Fibromialgia preseleccionados, cifra similar a la descrita en Síndrome del Intestino Irritable (225).

La lactosa es un disacárido formado por la unión de una molécula de glucosa y otra de galactosa. En España e Italia se ha descrito una prevalencia de la intolerancia a la lactosa de un 50% de la población (223).

En un metanálisis realizado en 2018, se objetivó que un mayor número de pacientes con Síndrome del Intestino Irritable presentaban intolerancia a la lactosa respecto a los controles sanos, con una OR=2,521 (IC95% 1,280-4,965) para intolerancia objetiva y con una OR =3,499 (IC95% 1,622-7,551) para subjetiva (224).

En la Fibromialgia, según un estudio publicado por Arranz et al, el 7% de los pacientes refieren tener intolerancias alimentarias, siendo la intolerancia a la lactosa la más frecuente (71). En otro estudio publicado por López-Rodríguez et al los pacientes con Fibromialgia presentan un mayor número de evitaciones que los controles sanos, con

diferencias significativas en relación a la lactosa, las verduras, los cereales y la cafeína (94). A pesar de estos datos, no se han llevado a cabo estudios para determinar la prevalencia de intolerancia a la lactosa objetivada mediante pruebas diagnósticas en pacientes con Fibromialgia ni tampoco estudios metodológicamente bien diseñados que valoren la evolución de la sintomatología tras una dieta sin lactosa (70).

La lactosa también es un FODMAP, y por lo tanto su intolerancia puede no ser sólo motivada por un déficit de lactasa. Anteriormente ya hemos comentado varios aspectos sobre los FODMAPs, carbohidratos de cadena corta y alcoholes relacionados, fermentables y probablemente mal absorbidos en el intestino delgado. Según algunos autores la dieta baja en FODMAPs puede mejorar la sintomatología intestinal en más de un 64% de los pacientes con SII (215, 216) y existe un estudio realizado en 34 pacientes con Fibromialgia que objetiva una mejoría de la sintomatología extra intestinal (dolor y fatiga) e intestinal con esta dieta (217).

En nuestra cohorte llama la atención que el 55,63% de los pacientes referían intolerancia a la lactosa auto diagnosticada y sólo el 8,45% referían intolerancia a la lactosa diagnosticada por un médico. En el análisis univariante se asoció con la respuesta a la DSG sólo la intolerancia a la lactosa auto diagnosticada.

Se ha descrito que el 20-40% de los pacientes con Síndrome del Intestino Irritable expresan el alelo *HLA-DQ2* (225-227). En la SGNC esta prevalencia no está clara, existiendo algunos autores que describen una prevalencia del 25% (183) y otros una prevalencia del 75% (210). En nuestra cohorte, el 38,73% de los pacientes presentaban el alelo *HLA-DQ2*.

Se han descrito también resultados contradictorios sobre si la presencia del alelo *HLA-DQ2* influye en la respuesta a una DSG en pacientes con Síndrome del Intestino Irritable con predominio de diarrea. Existen determinados estudios que objetivan una correlación

positiva (225, 226) y otros trabajos que concluyen que la presencia del alelo *HLA-DQ2* no es útil como biomarcador de respuesta a la DSG (203, 204).

Finalmente, cabe destacar que la ansiedad se la ha relacionado con la presentación y/o exacerbación de los síntomas en los pacientes con Fibromialgia (61, 63 y 64) y con Síndrome del Intestino Irritable (228), estableciendo una relación bidireccional entre estas enfermedades. En la SGNC no existen suficientes datos que permitan establecer una relación con la ansiedad ya que sólo se han publicado dos estudios que la relacionan únicamente con la sintomatología depresiva (229).

Tras realizar el análisis de regresión logística multivariante, las únicas características que se asociaron de forma estadísticamente significativa a la respuesta a la DSG fueron la presencia de diarrea y de linfocitosis intraepitelial y un menor grado de ansiedad.

La diarrea fue la característica basal que se asoció con la respuesta a la DSG de forma más significativa. Ya hemos comentado previamente que los estudios que objetivan prevalencias de SGNC superiores al 30% en pacientes con SII, estos presentan diarrea o un patrón mixto (diarrea y estreñimiento) (203, 204).

En resumen, podemos concluir que en nuestra serie los predictores de respuesta a la DSG fueron estas tres variables: presencia de diarrea, presencia de linfocitosis intraepitelial y un menor grado de ansiedad determinado por el cuestionario HAD.

La presencia de diarrea y de linfocitosis intraepitelial ya se había relacionado previamente con respuestas a una DSG tanto en Fibromialgia como en Síndrome del Intestino Irritable.

La ansiedad se ha relacionado con la exacerbación de síntomas en la Fibromialgia y el Síndrome del Intestino Irritable (61, 63, 64, 228).

7.6. Predictores de cumplimiento de los criterios diagnósticos para Sensibilidad al Gluten No Celíaca

En nuestro estudio no se objetivaron asociaciones significativas entre ninguna característica basal y el cumplimiento de los criterios para SGNC en pacientes respondedores a la dieta, ni en el análisis univariante ni en el mutivariante de regresión logística. Es probable que esta ausencia de asociación sea debida al reducido número de pacientes que discriminaron entre gluten y placebo,

Hubiera sido óptimo el poder incluir a un mayor número de pacientes durante el proceso de selección, hecho que en nuestro estudio estuvo condicionado por el riguroso protocolo a estudio, definido por la realización de la fibrogastroscopia y el seguimiento estricto de la DSG.

Poder identificar predictores de cumplimiento de los criterios diagnósticos, nos hubiera ayudado a conocer mejor los mecanismos por los que algunos pacientes responden a una DSG pero luego no discriminan entre gluten y placebo.

7.7. Principales limitaciones

Las principales limitaciones de este estudio fueron:

- La procedencia de los pacientes de una unidad especializada de un hospital de tercer nivel, siendo estos más complejos, con mayor impacto de la enfermedad y mayor número de comorbilidades
- La exclusión de los pacientes que estaban siguiendo o habían seguido una DSG, que podrían ser celíacos o cumplir criterios de SGNC, aunque fue un número bajo de pacientes
- El limitado número de pacientes seleccionados, condicionado por la realización de la fibrogastroscopia y el seguimiento de una DSG estricta

- El elevado porcentaje de pacientes seleccionados que presentaban sintomatología intestinal (98,59%), probablemente debido a su procedencia de un hospital de tercer nivel, a la realización de la fibrogastroscofia y a la dificultad de seguir una DSG estricta.
- La duración de la DSG de seis semanas, definida por los criterios de los expertos de Salerno
- La realización de la provocación con gluten sólo a simple ciego, por las dificultades metodológicas de realizar un doble ciego en esta fase, lo que hubiera restringido aún más el número de participantes.

7.8. Aplicabilidad práctica

Según los resultados obtenidos en este estudio, no puede recomendarse, de forma sistemática, una DSG a todos los pacientes con Fibromialgia, ni por la prevalencia de la SGNC objetivada ni por la respuesta obtenida tras la dieta, sobretudo en relación a los síntomas extra intestinales (más relacionados con la propia enfermedad). Se podría valorar la realización de una DSG solo en aquellos pacientes con síntomas intestinales con predominio de diarrea y/o presencia de linfocitosis intraepitelial para evaluar si se producen mejorías en su sintomatología intestinal.

Los resultados no sugieren tampoco que deba realizarse una fibrogastroscofia a todos los pacientes con Fibromialgia y sintomatología intestinal sin valorar el contexto. Si hay presencia de sintomatología intestinal con predominio de diarrea, probablemente exacerbada tras la ingesta de productos que contienen gluten, sí se podría valorar la realización de la endoscopia para descartar tanto la linfocitosis intraepitelial como la EC. De hecho, en nuestro estudio 2 de los 144 pacientes preseleccionados (1,39%) presentaron pruebas complementarias compatibles con el diagnóstico de EC no detectada

previamente. Esta prevalencia de EC también es similar a la observada en la población general (175-176).

Por lo tanto, debido a relación objetivada entre la linfocitosis intraepitelial y la respuesta a una DSG y la sospecha de EC, sí se podría justificar la realización de una fibrogastroscopia en aquellos pacientes con Fibromialgia, sintomatología intestinal, predominio de diarrea y empeoramiento tras la ingesta de gluten.

La Fibromialgia es un problema primordial de salud por su elevada prevalencia, superior al 2% a nivel mundial (15, 17, 18), porque comporta un elevado impacto en la calidad de vida relacionada de las personas que la sufren y sus familiares, y porque conlleva un elevado impacto socioeconómico (3, 4, 14, 134, 135). Desde nuestro punto de vista, es preciso seguir investigando en líneas estratégicas que permitan la identificación de nuevas terapias más efectivas en esta patología, basándonos en sus mecanismos etiopatogénicos, principalmente la sensibilización del sistema nervioso central (6-8, 19). Esta hipersensibilización está relacionada bidireccionalmente con la neuroinflamación, la neuropatía periférica, el estrés oxidativo y las alteraciones neuroendocrinas y digestivas (102). También debemos seguir explorando la relación existente entre el sistema digestivo y el sistema nervioso por la elevada comorbilidad con el Síndrome del Intestino Irritable (70, 72), la sensibilidad y/o intolerancia a componentes alimentarios y las alteraciones en la microbiota y el eje cerebro-intestino (72-93). En este contexto es de gran interés el estudio de Clos-García et al que, tras comparar pacientes con Fibromialgia y controles sanos, objetivaron una reducción significativa de *Eubacterium Genera*, bacteria que participa en el metabolismo de los neurotransmisores, concretamente en la transformación de glutamato en GABA (96). Estos resultados impulsan a investigar con mayor detalle el eje intestino-cerebro y las relaciones existentes entre la microbiota intestinal, la nutrición y nuestro sistema nervioso central.

Hasta que no conozcamos mejor la etiopatogenia de la Fibromialgia y dispongamos de nuevas terapias más efectivas, debemos seguir aplicando un tratamiento multidisciplinar basado en medidas farmacológicas y no farmacológicas (112). Las medidas no farmacológicas deberían incluir, de forma combinada si es posible, la educación sanitaria basada en la evidencia científica actual y con conceptos en neurociencia del dolor, la terapia cognitivo-conductual y la terapia de ejercicio físico (112-126).

8. CONCLUSIONES

Las conclusiones del presente proyecto de tesis doctoral son:

1. En nuestra cohorte de pacientes con Fibromialgia a los que se les había descartado EC y AT, se objetivó una prevalencia de la SGNC del 5,6%, similar a la estimada en la población general
2. Un 21,8% de los pacientes respondió a una DSG de seis semanas de duración, preferentemente a expensas de una mejoría en la sintomatología intestinal
3. Un 74,2% de los pacientes que respondieron a la DSG no cumplieron los criterios diagnósticos de SGNC porque no discriminaron entre gluten y placebo en la fase de provocación
4. Los factores predictores de la respuesta a la DSG fueron la presencia de diarrea, la presencia de linfocitosis intraepitelial y un menor grado de ansiedad determinado por el cuestionario HAD
5. Según los resultados obtenidos en este estudio, no puede recomendarse una DSG de forma sistemática a todos los pacientes con Fibromialgia, aunque podría valorarse en aquellos pacientes con presencia de diarrea y/o de linfocitosis intraepitelial para evaluar mejorías en su sintomatología intestinal

9. LÍNEAS FUTURAS DE INVESTIGACIÓN

En la Fibromialgia son necesidades no cubiertas el estudio de los mecanismos etiopatogénicos implicados en la enfermedad y el desarrollo de tratamientos más eficaces.

En cuanto a la relación entre la Fibromialgia, la dieta y las enfermedades gastrointestinales, incluyendo los TRG, son líneas de investigación futuras:

- Evaluar el aumento de la permeabilidad intestinal en pacientes con Fibromialgia, estudiar los factores asociados y compararlos con controles sanos
- Estudiar la relación entre las variaciones en la microbiota intestinal y diferentes aspectos de la enfermedad: prevalencia, intensidad de síntomas, funcionalidad, respuesta al tratamiento y presencia de comorbilidades
- Comparar los hábitos dietéticos de pacientes con Fibromialgia con controles sanos y determinar las variables que podrían influir en los mismos
- Evaluar el efecto de una DSG de una duración mayor a seis semanas en las manifestaciones principales de la Fibromialgia (extra intestinales)
- Estudiar la eficacia de una dieta baja en FODMAPs en un tamaño adecuado de pacientes con Fibromialgia

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 1990;33:160-72.
2. Mease PJ, Clauw DJ, Arnold LM, Goldenberg DL, Witter J, Williams DA, et al. Fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol.* 2005;32:2270-7.
3. Rivera J, Alegre C, Ballina FJ, Carbonell J, Carmona L, Castel B, et al. Documento de consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre la fibromialgia. *Reumatol Clin.* 2006;2 Suppl 1:S55-66
4. De Miquel CA, Campayo J, Flórez MT, Arguelles JM, Tarrío EB, Montoya MG, et al. Interdisciplinary consensus document for the treatment of fibromyalgia. *Actas Esp Psiquiatr.* 2010;38:108-20.
5. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P, et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010;62:600-10.
6. Yunus MB. Fibromyalgia and overlapping disorders: the unifying concept of central sensitivity syndromes. *Semin Arthritis Rheum.* 2007;36:339-56.
7. Yunus MB. Central sensitivity syndromes: a new paradigm and group nosology for fibromyalgia and overlapping conditions, and the related issue of disease versus illness. *Semin Arthritis Rheum.* 2008;37:339-52.
8. Yunus MB. Editorial review: an update on central sensitivity syndromes and the issues of nosology and psychobiology. *Curr Rheumatol Rev.* 2015;11:70-85.
9. Woolf CJ, Thompson SW, King AE. Prolonged primary afferent induced alterations in dorsal Horn neurones, an intracellular analysis in vivo and in vitro. *J Physiol (Paris)* 1988-89;83:255-66.

10. Woolf CJ. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain* 2011;152:S2-S15.
11. Inanici F, Yunus MB. History of fibromyalgia: past to present. *Curr Pain Headache Rep.* 2004;8:369-78.
12. Quitner, *International Statistical Classification of Diseases and Related Problems. ICD-10.* WHO, Geneve. 199.
13. Seoane-Mato D, Sánchez-Piedra C, Silva-Fernández L, Sivera F, Blanco FJ, Pérez Ruiz F, et al. Prevalence of rheumatic diseases in adult population in Spain (EPISER 2016 study): Aims and methodology. *Reumatol Clin.* 2019;15:90-96.
14. Mas AJ, Carmona L, Valverde M, Ribas B; EPISER Study Group. Prevalence and impact of fibromyalgia on function and quality of life in individuals from the general population: results from a nationwide study in Spain. *Clin Exp Rheumatol.* 2008; 26:519-26.
15. Wolfe F, Ross K, Anderson J, Russell IJ, Hebert L. The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. *Arthritis Rheum.*1995;38:19-28.
16. Vincent A, Lahr BD, Wolfe F, Whipple MO, McAllister SJ, Aleman KM, St Sauver JL. Prevalence of fibromyalgia: a population-based study in Olmsted County, Minnesota, utilizing the Rochester Epidemiology Project. *Arthritis Care Res (Hoboken).*2013;65:786-792.
17. Clauw DJ. Fibromyalgia: a clinical review. *JAMA.* 2014;311:1547-55.
18. Queiroz LP. Worldwide epidemiology of fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep.* 2013;17:356.
19. Boomershine CS. Fibromyalgia: the prototypical central sensitivity syndrome. *Curr Rheumatol Rev.* 2015;11:131-45.

20. Arnold LM, Hudson JI, Hess EV, Ware AE, Fritz DA, Auchenbach MB, et al. Family study of fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 2004;50:944.
21. Limer KL, Nicholl BI, Thomson W, McBeth J. Exploring the genetic susceptibility of chronic widespread pain: the tender points in genetic association studies. *Rheumatology (Oxford).* 2008;47:572-7.
22. Docampo E, Escaramís G, Gratacòs M, Villatoro S, Puig A, Kogevinas M, et al. Genome-wide analysis of single nucleotide polymorphisms and copy number variants in fibromyalgia suggest a role for the central nervous system. *Pain.* 2014;155:1102-9.
23. Ablin JN, Buskila D. Update on the genetics of the fibromyalgia syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2015;29:20-8.
24. Tour J, Löfgren M, Mannerkorpi K, Gerdle B, Larsson A, Palstam A, et al. Gene-to-gene interactions regulate endogenous pain modulation in fibromyalgia patients and healthy controls-antagonistic effects between opioid and serotonin-related genes. *Pain.* 2017;158:1194-1203.
25. Estévez-López F, Camiletti-Moirón D, Aparicio VA, Segura-Jiménez V, Álvarez-Gallardo IC, Soriano-Maldonado A, et al. Identification of candidate genes associated with fibromyalgia susceptibility in southern Spanish women: the al-Ándalus project. *J Transl Med.* 2018;16:43.
26. Zhang Z, Feng J, Mao A, Le K, La Placa D, Wu X, et al. SNPs in inflammatory genes CCL11, CCL4 and MEFV in a fibromyalgia family study. *PLoS One.* 2018;13:e0198625.
27. Lukkahatai N, Walitt B, Deandrés-Galiana EJ, Fernández-Martínez JL, Saligan LN. A predictive algorithm to identify genes that discriminate individuals with fibromyalgia syndrome diagnosis from healthy controls. *J Pain Res.* 2018;11:2981-2990.

28. D'Agnelli S, Arendt-Nielsen L, Gerra MC, Zatorri K, Boggiani L, Baciarello M, Bignami E. Fibromyalgia: Genetics and epigenetics insights may provide the basis for the development of diagnostic biomarkers. *Mol Pain*. 2019;15:1744806918819944.
29. Julien N, Goffaux P, Arsenault P, Marchand S. Widespread pain in fibromyalgia is related to a deficit of endogenous pain inhibition. *Pain*. 2005;114:295-302.
30. Staud R, Koo E, Robinson ME, Price DD. Spatial summation of mechanically evoked muscle pain and painful aftersensations in normal subjects and fibromyalgia patients. *Pain*. 2007;130:177-87.
31. Harris RE, Clauw DJ, Scott DJ, McLean SA, Gracely RH, Zubieta JK. Decreased central mu-opioid receptor availability in fibromyalgia. *J Neurosci*. 2007;27:10000-6.
32. Lutz J, Jager L, de Quervain D, Krauseneck T, Padberg F, Wichnalek M, et al. White and gray matter abnormalities in the brain of patients with fibromyalgia: a diffusion-tensor and volumetric imaging study. *Arthritis Rheum*. 2008;58:3960-9.
33. López-Solà M, Pujol J, Wager TD, Garcia-Fontanals A, Blanco-Hinojo L, Garcia-Blanco S, et al. Altered functional magnetic resonance imaging responses to nonpainful sensory stimulation in fibromyalgia patients. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66:3200-9.
34. López-Solà M, Woo CW, Pujol J, Deus J, Harrison BJ, Monfort J, Wager TD. Towards a neurophysiological signature for fibromyalgia. *Pain*. 2017;158:34-47.
35. Laske C, Stransky E, Eschweiler GW, et al. Increased BDNF serum concentration in fibromyalgia with or without depression or antidepressants. *J Psychiatr Res*. 2007;41:600-5.
36. Nugraha B, Korallus C, Gutenbrunner C. Serum level of brain-derived neurotrophic factor in fibromyalgia syndrome correlates with depression but not anxiety. *Neurochem Int*. 2013;62:281-6.

37. Sarchielli P, Mancini ML, Floridi A, Coppola F, Rossi C, Nardi K, et al. Increased levels of neurotrophins are not specific for chronic migraine: evidence from primary fibromyalgia syndrome. *J Pain*. 2007;8:737-45.
38. Nijs J, Meeus M, Versijpt J, Moens M, Bos I, Knaepen K, Meeusen R. Brain-derived neurotrophic factor as a driving force behind neuroplasticity in neuropathic and central sensitization pain: a new therapeutic target? *Expert Opin Ther Targets*. 2015;19:565-76.
39. Staud R. Cytokine and immune system abnormalities in fibromyalgia and other central sensitivity syndromes. *Curr Rheumatol Rev*. 2015;11:109-15.
40. Littlejohn G. Neurogenic neuroinflammation in fibromyalgia and complex regional pain syndrome. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11:639-48.
41. Bäckryd E, Tanum L, Lind AL, Larsson A, Gordh T. Evidence of both systemic inflammation and neuroinflammation in fibromyalgia patients, as assessed by a multiplex protein panel applied to the cerebrospinal fluid and to plasma. *J Pain Res*. 2017;10:515-525.
42. Mendieta D, De la Cruz-Aguilera DL, Barrera-Villalpando MI, Becerril-Villanueva E, Arreola R, Hernández-Ferreira E, et al. IL-8 and IL-6 primarily mediate the inflammatory response in fibromyalgia patients. *J Neuroimmunol* 2016;290:22–25.
43. Tsilioni I, Russell IJ, Stewart JM, Gleason RM, Theoharides TC. Neuropeptides CRH, SP, HK-1, and inflammatory cytokines IL-6 and TNF are increased in serum of patients with fibromyalgia syndrome, implicating mast cells. *J Pharmacol Exp Ther* 2016; 356:664–672.
44. Bote ME, García JJ, Hinchado MD, Ortega E. Inflammatory/stress feedback dysregulation in women with fibromyalgia. *Neuroimmunomodulation* 2012;19:343–351.
45. Ernberg M, Christidis N, Ghafouri B, Bileviciute-Ljungar I, Löfgren M, Bjersing J, et al. Plasma Cytokine Levels in Fibromyalgia and Their Response to 15 Weeks of

Progressive Resistance Exercise or Relaxation Therapy. *Mediators Inflamm.* 2018;2018:3985154.

46. Ranzolin A, Duarte AL, Bredemeier M, da Costa Neto CA, Ascoli BM, Wollenhaupt-Aguiar B, et al. Evaluation of cytokines, oxidative stress markers and brain-derived neurotrophic factor in patients with fibromyalgia—a controlled cross-sectional study. *Cytokine* 2016;84:25–28.

47. Xiao Y, Haynes WL, Michalek JE, Russell IJ. Elevated serum high-sensitivity C-reactive protein levels in fibromyalgia syndrome patients correlate with body mass index, interleukin-6, interleukin-8, erythrocyte sedimentation rate. *Rheumatol Int* 2013;33:1259–1264.

48. Kadetoff D, Lampa J, Westman M, Andersson M, Kosek E. Evidence of central inflammation in fibromyalgia-increased cerebrospinal fluid interleukin-8 levels. *J Neuroimmunol.* 2012;242:33-8.

49. Albrecht DS, Forsberg A, Sandstrom A, Bergan C, Kadetoff D, Protsenko E, et al. Brain glial activation in fibromyalgia - a multi-site positron emission tomography investigation. *Brain Behav Immun.* 2019;75:72-83.

50. Caro XJ, Winter EF. The Role and Importance of Small Fiber Neuropathy in Fibromyalgia Pain. *Curr Pain Headache Rep.* 2015;19:55.

51. Erkan Turan K, Kocabeyoglu S, Unal-Cevik I, Bezci F, Akinci A, Irkec M. Ocular Surface Alterations in the Context of Corneal In Vivo Confocal Microscopic Characteristics in Patients With Fibromyalgia. *Cornea.* 2018;37:205-210.

52. Harte SE, Clauw DJ, Hayes JM, Feldman EL, St Charles IC, Watson CJ. Reduced intraepidermal nerve fiber density after a sustained increase in insular glutamate: a proof-of-concept study examining the pathogenesis of small fiber pathology in fibromyalgia. *Pain Rep.* 2017;2:e590.

53. Grayston R, Czanner G, Elhadd K, Goebel A, Frank B, Üçeyler N, et al. A systematic review and meta-analysis of the prevalence of small fiber pathology in fibromyalgia: Implications for a new paradigm in fibromyalgia etiopathogenesis. *Semin Arthritis Rheum.* 2019;48:933-940.
54. Martínez-Lavín M. Fibromyalgia and small fiber neuropathy: the plot thickens! *Clin Rheumatol.* 2018;37:3167-3171.
55. Roizenblatt S, Moldofsky H, Benedito-Silva AA, Benedito-Silva AA, Tufik S. Alpha sleep characteristics in fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 2001;44:222-30.
56. Choy EH. The role of sleep in pain and fibromyalgia. *Nat Rev Rheumatol.* 2015;11:513-20
57. Lieb K, Ahlvers K, Dancker K, Strohbusch S, Reincke M, Feige B, et al. Effects of the neuropeptide substance P on sleep, mood, and neuroendocrine measures in healthy young men. *Neuropsychopharmacology* 2002;27:1041–1049.
58. Andersen ML, Nascimento DC, Machado RB, Roizenblatt S, Moldofsky H, Tufik S. Sleep disturbance induced by substance P in mice. *Behav Brain Res* 2006;167:212–218.
59. Fietta P, Fietta P, Manganelli P. Fibromyalgia and psychiatric disorders. *Acta Biomed.* 2007;78:88-95.
60. Aguglia A, Salvi V, Maina G, Rossetto I, Aguglia E. Fibromyalgia syndrome and depressive symptoms: comorbidity and clinical correlates. *J Affect Disord.* 2011;128:262-6.
61. Castelli L, Tesio V, Colonna F, Molinaro S, Leombruni P, Bruzzone M, et al. Alexithymia and psychological distress in fibromyalgia: prevalence and relation with quality of life. *Clin Exp Rheumatol.* 2012;30(6 Suppl 74):70-7.
62. Vincent A, Whipple MO, McAllister SJ, Aleman KM, St Sauver JL. A cross-sectional assessment of the prevalence of multiple chronic conditions and medication use in a

sample of community-dwelling adults with fibromyalgia in Olmsted County, Minnesota. *BMJ Open*. 2015;5:e006681.

63. Di Tella M, Ghiggia A, Tesio V, Romeo A, Colonna F, Fusaro E, et al. Pain experience in Fibromyalgia Syndrome: The role of alexithymia and psychological distress. *J Affect Disord*. 2016;208:87-93.

64. Bondesson E, Larrosa Pardo F, Stigmar K, Ringqvist Å, Petersson IF, Jöud A, Schelin MEC. Comorbidity between pain and mental illness: evidence of a bidirectional relationship. *Eur J Pain*. 2018;22:1304-1311.

65. Di Franco M, Iannuccelli C, Valesini G. Neuroendocrine immunology of fibromyalgia. *Ann N Y Acad Sci*. 2010;1193:84-90.

66. Geenen R, Bijlsma JW. Deviations in the endocrine system and brain of patients with fibromyalgia: cause or consequence of pain and associated features? *Ann N Y Acad Sci*. 2010;1193:98-110.

67. Talk LM, Cleare AJ, Ormel J, Manoharan A, Kok IC, Wessely S, Rosmalen JG. Meta-analysis and meta-regression of hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in functional somatic disorders. *Biol Psychol*. 2011;87:183-94.

68. Crofford LJ, Pillemer SR, Kalogeras KT, Cash JM, Michelson D, Kling MA, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis perturbations in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1994;37:1583–1592.

69. Torpy DJ, Papanicolaou DA, Lotsikas AJ, Wilder RL, Chrousos GP, Pillemer SR. Responses of the sympathetic nervous system and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis to interleukin-6: a pilot study in fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2000;43:872–880.

70. Slim M, Calandre EP, Rico-Villademoros F. An insight into the gastrointestinal component of fibromyalgia: clinical manifestations and potential underlying mechanisms. *Rheumatol Int*. 2015;35:433-44.

71. Arranz LI, Canela MÁ, Rafecas M. Dietary aspects in fibromyalgia patients: results of a survey on food awareness, allergies, and nutritional supplementation. *Rheumatol Int.* 2012;32:2615-21.
72. Rossi A, Di Lollo AC, Guzzo MP, Giacomelli C, Atzeni F, Bazzichi L, Di Franco M. Fibromyalgia and nutrition: what news? *Clin Exp Rheumatol.* 2015;33:S117-25.
73. Weir PT, Harlan GA, Nkoy FL, Jones SS, Hegmann KT, Gren LH, Lyon JL. The incidence of fibromyalgia and its associated comorbidities: a population-based retrospective cohort study based on International Classification of Diseases, 9th Revision codes. *J Clin Rheumatol.* 2006;12:124-8.
74. Romano TJ. Coexistence of irritable bowel syndrome and fibromyalgia. *W V Med J* 1988;84:16–18.
75. Veale D, Kavanagh G, Fielding JF, Fitzgerald O. Primary fibromyalgia and the irritable bowel syndrome: different expressions of a common pathogenetic process. *Br J Rheumatol* 1991;30:220–222.
76. Sivri A, Cindas A, Dinçer F, Sivri B. Bowel dysfunction and irritable bowel syndrome in fibromyalgia patients. *Clin Rheumatol* 1996;15:283–286.
77. Sperber AD, Atzmon Y, Neumann L, Weisberg I, Shalit Y, Abu-Shakrah M, et al. Fibromyalgia in the irritable bowel syndrome: studies of prevalence and clinical implications. *Am J Gastroenterol* 1999;94:3541–354.
78. Aaron LA, Burke MM, Buchwald D. Overlapping conditions among patients with chronic fatigue syndrome, fibromyalgia, and temporomandibular disorder. *Arch Intern Med* 2000;160:221–227.
79. Lubrano E, Iovino P, Tremolaterra F, Parsons WJ, Ciacci C, Mazzacca G. Fibromyalgia in patients with irritable bowel syndrome. An association with the severity of the intestinal disorder. *Int J Colorectal Dis* 2001;16:211–215.

80. Kurland JE, Coyle WJ, Winkler A, Zable E. Prevalence of irritable bowel syndrome and depression in fibromyalgia. *Dig Dis Sci* 2006;51:454–460.
81. Cole JA, Rothman KJ, Cabral HJ, Zhang Y, Farraye FA. Migraine, fibromyalgia, and depression among people with IBS: a prevalence study. *BMC Gastroenterol* 2006;6:26.
82. Pamuk ON, Umit H, Harmandar O. Increased frequency of gastrointestinal symptoms in patients with fibromyalgia and associated factors: a comparative study. *J Rheumatol* 2009;36:1720–1724.
83. Triadafilopoulos G, Simms RW, Goldenberg DL. Bowel dysfunction in fibromyalgia syndrome. *Dig Dis Sci* 1991;36:59–64.
84. Almansa C, Rey E, Sánchez RG, Sánchez AA, Díaz-Rubio M. Prevalence of functional gastrointestinal disorders in patients with fibromyalgia and the role of psychologic distress. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:438–445.
85. García-Leiva JM, Carrasco JL, Slim M, Calandre EP. Celiac symptoms in patients with fibromyalgia: a cross-sectional study. *Rheumatol Int.* 2015;35:561-7.
86. Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller RC. Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2006;130:1480-91.
87. Rodrigo L, Blanco I, Bobes J, de Serres FJ. Remarkable prevalence of coeliac disease in patients with irritable bowel syndrome plus fibromyalgia in comparison with those with isolated irritable bowel syndrome: a case-finding study. *Arthritis Res Ther.* 2013;15:R201.
88. Rodrigo L, Blanco I, Bobes J, de Serres FJ. Effect of one year of a gluten-free diet on the clinical evolution of irritable bowel syndrome plus fibromyalgia in patients with associated lymphocytic enteritis: a case-control study. *Arthritis Res Ther.* 2014;16:421.

89. Isasi C, Colmenero I, Casco F, Tejerina E, Fernandez N, Serrano-Vela JI, et al. Fibromyalgia and non-celiac gluten sensitivity: a description with remission of fibromyalgia. *Rheumatol Int.* 2014;34:1607-12.
90. Tovoli F, Giampaolo L, Caio G, Monti M, Piscaglia M, Frisoni M, et al. Fibromyalgia and coeliac disease: a media hype or an emerging clinical problem? *Clin Exp Rheumatol.* 2013;31(6 Suppl 79):S50-2.
91. Slim M, Calandre EP, Garcia-Leiva JM, Rico-Villademoros F, Molina-Barea R, Rodriguez-Lopez CM, Morillas-Arques P. The Effects of a Gluten-free Diet Versus a Hypocaloric Diet Among Patients With Fibromyalgia Experiencing Gluten Sensitivity-like Symptoms: A Pilot, Open-Label Randomized Clinical Trial. *J Clin Gastroenterol.* 2017;51:500-507.
92. Goebel A, Buhner S, Schedel R, Lochs H, Sprotte G. Altered intestinal permeability in patients with primary fibromyalgia and in patients with complex regional pain syndrome. *Rheumatology (Oxford).* 2008;47:1223-7.
93. Pimentel M, Wallace D, Hallegua D, Chow E, Kong Y, Park S, Lin HC. A link between irritable bowel syndrome and fibromyalgia may be related to findings on lactulose breath testing. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:450-2.
94. López-Rodríguez MM, Granero Molina J, Fernández Medina IM, Fernández Sola C, Ruiz Muelle A. Patterns of food avoidance and eating behavior in women with fibromyalgia. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2017;64:480-90.
95. Malatji BG, Mason S, Mienie LJ, Wevers RA, Meyer H, van Reenen M, Reinecke CJ. The GC-MS metabolomics signature in patients with fibromyalgia syndrome directs to dysbiosis as an aspect contributing factor of FMS pathophysiology. *Metabolomics.* 2019;15:54.

96. Clos-Garcia M, Andrés-Marin N, Fernández-Eulate G, Abecia L, Lavín JL, van Liempd S, et al. Gut microbiome and serum metabolome analyses identify molecular biomarkers and altered glutamate metabolism in fibromyalgia. *EBioMedicine*. 2019;46:499-511.
97. Cordero MD, de Miguel M, Carmona-López I, Bonal P, Campa F, Moreno-Fernández AM. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in fibromyalgia. *Neuro Endocrinol Lett*. 2010;31:169-73.
98. Sánchez-Domínguez B, Bullón P, Román-Malo L, Marín-Aguilar F, Alcocer-Gómez E, Carrión AM, et al. Oxidative stress, mitochondrial dysfunction and, inflammation common events in skin of patients with Fibromyalgia. *Mitochondrion*. 2015;21:69-75.
99. Cordero MD, de Miguel M, Moreno-Fernández AM. Mitochondrial dysfunction in fibromyalgia and its implication in the pathogenesis of disease *Med Clin (Barc)*. 2011;136:252-6.
100. Sluka KA, Clauw DJ. Neurobiology of fibromyalgia and chronic widespread pain. *Neuroscience*. 2016;338:114-129.
101. Littlejohn G, Guymer E. Neurogenic inflammation in fibromyalgia. *Semin Immunopathol*. 2018;40:291-300.
102. Singh L, Kaur A, Bhatti MS, Bhatti R. Possible Molecular Mediators Involved and Mechanistic Insight into Fibromyalgia and Associated Co-morbidities. *Neurochem Res*. 2019;44:1517-1532.
103. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Häuser W, Katz RS, et al. Fibromyalgia Criteria and Severity Scales for Clinical and Epidemiological Studies: A Modification of the ACR Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia. *J Rheumatol*. 2011;38:1113-22.

104. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Häuser W, Katz RL, et al. 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Semin Arthritis Rheum.* 2016;46:319-329.
105. Segura-Jiménez V, Aparicio VA, Álvarez-Gallardo IC, Soriano-Maldonado A, Estévez-López F, Delgado-Fernández M, Carbonell-Baeza A. Validation of the modified 2010 American College of Rheumatology diagnostic criteria for fibromyalgia in a Spanish population. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53:1803-11.
106. Arnold LM, Bennett RM, Crofford LJ, Dean LE, Clauw DJ, Goldenberg DL, et al. AAPT Diagnostic Criteria for Fibromyalgia. *J Pain.* 2019;20:611-628.
107. Mease P, Arnold LM, Choy EH, Clauw DJ, Crofford LJ, Glass JM, et al. Fibromyalgia syndrome module at OMERACT 9: domain construct. *J Rheumatol.* 2009;36:2318-29.
108. Esteve-Vives J, Rivera J, Salvat MI, de Gracia M, Alegre C. Propuesta de una versión de consenso del Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ) para la población española. *Reumatología Clínica.* 2007;3:21-24.
109. Salgueiro M, García-Leiva JM, Ballesteros J, Hidalgo J, Molina R, Calandre EP. Validation of a Spanish version of the Revised Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQR). *Health Qual Life Outcomes.* 2013;11:132.
110. Herrero MJ, Blanch J, Peri JM, De Pablo J, Pinro L, Bulbena A. A validation study of the hospital anxiety and depression scale (HADS) in a Spanish population. *Gen Hosp Psych.* 2003;25:277-83.
111. Alonso J, Prieto L, Antó JM. The Spanish version of the SF-36 Health Survey (the SF-36 health questionnaire): an instrument for measuring clinical results. *Med Clin (Barc).* 1995 27;104:771-6.

112. Macfarlane GJ, Kronisch C, Dean LE, Häuser W, Choy EH, Amris K, et al. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:318-28.
113. Elizagaray-Garcia I, Muriente-Gonzalez J, Gil-Martinez A. Education for patients with fibromyalgia. A systematic review of randomised clinical trials. *Rev Neurol.* 2016;62:49-60.
114. Van Oosterwijck J, Meeus M, Paul L, De Schryver M, Pascal A, Lambrecht L, Nijs J. Pain physiology education improves health status and endogenous pain inhibition in fibromyalgia: a double-blind randomized controlled trial. *Clin J Pain.* 2013;29:873-82.
115. Van Ittersum MW, van Wilgen CP, van der Schans CP, Lambrecht L, Groothoff JW, Nijs J. Written pain neuroscience education in fibromyalgia: a multicenter randomized controlled trial. *Pain Pract.* 2014;14:689-70.
116. Amer-Cuenca JJ, Pecos-Martín D, Martínez-Merineró P, Lluch E, Nijs J, Meeus M, et al. How Much Is Needed? Comparison of the Effectiveness of Different Pain Education Dosages in Patients with Fibromyalgia. *Pain Med.* 2020;21:782-793.
117. Busch AJ, Barber KA, Overend TJ, Peloso PM, Schachter CL. Exercise for treating fibromyalgia syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(4):CD003786.
118. Bidonde J, Busch AJ, Schachter CL, Overend TJ, Kim SY, Góes SM, et al. Aerobic exercise training for adults with fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;6:CD012700.
119. Busch AJ, Webber SC, Richards RS, Bidonde J, Schachter CL, Schafer LA, et al. Resistance exercise training for fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(12):CD010884.
120. Sosa-Reina MD, Nunez-Nagy S, Gallego-Izquierdo T, Pecos-Martín D, Monserrat J, Álvarez-Mon M. Effectiveness of Therapeutic Exercise in Fibromyalgia Syndrome:

A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Biomed Res Int.* 2017;2017:2356346.

121. Arcos-Carmona IM, Castro-Sánchez AM, Matarán-Peñarrocha GA, Gutiérrez-Rubio AB, Ramos-González E, Moreno-Lorenzo C. Effects of aerobic exercise program and relaxation techniques on anxiety, quality of sleep, depression, and quality of life in patients with fibromyalgia: a randomized controlled trial. *Med Clin (Barc).* 2011;137:398-401.

122. McDowell CP, Cook DB, Herring MP. The Effects of Exercise Training on Anxiety in Fibromyalgia Patients: A Meta-analysis. *Med Sci Sports Exerc.* 2017;49:1868-1876.

123. Da Costa D, Abrahamowicz M, Lowensteyn I, Bernatsky S, Dritsa M, Fitzcharles MA, Dobkin PL. A randomized clinical trial of an individualized home-based exercise programme for women with fibromyalgia. *Rheumatology Oxford.* 2005;44:1422-7.

124. Bidonde J, Busch AJ, Bath B, Milosavljevic S. Exercise for adults with Fibromyalgia: an umbrella systematic review with synthesis for best evidence. *Curr Rheumatol Rev.* 2014;10:45-79.

125. Bernardy K, Klose P, Busch AJ, Choy EH, Häuser W. Cognitive behavioural therapies for fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(9):CD009796.

126. Häuser W, Bernardy K, Arnold B, Offenbächer M, Schiltenwolf M. Efficacy of multicomponent treatment in fibromyalgia syndrome: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Arthritis Rheum.* 2009;61:216-24.

127. Häuser W, Petzke F, Üçeyler N, Sommer C. Comparative efficacy and acceptability of amitriptyline, duloxetine and milnacipran in fibromyalgia syndrome: a systematic review with meta-analysis. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50:532-43.

128. Tofferi JK, Jackson JL, O'Malley PG. Treatment of fibromyalgia with cyclobenzaprine: a meta-analysis. *Arthritis Care Res.* 2004;51:9–13.
129. Welsch P, Üçeyler N, Klose P, Walitt B, Häuser W. Serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs) for fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 ;2:CD010292.
130. Üçeyler N, Sommer C, Walitt B, Häuser W. Anticonvulsants for fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;10:CD010782.
131. Thorpe J, Shum B, Moore RA, Wiffen PJ, Gilron I. Combination pharmacotherapy for the treatment of fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;2:CD010585.
132. Häuser W, Wolfe F, Tölle T, Üçeyler N, Sommer C. The role of antidepressants in the management of fibromyalgia syndrome. *Central Nervous System Drugs.* 2012;26:297–307.
133. Roskell NS, Beard SM, Zhao Y, Le TK. A meta-analysis of pain response in the treatment of fibromyalgia. *Pain Pract.* 2011;11:516–27.
134. Goldenberg DL, Mossey CJ, Schmid CH. A model to assess severity and impact of fibromyalgia. *J Rheumatol.* 1995;22:2313-8.
135. Rivera J, Rejas J, Esteve-Vives J, Vallejo MA; Grupo ICAF. Resource utilisation and health care costs in patients diagnosed with fibromyalgia in Spain. *Clin Exp Rheumatol.* 2009;27(5 Suppl 56):S39-45.
136. Nielson WR, Jensen MP. Relationship between changes in coping and treatment outcome in patients with Fibromyalgia Syndrome. *Pain.* 2004;109:233-41.
137. Lichtenstein A, Tiosano S, Amital H. The complexities of fibromyalgia and its comorbidities. *Curr Opin Rheumatol.* 2018;30:94-100.

138. Wolfe F, Michaud K. Severe rheumatoid arthritis (RA), worse outcomes, comorbid illness, and sociodemographic disadvantage characterize ra patients with fibromyalgia. *J Rheumatol.* 2004;31:695-700.138.
139. Ranzolin A, Brenol JC, Bredemeier M, Guarienti J, Rizzatti M, Feldman D, Xavier RM. Association of concomitant fibromyalgia with worse disease activity score in 28 joints, health assessment questionnaire, and short form 36 scores in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009;61:794-800.
140. Wolfe F, Häuser W, Hassett AL, Katz RS, Walitt BT. The development of fibromyalgia--I: examination of rates and predictors in patients with rheumatoid arthritis (RA). *Pain.* 2011;152:291-9.
141. Lee YC, Lu B, Boire G, Haraoui BP, Hitchon CA, Pope JE, et al. Incidence and predictors of secondary fibromyalgia in an early arthritis cohort. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:949-54.
142. Lage-Hansen PR, Chrysidis S, Lage-Hansen M, Hougaard A, Ejstrup L, Amris K. Concomitant fibromyalgia in rheumatoid arthritis is associated with the more frequent use of biological therapy: a cross-sectional study. *Scand J Rheumatol.* 2016;45:45-48.
143. Wolfe F, Petri M, Alarcón GS, Goldman J, Chakravarty EF, Katz RS, Karlson EW. Fibromyalgia, systemic lupus erythematosus (SLE), and evaluation of SLE activity. *J Rheumatol.* 2009;36:82-8.
144. Torrente-Segarra V, Salman-Monte TC, Rúa-Figueroa Í, Pérez-Vicente S, López-Longo FJ, Galindo-Izquierdo M, et al. Fibromyalgia prevalence and related factors in a large registry of patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol.* 2016 ;34(2 Suppl 96):S40-7.

145. Choi BY, Oh HJ, Lee YJ, Song YW. Prevalence and clinical impact of fibromyalgia in patients with primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34(2 Suppl 96):S9-13.
146. Torrente-Segarra V, Corominas H, Sánchez-Piedra C, Fernández-Castro M, Andreu JL, Martínez-Taboada VM, et al. Fibromyalgia prevalence and associated factors in primary Sjögren's syndrome patients in a large cohort from the Spanish Society of Rheumatology registry (SJOGRENSER). *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35 Suppl 105(3):28-34.
147. Husted JA, Thavaneswaran A, Chandran V, Gladman DD. Incremental effects of comorbidity on quality of life in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2013;40:1349-56.
148. Salaffi F, De Angelis R, Carotti M, Gutierrez M, Sarzi-Puttini P, Atzeni F. Fibromyalgia in patients with axial spondyloarthritis: epidemiological profile and effect on measures of disease activity. *Rheumatol Int*. 2014;34:1103-10.
149. Brikman S, Furer V, Wollman J, Borok S, Matz H, Polachek A, et al. The Effect of the Presence of Fibromyalgia on Common Clinical Disease Activity Indices in Patients with Psoriatic Arthritis: A Cross-sectional Study. *J Rheumatol*. 2016;43:1749-54.
150. Almodóvar R, Carmona L, Zarco P, Collantes E, González C, Mulero J, et al. Fibromyalgia in patients with ankylosing spondylitis: prevalence and utility of the measures of activity, function and radiological damage. *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28(6 Suppl 63):S33-9.

151. Haliloglu S, Carlioglu A, Akdeniz D, Karaaslan Y, Kosar A. Fibromyalgia in patients with other rheumatic diseases: prevalence and relationship with disease activity. *Rheumatol Int.* 2014;34:1275-80.
152. Mease PJ. Fibromyalgia, a missed comorbidity in spondyloarthritis: prevalence and impact on assessment and treatment. *Curr Opin Rheumatol.* 2017;29:304-310.
153. Macfarlane GJ, Barnish MS, Pathan E, Martin KR, Haywood KL, Siebert S, et al. Co-Occurrence and Characteristics of Patients With Axial Spondyloarthritis Who Meet Criteria for Fibromyalgia: Results From a UK National Register. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69:2144-2150.
154. Fan A, Pereira B, Tournadre A, Tatar Z, Malochet-Guinamand S, Mathieu S, et al. Frequency of concomitant fibromyalgia in rheumatic diseases: Monocentric study of 691 patients. *Semin Arthritis Rheum.* 2017;47:129-132.
155. Moltó A, Etcheto A, Gossec L, Boudersa N, Claudepierre P, Roux N, et al. Evaluation of the impact of concomitant fibromyalgia on TNF alpha blockers' effectiveness in axial spondyloarthritis: results of a prospective, multicentre study. *Ann Rheum Dis.* 2018;77:533-540.
156. Macfarlane GJ, MacDonald RIR, Pathan E, Siebert S, Gaffney K, Choy E, et al. Influence of co-morbid fibromyalgia on disease activity measures and response to tumour necrosis factor inhibitors in axial spondyloarthritis: results from a UK national register. *Rheumatology (Oxford).* 2018;57:1982-1990.
157. Salaffi F, Di Carlo M, Carotti M, Sarzi-Puttini P. The subjective components of the Disease Activity Score 28-joints (DAS28) in rheumatoid arthritis patients and coexisting fibromyalgia. *Rheumatol Int.* 2018;38:1911-1918.

158. Bello N, Etcheto A, Béal C, Dougados M, Moltó A. Evaluation of the impact of fibromyalgia in disease activity and treatment effect in spondyloarthritis. *Arthritis Res Ther.* 2016;18:42.
159. Yunus MB, Arslan S, Aldag JC. Relationship between body mass index and fibromyalgia features. *Scandinavian journal of rheumatology.* 2002;31:27-31.160.
160. Neumann L, Lerner E, Glazer Y, Bolotin A, Shefer A, Buskila D. A cross-sectional study of the relationship between body mass index and clinical characteristics, tenderness measures, quality of life, and physical functioning in fibromyalgia patients. *Clinical rheumatology.* 2008;27:1543-7.
161. Okifuji A, Bradshaw DH, Olson C. Evaluating obesity in fibromyalgia: neuroendocrine biomarkers, symptoms, and functions. *Clinical rheumatology.* 2009; 28:475-8.
162. Correa-Rodríguez M, Mansouri-Yachou JE, Casas-Barragán A, Molina F, Rueda-Medina B, Aguilar-Ferrandiz ME. The Association of Body Mass Index and Body Composition with Pain, Disease Activity, Fatigue, Sleep and Anxiety in Women with Fibromyalgia. *Nutrients.* 2019;11(5).
163. Shapiro JR, Anderson DA, Danoff-Burg S. A pilot study of the effects of behavioral weight loss treatment on fibromyalgia symptoms. *J Psychosom Res* 2005; 59: 275-82.
164. Senna MK, Sallam RA, Ashour HS, Elarman M. Effect of weight reduction on the quality of life in obese patients with fibromyalgia syndrome: a randomized controlled trial. *Clin Rheumatol* 2012; 31: 1591-7.
165. Schatz RA, Moshiree B. Gastrointestinal and Hepatic Disease in Fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am.* 2018;44:131-142.
166. Sanders DS, Carter MJ, Hurlstone DP, Pearce A, Ward AM, McAlindon ME, Lobo AJ. Association of adult coeliac disease with irritable bowel syndrome: a case-control

study in patients fulfilling ROME II criteria referred to secondary care. *Lancet*. 2001;358:1504-8.

167. Nisihara R, Marques AP, Mei A, Skare T. Celiac disease and fibromyalgia: Is there an association? *Rev Esp Enferm Dig*. 2016;108:107-8.

168. Sapone A, Bai JC, Ciacci C, Dolinsek J, Green PH, Hadjivassiliou M, et al. Spectrum of gluten-related disorders: 7. Consensus on new nomenclature and classification. *BMC Med*. 2012. 7;10:13.

169. Elli L, Villalta D, Roncoroni L, Barisani D, Ferrero S, Pellegrini N, et al. Nomenclature and diagnosis of gluten-related disorders: A position statement by the Italian Association of Hospital Gastroenterologists and Endoscopists (AIGO). *Dig Liver Dis*. 2017;49:138-146.

170. Catassi C, Fasano A. Celiac disease diagnosis: simple rules are better than complicated algorithms. *Am J Med*. 2010;123:691-3.

171. Bai JC, Fried M, Corazza GR, Schuppan D, Farthing M, Catassi C, et al. World Gastroenterology Organisation global guidelines on celiac disease. *J Clin Gastroenterol*. 2013;47:121-6.

172. Tovoli F, Masi C, Guidetti E, Negrini G, Paterini P, Bolondi L. Clinical and diagnostic aspects of gluten related disorders. *World J Clin Cases*. 2015;3:275-84.

173. Kagnoff MF. Overview and pathogenesis of celiac disease. *Gastroenterology*. 2005;128(4 Suppl 1):S10-8.

174. Di Sabatino A, Corazza GR. Coeliac disease. *Lancet*. 2009;373:1480-93.

175. Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, Not T, Colletti RB, Drago S, et al. Clinical and diagnostic aspects of gluten related disorders. *Arch Intern Med*. 2003;163:286-92.

176. Mustalahti K, Catassi C, Reunanen A, Fabiani E, Heier M, McMillan S, et al. The prevalence of celiac disease in Europe: results of a centralized, international mass screening project. *Ann Med*. 2010;42:587-95.
177. Mariné M, Farre C, Alsina M, Vilar P, Cortijo M, Salas A, et al. The prevalence of coeliac disease is significantly higher in children compared with adults. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33:477-86.
178. Casellas F, López Vivancos J, Malagelada JR. Perceived health status in celiac disease. *Rev Esp Enferm Dig*. 2005;97:794-804.
179. Casellas F, Rodrigo L, Lucendo AJ, Fernández-Bañares F, Molina-Infante J, Vivas S, et al. Benefit on health-related quality of life of adherence to gluten-free diet in adult patients with celiac disease. *Rev Esp Enferm Dig*. 2015;107:196-201.
180. Lebowitz B, Kapel RC, Neugut AI, Green PH, Genta RM. Adherence to biopsy guidelines increases celiac disease diagnosis. *Gastrointest Endosc*. 2011;74:103-9.
181. Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11:1185-94.
182. Catassi C, Bai JC, Bonaz B, Bouma G, Calabrò A, Carroccio A, et al. Non-Celiac Gluten sensitivity: The new frontier of gluten related disorders. *Nutrients* 2013;5:3839–53.
183. Volta U, Bardella M.T, Calabro A, Troncone R, Corazza GR. Study Group for Non-Celiac Gluten Sensitivity. An Italian prospective multicenter survey on patients suspected of having non-celiac gluten sensitivity. *BMC Med*. 2014,12:85.
184. Fasano A, Sapone A, Zevallos V, Schuppan D. Nonceliac Gluten Sensitivity. *Gastroenterology* 2015;148:1195–204.

185. Ellis A, Linaker B D. Non-coeliac gluten sensitivity? *Lancet* 1978;1:1358–9.
186. Cooper BT, Holmes GK, Ferguson R, Thompson RA, Allan RN, Cooke WT. Gluten-sensitive diarrhea without evidence of celiac disease. *Gastroenterology* 1980;79:801–6.
187. Molina-Infante J, Santolaria S, Montoro M, Esteve M, Fernández-Bañares F. Non-coeliac gluten sensitivity: a critical review of current evidence. *Gastroenterol Hepatol*. 2014;37:362-71.
188. Molina-Infante J, Santolaria S, Sanders DS, Fernández-Bañares F. Systematic review: noncoeliac gluten sensitivity. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41:807-20.
189. Elli L, Branchi F, Tomba C, Villalta D, Norsa L, Ferretti F, et al. Diagnosis of gluten related disorders: Celiac disease, wheat allergy and non-coeliac gluten sensitivity. *World J Gastroenterol*. 2015;21:7110-9.
190. Volta U, Caio G, De Giorgio R, Henriksen C, Skodje G, Lundin KE. Non-coeliac gluten sensitivity: a work-in-progress entity in the spectrum of wheat-related disorders. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2015;29:477-91.
191. Catassi C, Elli L, Bonaz B, Bouma G, Carroccio A, Castillejo G, et al. How the diagnosis of non-coeliac gluten sensitivity (NCGS) should be confirmed: the Salerno experts' criteria. *Nutrients*. 2015;7:4966–4977.
192. Volta U, Caio G, Karunaratne TB, Alaedini A, De Giorgio R. Non coeliac gluten/wheat sensitivity: advances in knowledge and relevant questions. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;11:9-18.
193. Catassi C, Alaedini A, Bojarski C, Bonaz B, Bouma G, Carroccio A, et al. The Overlapping Area of Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS) and Wheat-Sensitive Irritable Bowel Syndrome (IBS): An Update. *Nutrients*. 2017;9(11).
194. Halmos EP, Gibson PR. Controversies and reality of the FODMAP diet for patients with irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol Hepatol*. 2019;34:1134-1142.

195. Rodrigo L, Blanco I, Bobes J, de Serres FJ. Clinical impact of a gluten-free diet on health-related quality of life in seven fibromyalgia syndrome patients with associated celiac disease. *BMC Gastroenterol.* 2013;13:157.
196. Chey WD, Kurlander J, Eswaran S. Irritable bowel syndrome: a clinical review. *JAMA.* 2015;313:949-58.
197. Elli L, Tomba C, Branchi F, Roncoroni L, Lombardo V, Bardella MT, et al. Evidence for the Presence of Non-Celiac Gluten Sensitivity in Patients with Functional Gastrointestinal Symptoms: Results from a Multicenter Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Gluten Challenge *Nutrients* 2016;8:84.
198. Fritscher-Ravens A, Schuppan D, Ellrichmann M, Schoch S, Röcken C, Brasch J, et al. Confocal endomicroscopy shows food-associated changes in the intestinal mucosa of patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2014;147:1012–1020.
199. Fasano A, Not T, Wang W, Uzzau S, Berti I, Tommasini A, Goldblum SE. Zonulin, a newly discovered modulator of intestinal permeability, and its expression in coeliac disease. *Lancet.* 2000;355:1518–1519.
200. Hollon J, Puppa EL, Greenwald B, Goldberg E, Guerrerio A, Fasano A. Effect of gliadin on permeability of intestinal biopsy explants from celiac disease patients and patients with non-celiac gluten sensitivity. *Nutrients.* 2015;7:1565-76.
201. Sanders DS, Carter MJ, Hurlstone DP, Pearce A, Ward AM, McAlindon ME, Lobo AJ. Association of adult coeliac disease with irritable bowel syndrome: a case-control study in patients fulfilling ROME II criteria referred to secondary care. *Lancet.* 2001;358:1504-8.
202. Nisihara R, Marques AP, Mei A, Skare T. Celiac disease and fibromyalgia: Is there an association? *Rev Esp Enferm Dig.* 2016;108:107-8.

203. Barmeyer C, Schumann M, Meyer T, Zielinski C, Zuberbier T, Siegmund B, et al. Long-term response to gluten-free diet as evidence for non-celiac wheat sensitivity in one third of patients with diarrhea-dominant and mixed-type irritable bowel syndrome. *Int J Colorectal Dis.* 2017;32:29-39.
204. Aziz I, Trott N, Briggs R, North JR, Hadjivassiliou M, Sanders DS. Efficacy of a Gluten-Free Diet in Subjects With Irritable Bowel Syndrome-Diarrhea Unaware of Their HLA-DQ2/8 Genotype. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14:696-703.
205. Carroccio A, Mansueto P, Iacono G, Soresi M, D'Alcamo A, Cavataio F, et al. Non-celiac wheat sensitivity diagnosed by double-blind placebo controlled challenge: exploring a new clinical entity. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1898-906.
206. Di Sabatino A, Volta U, Salvatore C, Biancheri P, Caio G, De Giorgio R, et al. Small amounts of gluten in subjects with suspected nonceliac gluten sensitivity: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over trial. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13:1604–12.
207. Zanini B, Baschè R, Ferraresi A, Ricci C, Lanzarotto F, Marullo M, et al. Randomised clinical study: gluten challenge induces symptom recurrence in only a minority of patients who meet clinical criteria for non-coeliac gluten sensitivity. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;42:968-76.
208. Biesiekierski JR, Newnham ED, Irving PM, Barrett J S, Haines M, Doecke JD, et al. Gluten causes gastrointestinal symptoms in subjects without celiac disease: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol.* 2011;106:508–14.
209. Shahbazkhani B, Sadeghi A, Malekzadeh R, Khatavi F, Etemadi M, Kalantri E, et al. Non-Celiac gluten sensitivity has narrowed the spectrum of irritable bowel syndrome: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Nutrients.* 2015;7:4542–54.

210. Picarelli A, Borghini R, Di Tola M, Marino M, Urciuoli C, Isonne C, et al. Intestinal, systemic, and oral gluten- related alterations in patients with nonceliac gluten sensitivity. *J Clin Gastroenterol*. 2016;50:849–858.
211. Rosinach M, Fernández-Bañares F, Carrasco A, Ibarra M, Temiño R, Salas A, Esteve M. Double-Blind randomized clinical trial: gluten versus placebo rechallenge in patients with lymphocytic enteritis and suspected celiac disease. *PLoS One*. 2016;11:e0157879.
212. DiGiacomo DV, Tennyson CA, Green PH, Demmer RT. Prevalence of gluten-free diet adherence among individuals without celiac disease in the USA: results from the Continuous National Health and Nutrition Examination Survey 2009–2010. *Scand J Gastroenterol*. 2013;48:921–925.
213. Aziz I, Lewis NR, Hadjivassiliou M, Winfield SN, Rugg N, Kelsall A, et al. A UK study assessing the population prevalence of self-reported gluten sensitivity and referral characteristics to secondary care. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2014;26:33-9.
214. Van Gils T, Nijeboer P, IJssennagger CE, Sanders DS, Mulder CJ, Bouma G. Prevalence and characterization of self-reported gluten sensitivity in The Netherlands. *Nutrients*. 2016;8(11).
215. Staudacher HM, Lomer MC, Anderson JL, Barrett JS, Muir JG, Irving PM, Whelan K. Fermentable carbohydrate restriction reduces luminal bifidobacteria and gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome. *J Nutr*. 2012;142:1510-8.
216. Nanayakkara WS, Skidmore PM, O'Brien L, Wilkinson TJ, Geary RB. Efficacy of the low FODMAP diet for treating irritable bowel syndrome: the evidence to date. *Clin Exp Gastroenterol*. 2016;9:131-42.

217. Marum AP, Moreira C, Tomas-Carus P, Saraiva F, Guerreiro CS. A low fermentable oligo-di-mono-saccharides and polyols (FODMAP) diet is a balanced therapy for fibromyalgia with nutritional and symptomatic benefits. *Nutr Hosp.* 2017;34:667-74.
218. Russell IJ, Mease PJ, Smith TR, Kajdasz DK, Wohlreich MM, Detke MJ, et al. Efficacy and safety of duloxetine for treatment of fibromyalgia in patients with or without major depressive disorder: Results from a 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose trial. *Pain.* 2008;136:432-44.
219. Arnold LM, Rosen A, Pritchett YL, D'Souza DN, Goldstein DJ, Iyengar S, Wernicke JF. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of duloxetine in the treatment of women with fibromyalgia with or without major depressive disorder. *Pain.* 2005;119:5-15.
220. Arnold LM, Lu Y, Crofford LJ, Wohlreich M, Detke MJ, Iyengar S, Goldstein DJ. A double-blind, multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the treatment of fibromyalgia patients with or without major depressive disorder. *Arthritis Rheum.* 2004;50:2974-84.
221. Derry S, Cording M, Wiffen PJ, Law S, Phillips T, Moore RA. Pregabalin for pain in fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 ;9:CD011790.
222. Gilron I, Chaparro LE, Tu D, Holden RR, Milev R, Towheed T, et al. Combination of pregabalin with duloxetine for fibromyalgia: a randomized controlled trial. *Pain.* 2016;157:1532-40.
223. Deng Y, Misselwitz B, Dai N, Fox M. Lactose Intolerance in Adults: Biological Mechanism and Dietary Management. *Nutrients* 2015;7:8020-35.
224. Varjú P, Gede N, Szakács Z, Hegyi P, Cazacu IM, Pécsi D, et al. Lactose intolerance but not lactose maldigestion is more frequent in patients with irritable bowel

syndrome than in healthy controls: A meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil.* 2019;31:e13527.

225. Wahnschaffe U, Ullrich R, Riecken EO, Schulzke JD. Celiac disease-like abnormalities in a subgroup of patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2001;121:1329-38.

226. Wahnschaffe U, Schulzke JD, Zeitz M, Ullrich R. Predictors of clinical response to gluten-free diet in patients diagnosed with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5:844-50.

227. Carroccio A, D'Alcamo A, Cavataio F, Soresi M, Seidita A, Sciumè C, et al. High Proportions of People With Nonceliac Wheat Sensitivity Have Autoimmune Disease or Antinuclear Antibodies. *Gastroenterology.* 2015;149:596-603.

228. O'Mahony SM, Clarke G, Dinan TG, Cryan JF. Irritable Bowel Syndrome and Stress-Related Psychiatric Co-morbidities: Focus on Early Life Stress. *Handb Exp Pharmacol.* 2017;239:219-246.

229. Slim M, Rico-Villademoros F, Calandre EP. Psychiatric Comorbidity in Children and Adults with Gluten-Related Disorders: A Narrative Review. *Nutrients.* 2018;10(7).

11. ANNEXOS

11.1. Anexo I. Métodos de evaluación clínica en pacientes con Fibromialgia

1. Escala Visual Analógica (EVA) de la intensidad del dolor y de la fatiga

Marque la intensidad de su dolor y de su fatiga la última semana, siendo 0=nada y 10=insoponible:

EVA del dolor la última semana



EVA de la fatiga física la última semana



2. Versión española del Cuestionario de Impacto de la Fibromialgia revisado

1. Instrucciones: Para cada pregunta marque una X en la casilla que mejor indique la dificultad con la que ha realizado cada una de las siguientes actividades a causa de la fibromialgia durante la última semana

DIFICULTAD

a) Peinarse	NINGUNA	<input type="checkbox"/>	MÁXIMA
b) Caminar 20 minutos sin necesidad de pararse	NINGUNA	<input type="checkbox"/>	MÁXIMA
c) Preparar la comida	NINGUNA	<input type="checkbox"/>	MÁXIMA
d) Barrer, fregar, o pasar la aspiradora	NINGUNA	<input type="checkbox"/>	MÁXIMA
e) Levantar y transportar una bolsa de la compra llena	NINGUNA	<input type="checkbox"/>	MÁXIMA
f) Subir escaleras	NINGUNA	<input type="checkbox"/>	MÁXIMA
g) Cambiar la ropa de la cama	NINGUNA	<input type="checkbox"/>	MÁXIMA
h) Estar sentada en una silla durante 45 minutos	NINGUNA	<input type="checkbox"/>	MÁXIMA
i) Hacer la compra	NINGUNA	<input type="checkbox"/>	MÁXIMA

2. Instrucciones: Para cada pregunta marque una X en la casilla que mejor indique la influencia global que ha ejercido su fibromialgia en los últimos 7 días

INTERFERENCIA

a) La fibromialgia me impidió hacer lo que tenía proyectado esta semana	NUNCA	<input type="checkbox"/>	SIEMPRE
b) Los síntomas de mi fibromialgia me tuvieron totalmente abrumada	NUNCA	<input type="checkbox"/>	SIEMPRE

3. Instrucciones: Para cada pregunta marque una X en la casilla que mejor indique la intensidad de los síntomas de su fibromialgia durante los últimos 7 días

INTENSIDAD DE SÍNTOMAS

a) Dolor	NINGÚN DOLOR	<input type="checkbox"/>	DOLOR INSOPORTABLE
b) Energía	MUCHÍSIMA ENERGÍA	<input type="checkbox"/>	NINGUNA ENERGÍA
c) Rigidez	NINGUNA RIGIDEZ	<input type="checkbox"/>	RIGIDEZ INTENSA
d) Calidad del sueño	ME LEVANTO DESCANSADA	<input type="checkbox"/>	ME LEVANTO MUY CANSADA
e) Depresión	NADA DEPRIMIDA	<input type="checkbox"/>	MUY DEPRIMIDA
f) Problemas de memoria	BUENA MEMORIA	<input type="checkbox"/>	MUY MALA MEMORIA
g) Ansiedad	NADA ANSIOSA	<input type="checkbox"/>	MUY ANSIOSA
h) Dolor al tacto	NINGUNO	<input type="checkbox"/>	MUCHÍSIMO
i) Problemas de equilibrio	NINGUNO	<input type="checkbox"/>	SEVEROS
j) Grado de sensibilidad al ruido intenso, la luz brillante, los olores, el frío.	NINGUNA SENSIBILIDAD	<input type="checkbox"/>	MUCHA SENSIBILIDAD

3. Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión (HAD)

A continuación, leerá unas frases que pueden describir cómo se siente usted afectiva y emocionalmente. Lea cada frase y marque la respuesta que coincida mejor con cómo se ha sentido en la última semana. No hay respuestas buenas, ni malas. No piense mucho tiempo cada respuesta, cuanto más inmediata mejor.

<p>A1. Me siento tenso/nervioso: 3. Casi todo el día 2. Gran parte del día 1. De vez en cuando 0. Nunca</p>	<p>D1. Sigo disfrutando de las cosas como siempre: 0. Ciertamente, igual que antes 1. No tanto como antes 2. Solamente un poco 3. Ya no disfruto con nada</p>
<p>A2. Siento una especie de temor como si algo malo fuera a suceder: 3. Sí y muy intenso 2. Sí, pero no muy intenso 1. Sí, pero no me preocupa 0. No siento nada de eso</p>	<p>D2. Soy capaz de reírme y ver el lado gracioso de las cosas: 0. Igual que siempre 1. Actualmente, algo menos 2. Actualmente, mucho menos 3. Actualmente, en absoluto</p>
<p>A3. Tengo la cabeza llena de preocupaciones: 3. Casi todo el día 2. Gran parte del día 1. De vez en cuando 0. Nunca</p>	<p>D3. Me siento alegre: 3. Nunca 2. Muy pocas veces 1. En algunas ocasiones 0. Gran parte del día</p>
<p>A4. Soy capaz de permanecer sentado, tranquilo y relajado: 0. Siempre 1. A menudo 2. Raras veces 3. Nunca</p>	<p>D4. Me siento lento y torpe 3. Gran parte del día 2. A menudo 1. A veces 0. Nunca</p>
<p>A5. Experimento una desagradable sensación de “nervios y Hormigueos” en el estómago: 0. Nunca 1. Sólo en algunas ocasiones 2. A menudo 3. Muy a menudo</p>	<p>D5. He perdido el interés por mi aspecto personal: 3. Completamente 2. No me cuido como debería hacerlo 1. Es posible que no me cuido como debiera 0. Me cuido como siempre lo he hecho</p>
<p>A6. Me siento inquieto como si no pudiera parar de moverme: 3. Realmente mucho 2. Bastante 1. No mucho 0. En absoluto</p>	<p>D6. Espero las cosas con ilusión: 0. Como siempre 1. Algo menos que antes 2. Mucho menos que antes 3. En absoluto</p>
<p>A7. Experimento de repente sensaciones de gran angustia o temor: 3. Muy a menudo 2. Con cierta frecuencia 1. Raramente 0. Nunca</p>	<p>D7. Soy capaz de disfrutar con un buen libro o con un buen programa de radio o televisión: 0. A menudo 1. Algunas veces 2. Pocas veces 3. Casi nunca</p>

4. Cuestionario de calidad de vida SF-36

Por favor conteste las siguientes preguntas. Algunas preguntas pueden parecerse a otras pero cada una es diferente. Tómese el tiempo necesario para leer cada pregunta, y marque con una X la casilla que mejor describa su respuesta.

1. En general, usted cree que su salud es (marque una sola respuesta).

Excelente	1
Muy Buena	2
Buena	3
Regular	4
Muy mala	5

2. ¿Cómo diría usted que es su salud actual, comparada con la de hace un año?:

Mucho mejor ahora que hace un año	1
Algo mejor ahora que hace un año	2
Más o menos igual que hace un año	3
Algo peor ahora que hace un año	4
Mucho peor ahora que hace un año	5

3. Las siguientes preguntas se refieren a actividades o cosas que usted podría hacer en un día normal. Su salud actual, ¿le limita para hacer esas actividades o cosas? Si es así, ¿cuánto?

	MUCHO	UN POCO	NADA
a. Esfuerzos intensos, tales como correr, levantar objetos pesados, o participar en deportes agotadores.	1	2	3
b. Esfuerzos moderados, como mover una mesa, pasar la aspiradora, jugar a los bolos o caminar más de 1 hora.	1	2	3
c. Coger o llevar la bolsa de la compra.	1	2	3
d. Subir varios pisos por la escalera.	1	2	3
e. Subir un sólo piso por la escalera.	1	2	3
f. Agacharse o arrodillarse.	1	2	3
g. Caminar un kilómetro o más.	1	2	3
h. Caminar varios centenares de metros.	1	2	3
i. Caminar unos 100 metros.	1	2	3
j. Bañarse o vestirse por sí mismo.	1	2	3

4. Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia ha tenido alguno de los siguientes problemas en su trabajo o en sus actividades cotidianas, a causa de su salud física?

	SI	NO
a. ¿Tuvo que reducir el tiempo dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas?	1	2
b. ¿Hizo menos de lo que hubiera querido hacer?	1	2
c. ¿Tuvo que dejar de hacer algunas tareas en su trabajo o en sus actividades cotidianas?	1	2
d. ¿Tuvo dificultad para hacer su trabajo o sus actividades cotidianas (por ejemplo, le costó más de lo normal)?	1	2

5. Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia ha tenido alguno de los siguientes problemas en su trabajo o en sus actividades cotidianas, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido o nervioso)?

	SI	NO
a. ¿Tuvo que reducir el tiempo dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas por algún problema emocional?	1	2
b. ¿Hizo menos de lo que hubiera querido hacer por algún problema emocional?	1	2
c. ¿Hizo su trabajo o sus actividades cotidianas menos cuidadosamente que de costumbre, por algún problema emocional?	1	2

6. Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto su salud física o los problemas emocionales han dificultado sus actividades sociales habituales con la familia, los amigos, los vecinos u otras personas?

Nada	Un poco	Regular	Bastante	Mucho
1	2	3	4	5

7. ¿Tuvo dolor en alguna parte del cuerpo durante las 4 últimas semanas?

Nada	Un poco	Regular	Bastante	Mucho	Muchísimo
1	2	3	4	5	6

11. Por favor diga si le parece CIERTA o FALSA cada una de las siguientes frases:

	Totalmente cierto	Bastante cierto	No lo sé	Bastante falsa	Totalmente falsa
a. Creo que me pongo enfermo más fácilmente que otras personas	1	2	3	4	5
b. Estoy tan sano como cualquiera	1	2	3	4	5
c. Creo que mi salud va a empeorar	1	2	3	4	5
d. Mi salud es excelente	1	2	3	4	5

11.2. Anexo II. Informe del Comité de Ética, Hoja de información para participantes y documento de Consentimiento Informado.



Vall d'Hebron
Hospital

Pg. Vall d'Hebron, 119-129
08035 Barcelona
Tel. 93 489 38 91
Fax 93 489 41 80
celc@vhir.org

ID-RTF065

INFORME DEL COMITÉ DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS Y COMISIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL UNIVERSITARI VALL D'HEBRON

Sra. Mireia Navarro Sebastián, Secretaria del COMITÉ DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS del Hospital Universitari Vall d'Hebron,

CERTIFICA

Que el Comité Ético de Investigación con Medicamentos del Hospital Universitario Vall d'Hebron, en el cual la Comisión de proyectos de investigación está integrada, se reunió en sesión ordinaria nº 320 el pasado 01/12/2017 y evaluó el proyecto de investigación PR(AG)304/2017, con fecha 01/07/2017, titulado "*Prevalencia de la sensibilidad al Gluten No Celíaca y valoración de la respuesta a una Dieta Sin Gluten en una cohorte de pacientes con Fibromialgia.*" que tiene como investigador principal a la Dra. Sara Marsal Barril del Servicio de Reumatología de nuestro Centro.

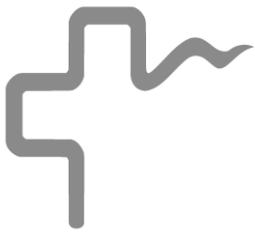
Versión de documentos:

- Memoria Versió 3 Data: 15 de Noviembre de 2017.
- Hoja de información para participantes Versión 4. Noviembre de 2017.

El resultado de la evaluación fue el siguiente:

DICTAMEN FAVORABLE

El Comité tanto en su composición como en los PNT cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y con el Real Decreto 1090/2015, y su composición actual es la siguiente:

	Hoja de información para participantes
	PREVALENCIA DE LA SENSIBILIDAD AL GLUTEN NO CELÍACA Y VALORACIÓN DE LA RESPUESTA A UNA DIETA SIN GLUTEN EN UNA COHORTE DE PACIENTES CON FIBROMIALGIA

Objetivos, procedimientos y beneficios:

La utilización en investigación médica de datos epidemiológicos y clínicos y la realización de intervenciones terapéuticas es imprescindible para poder profundizar en el conocimiento de las diferentes enfermedades y mejorar, así, en su prevención, diagnóstico, pronóstico, monitorización y tratamiento.

Le solicitamos su participación en el estudio **PREVALENCIA DE LA SENSIBILIDAD AL GLUTEN NO CELÍACA Y VALORACIÓN DE LA RESPUESTA A UNA DIETA SIN GLUTEN EN UNA COHORTE DE PACIENTES CON FIBROMIALGIA**

Este estudio tiene como objetivo principal establecer la prevalencia de la Sensibilidad al Gluten No Celíaca, SGNC, en una cohorte de pacientes con Fibromialgia sin enfermedad celíaca ni alergia al trigo.

Los objetivos secundarios son evaluar la respuesta clínica a una Dieta Sin Gluten, DSG, de seis semanas de duración, el porcentaje de pacientes respondedores a la DSG que no cumplen los criterios diagnósticos de Salerno de SGNC y las características basales que influyen en la respuesta a la DSG en esta cohorte de pacientes con Fibromialgia

Es posible que de su participación en este estudio no obtenga un beneficio directo, sin embargo, los resultados de los estudios sobre este tema podrían beneficiar en un futuro a otros pacientes que sufren su enfermedad.

Sus datos serán tratados con la máxima confidencialidad y los resultados del estudio serán codificados y utilizados únicamente con fines de investigación y docencia.

De acuerdo con la Ley 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal, los datos personales que se obtengan serán los necesarios para cubrir los fines del estudio. En ninguno de los informes del estudio aparecerá su nombre, y su identidad no será revelada a persona alguna salvo para cumplir con los fines del estudio, y en el caso de urgencia médica o requerimiento legal. Cualquier información de carácter personal que pueda ser identificable será conservada por métodos informáticos en condiciones de seguridad por la Dra. Sara Marsal o por una institución designada por ella. El acceso a dicha información quedará restringido al personal autorizado que estará obligado a mantener la confidencialidad de la información.

Siempre se le responderá a las dudas que pueda plantear.

Descripción del proceso:

- Todos los procedimientos del estudio serán realizados en el Hospital Universitari Vall d'Hebron.
- Se le recogerán datos clínicos antes y durante su participación en el estudio. Sus datos clínicos se registrarán en una base de datos que no incluirá su nombre y apellidos. Se utilizará un código interno.
- Los datos personales que se recojan serán siempre confidenciales.

- Se le realizará análisis de sangre y una endoscopia digestiva alta con biopsias duodenales. La realización del análisis y de la endoscopia digestiva alta forma parte de la práctica clínica habitual para descartar enfermedad celíaca y/o sensibilidad al gluten no celíaca en pacientes con manifestaciones intestinales y/o extra intestinales compatibles.
- Deberá seguir una dieta sin gluten durante seis semanas y posteriormente deberá tomar unos preparados que tendrán gluten o placebo (usted no lo sabrá) durante tres semanas.
- Los análisis de investigación médica realizados serán tratados estadísticamente sin que se revele la identidad del donante.
- No percibirá ninguna compensación económica o de otro tipo por las muestras y datos proporcionados.

Molestias y posibles riesgos:

La toma de muestras de sangre para el análisis le puede provocar una sensación de ardor en el punto en el que se introduce la aguja en la piel y ocasionar un pequeño hematoma o una leve infección que desaparece en pocos días. En alguna ocasión puede aparecer mareo en el momento de la extracción de la sangre.

La realización de una endoscopia digestiva alta tiene posibles complicaciones, poco frecuentes, que incluyen: daño dental, distensión del abdomen, dolor, hipotensión, flebitis, reacciones alérgicas, aspiración bronquial, infección, hemorragia y perforación. alguna de estas complicaciones puede requerir intervención quirúrgica.

Tomar los preparados con gluten durante una semana puede empeorar los síntomas que habían mejorado con la DSG. Si usted vuelve a seguir la DSG los síntomas deberían volver a mejorar.

Implicaciones de la información obtenida en el estudio:

Si decide participar en el estudio, es posible que del análisis de los datos se obtenga información relevante para su salud. De acuerdo con la legislación vigente, tiene derecho a ser informado de los datos que se obtengan en el curso del estudio. En caso de ser menor de edad y que su tutor o representante legal haya firmado este consentimiento informado, se le garantizará el acceso a dicha información cuando cumpla la mayoría de edad.

Uso futuro de muestras y datos:

Le pedimos su consentimiento para que autorice el uso de los datos epidemiológicos y clínicos y de las muestras (analítica y biopsias duodenales) para este proyecto y de los datos epidemiológicos y clínicos para futuros proyectos de investigación.

El estudio actual y cualquier estudio de investigación futura deberá disponer de la aprobación del Comité de Ética de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Universitario Vall d'Hebron u otros comités que se establezcan según la legislación vigente. Este comité vela para que los investigadores desarrollen sus estudios siguiendo siempre las más estrictas normas éticas y legales.

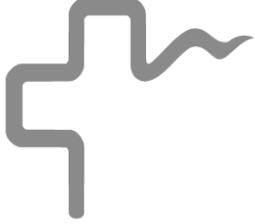
Si necesita más información sobre este estudio puede contactar con el investigador responsable, la Dra. Miriam Almirall del Servicio de Reumatología, Tel. 932746100 extensión 4298.

Derecho de revocación del consentimiento:

Su participación en el estudio es totalmente voluntaria.

Si decide no participar recibirá todos los cuidados médicos que necesite y la relación con el equipo médico que le atiende no se verá afectada.

Muchas gracias por su colaboración.

	Consentimiento informado
	PREVALENCIA DE LA SENSIBILIDAD AL GLUTEN NO CELÍACA Y VALORACIÓN DE LA RESPUESTA A UNA DIETA SIN GLUTEN EN UNA COHORTE DE PACIENTES CON FIBROMIALGIA

Declaración del participante:

He sido informado por el profesional de salud abajo firmante, de los aspectos descritos en el documento **Hoja de información para participantes en el estudio PREVALENCIA DE LA SENSIBILIDAD AL GLUTEN NO CELÍACA Y VALORACIÓN DE LA RESPUESTA A UNA DIETA SIN GLUTEN EN UNA COHORTE DE PACIENTES CON FIBROMIALGIA** (.....):

- Sobre las ventajas e inconvenientes de este estudio.
- Que la participación en el estudio es totalmente voluntaria.
- Que puedo retirarme del estudio: cuando quiera, sin tener que dar explicaciones, sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.
- Que las muestras serán codificadas y los datos personales serán confidenciales.
- Que en cualquier momento puedo solicitar información genérica sobre los estudios para los que se han utilizado los datos y las muestras.
- Que tengo derecho de acceso a los datos personales asociados a las muestras.
- Que he comprendido la información recibida y he podido formular todas las preguntas que he creído oportunas.
- Que acepto participar en el estudio propuesto.
- Que doy mi consentimiento para el almacenamiento de mis datos epidemiológicos y clínicos resultado del estudio en las bases de datos del Hospital Universitario Vall d'Hebron
- Que doy mi consentimiento para el uso de los datos epidemiológicos y clínicos en proyectos de investigación médica, nacionales e internacionales, aprobados por el Comité de Ética de Investigación Clínica (CEIC) de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron u otros comités que se establezcan según la legislación vigente, aunque no se me haya informado específicamente.

- Accedo a participar en el estudio**
- Accedo a que mis datos sean utilizados en futuros proyectos de investigación**
- Accedo a que los médicos responsables de este estudio me contacten en el futuro en caso de que se estime oportuno** Teléfono o e-mail.....

Participante:
....., a.....,
de..... de 20.....

Nombre del donante que firma la autorización:
.....

DNI núm.:

Firma:

Declaración del médico/enfermera (etc.) que ha informado debidamente al participante.

Nombre del Personal autorizado:

.....
.....

DNI o número Colegiado:

.....
.....

Firma:

**APARTADO PARA LA DENEGACIÓN O REVOCACION DEL
CONSENTIMIENTO**

Yo,.....
.....deniego/ revoco el consentimiento de participación en el estudio, arriba firmado.

Fecha de la denegación/revocación.....

Firma

11.3. Anexo III. Documentación asociada a la información dietética facilitada a los participantes.

Explicación básica de una dieta sin gluten

El gluten es un conjunto de proteínas que se encuentran en los cereales **trigo, avena, cebada y centeno**

Son alimentos que contienen gluten

- | | |
|---------------------|---|
| ➡ Pan | ➡ Salsas |
| ➡ Pizza | ➡ Cerveza |
| ➡ Pasta | ➡ Fritos y rebozados |
| ➡ Galletas | ➡ Sopas y caldos comerciales |
| ➡ Pasteles o tartas | ➡ Salpicas, hamburguesas y albóndigas (en su preparación) |

Hay que tener precaución con

- ➡ Café soluble o en cápsulas, leche en polvo, yogures con trozos, flanes, natillas, mousses, quesos rallados o de untar, helados, preparados de chocolate, caramelos
- ➡ Alimentos precocinados, elaborados o envasados. Utilizar sólo los que contienen este símbolo:



No hay que utilizar los mismos utensilios de cocina ni cocinar con los mismos aceites que se han utilizado para alimentos con gluten.

Tabla orientativa de alimentos con y sin gluten

(obtenida de la *Associació de Celíacs de Catalunya*)

 Tipo de alimento	 Alimentos libres de gluten por naturaleza	Alimentos que contienen gluten o que se tienen que consultar (Ver Lista de alimentos sin gluten)
 Cereales, Harinas de cereales y derivados	Arroz, maíz, alforfón, mijo, sorgo, tef, quinoa, amaranto, sésamo. Harinas aptas para celíacos que están etiquetadas como tales. Pan, pasta, galletas y productos de pastelería elaborados con harinas especiales sin gluten.	Trigo, centeno, cebada, espelta, kamut, triticale. Harinas, pan, pasta y galletas con gluten o sin especificar.
 Verduras, Legumbres, Tubérculos y derivados	Todas las verduras, hortalizas, setas comestibles: frescas y congeladas, sin cocinar. Conservas de verduras, hortalizas y legumbres al natural. Patatas, boniatos, yuca, chufa, remolacha.	Verduras y hortalizas precocinadas, deshidratadas, congeladas-manipuladas, IV gamma, cremas de verduras industriales. Patatas prefritas congeladas. Legumbres en conserva, granel y germinados de soja en conserva.
 Fruta	Todo tipo de fruta fresca, en almibar, zumos de fruta y néctares de frutas naturales.	Gazpacho, fruta IV gama, fruta deshidratada (orejones, higos...). Mermeladas y confituras. Zumos de frutas con otros ingredientes.
 Fruta seca	Natural: cruda, tostada o desecada, excepto higos.	Frutos secos fritos, con azúcar, troceados, en polvo. Higos desecados.
 Carnes	Cualquier tipo de carne o ave, fresca o congelada.	Preparadas, precocinadas y / o con salsa o elaboración no controlada, salchichas variadas, hamburguesas.
 Carnes y derivados cárnicos	Todo tipo de carne, aves y vísceras, frescas, congeladas y en conserva al natural. Bacon y tocino: frescos, salados, ahumados, cocidos o semicocidos. Jamón curado y cecina.	Embutidos, preparados cárnicos: morcilla, salchichas, carne picada, albóndigas.

 Tipo de alimento	 Alimentos libres de gluten por naturaleza	Alimentos que contienen gluten o que se tienen que consultar <i>(Ver Lista de alimentos sin gluten)</i>
 Pescado y marisco	Todo tipo de pescado y marisco fresco, salado, secado, ahumado y cocido congelado, sin rebozar. Conservas de pescado y marisco "al natural" o con aceite.	Sucédáneos, surimi, preparados o precocinados.
 Huevos y derivados	Todo tipo de huevos frescos, refrigerados y desecados. Derivados de huevo; huevo en polvo, yema de huevo deshidratado, clara de huevo desecada, huevo líquido pasteurizado.	Huevo hilado. Liofilizados.
 Leche, productos lácteos y quesos	Todo tipo de leche fresca, leches especiales. Mantequilla. Yogures naturales, con o sin azúcar, enteros, desnatados, y líquidos. Yogures de sabores, enteros, desnatados o líquidos. Cujada, cuajo, requesón y kéfir. Todo tipo de quesos frescos, tiernos, semicurados y curados (sin añadidos), enteros y en cortes.	Leche o yogur en polvo. Margarinas. Yogur con trozos de fruta u otros alimentos añadidos. Quesos manipulados: queso de untar, quesos en porciones, rallados, roquefort, con añadidos, mousse... Otros productos lácteos (flanes, natillas, mousses...), helados.
 Sopas y salsas	Caldos y salsas caseras con harina sin gluten.	Sopas y salsas comerciales, pastillas de caldo.
 Especias y condimentos	Especies envasadas: todas las naturales en grano, sin moler. Colorantes y aromas naturales, sin moler, azafrán, vainas de vainilla, canela en rama. Condimentos: sal y vinagre.	Especies molidas, mezclas de especias, especias a granel, curry.
 Levaduras	Levadura fresca. Gasificantes como el bicarbonato sódico y el ácido tartárico.	Levaduras químicas.
 Azúcar y edulcorantes	Azúcar blanco, moreno. Almibar. Miel y melazas. Edulcorantes puros: acesulfamo K, aspartamo, fructosa y sacarina.	Estevia, azúcar lustre, avainillado.
 Cacao	Cacao puro en polvo.	Tabletas de chocolate, bombones, cremas de chocolate, coberturas, preparados de chocolate.
 Aceites y grasas comestibles	Aceite de oliva, aceite de orujo de oliva, aceite de semillas. Aceite y manteca de coco, palma y de palmiste. Grasa animal: manteca de cerdo.	Aceites con hierbas aromáticas.
 Bebidas alcohólicas	Toda clase de vinos y todo tipo de espumosos (cavas y sidras). Brandi, coñac y ginebra. Aguardientes de orujo de uva, aguardiente de sidra, anís, cazalla, de Chinchón, gin de ladrillo, pacharán de Navarra, ratafia catalana, ron, vodka y whisky. Cerveza sin gluten.	Licores cremosos. Cerveza sin especificar.
 Bebidas no alcohólicas	Refrescos de naranja, limón, cola, lima, tónica, soda, gaseosa, sifón, bitter. Café (natural, torrefacto, mezcla y descafeinado), en grano o molido, infusiones de hierbas naturales sin aroma en grano o rama.	Café soluble o en cápsulas. Infusiones en bolsas o troceadas.
Otros	Gelatina cola de pescado, algas.	Gelatinas de colores, algas secas, caramelos y golosinas.

11.4. Anexo IV. Documentación asociada a la codificación de los participantes y registro de los datos.

DOCUMENTO DE CODIFICACIÓN. ESTUDIO FIBROGLUTEN.

Código	NHC	Nombre del paciente
FG 1		
FG 2		
FG 3		
FG 4		
FG 5		
FG 6		
FG 7		
FG 8		
FG 9		
FG 10		
FG 11		
FG 12		
FG 13		
FG 14		
FG 15		
FG 16		
FG 17		
FG 18		
FG 19		
FG 20		
FG 21		
FG 22		
FG 23		
FG 24		
FG 25		
FG 26		
FG 27		
FG 28		
FG 29		
FG 30		
FG 31		
FG 32		
FG 33		
FG 34		
FG 35		
FG 36		
FG 37		
FG 38		

DOCUMENTO DE CODIFICACIÓN

RESPONDEDORES

ESTUDIO FIBROGLUTEN

Código	NHC	Nombre del paciente
R1-FG (placebo1/gluten2)		
R2-FG (gluten 2/placebo1)		
R3-FG (placebo1/gluten2)		
R4-FG (gluten2 /placebo1)		
R5-FG (placebo1/gluten2)		
R6-FG (gluten2 /placebo1)		
R7-FG (placebo1/gluten2)		
R8-FG (gluten2 /placebo1)		
R9-FG (placebo1/gluten2)		
R10-FG (gluten2 /placebo1)		
R11-FG (placebo1/gluten2)		
R12-FG (gluten2 /placebo1)		
R13-FG (placebo1/gluten2)		
R14-FG (gluten2 /placebo1)		
R15-FG (placebo1/gluten2)		

Cuaderno de recogida de datos Fibrogluten

NHC:

Fecha:

Código fibrogluten:

PREVALENCIA DE LA SENSIBILIDAD AL GLUTEN NO CELÍACA Y VALORACIÓN DE LA RESPUESTA A UNA DIETA SIN GLUTEN EN UNA COHORTE DE PACIENTES CON FIBROMIALGIA

Criterios de inclusión:

Edad igual o superior a 18 años

Cumple criterios ACR 1990 y ACR 2010r para FM

No cumple criterios de exclusión:

Está siguiendo una DSG

Ya está diagnosticado de EC o alergia al trigo

Está diagnosticado de enfermedad inflamatoria intestinal

Datos de los pacientes preseleccionados

- edad
- sexo
- peso
- IMC
- tabaquismo actual (5 o más cigarros/día)
- consumo de AINEs (2 o más veces por semana)
- duración de la fibromialgia (en años)
- antecedentes familiares de fibromialgia
- antecedentes familiares de TRG
- Diabetes Mellitus
- Enfermedades autoinmunes
- Enfermedad tiroidea
- Intolerancia a la lactosa auto diagnosticada

- Intolerancia a la lactosa diagnosticada por un médico
- Presencia de síntomas intestinales
- Presencia de diarrea
- Puntuación de EVA de dolor
- Puntuación de EVA de fatiga
- Puntuación HAD A
- Puntuación HAD D
- FIQ
- Funcionamiento físico sf-36
- HLA DQ2/8
- Linfocitosis intestinal

Selección del paciente:

- Cumple los criterios anteriores
- Serología negativa para alergia al trigo y EC
- Ausencia de lesiones catalogadas como Marsh 2 o 3 en biopsias duodenales

1) Semana 0. Recogida de variables y explicación de la dieta sin gluten

Variables:

- Número de síntomas totales (según CSS)
 - Número de síntomas intestinales (según CSS)
 - Número total de síntomas extra intestinales (según CSS)
 - Puntuación de EVA de dolor
 - Puntuación de EVA de fatiga
 - Puntuación de *Fibromyalgia Impact Questionnaire* (FIQ)
 - Puntuación del dominio funcionamiento físico del SF-36
- Se aplica el CSS con Escala Visual Analógica (EVA) de la intensidad de los 3 síntomas principales

Síntomas	Semana 0
Dolor o molestias abdominales	
Acidez	
Regurgitación ácida	
Hinchazón abdominal	
Náuseas y vómitos	
Ruidos hidroaéreos	
Distensión abdominal	
Eructos	
Gases	
Estreñimiento	
Diarrea	
Deposiciones flojas	
Deposiciones duras	
Necesidad urgente de defecar	
Sensación de evacuación incompleta	
Dermatitis	
Cefalea	
Confusión mental	
Cansancio	
Miembros dormidos	
Dolores articulares/musculares	
Desmayos	
Lesiones en boca/lengua	

Semana 0

Marque la intensidad de su síntoma, siendo 1=leve, 5=media y 10=grave

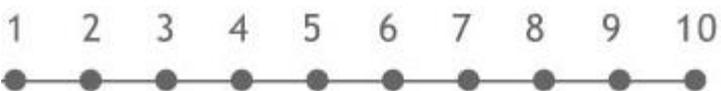
Síntoma 1



Síntoma 2



Síntoma 3



2) Semana 1 a 6 de DSG

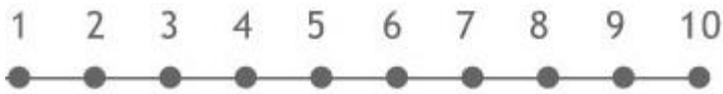
Dieta estricta sin Gluten

- Cada semana (último día) EVA de los 3 síntomas principales y se pregunta si sigue de forma estricta la DSG

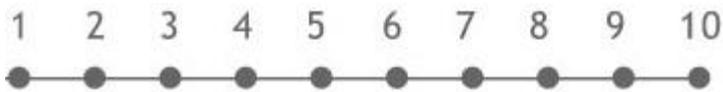
Marque la intensidad de su síntoma, siendo 1=leve, 5=media y 10=grave

Semana

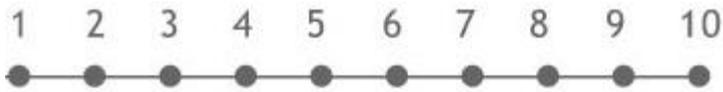
Síntoma 1



Síntoma 2



Síntoma 3

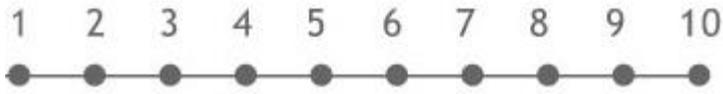


Sí sigue de forma estricta la DSG

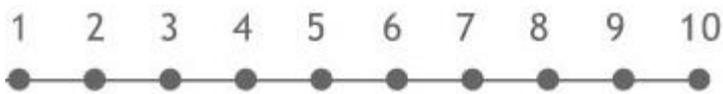
Semana

Marque la intensidad de su síntoma, siendo 1=leve, 5=media y 10=grave

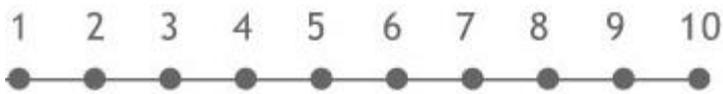
Síntoma 1



Síntoma 2



Síntoma 3



Sí sigue de forma estricta la DSG

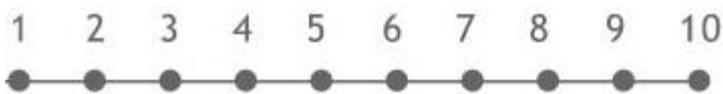
Semana

Marque la intensidad de su síntoma, siendo 1=leve, 5=media y 10=grave

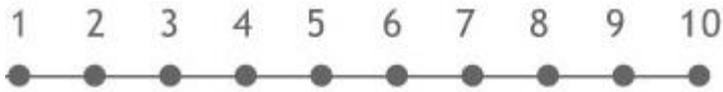
Síntoma 1



Síntoma 2



Síntoma 3

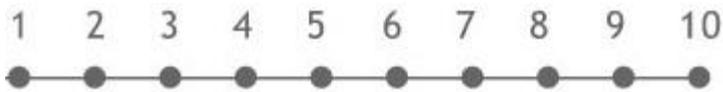


Sí sigue de forma estricta la DSG

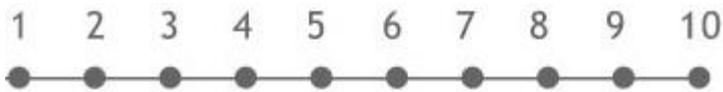
Semana

Marque la intensidad de su síntoma, siendo 1=leve, 5=media y 10=grave

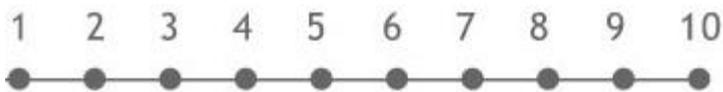
Síntoma 1



Síntoma 2



Síntoma 3



Sí sigue de forma estricta la DSG

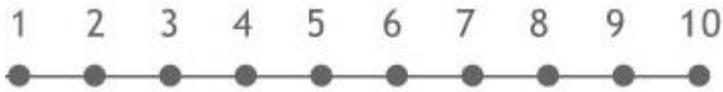
Semana

Marque la intensidad de su síntoma, siendo 1=leve, 5=media y 10=grave

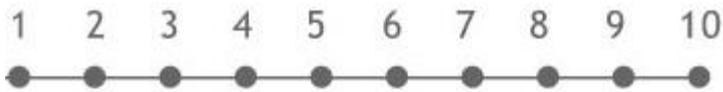
Síntoma 1



Síntoma 2



Síntoma 3



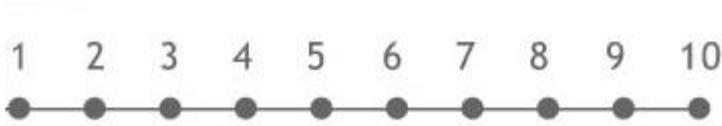
Sí sigue de forma estricta la DSG

Semana

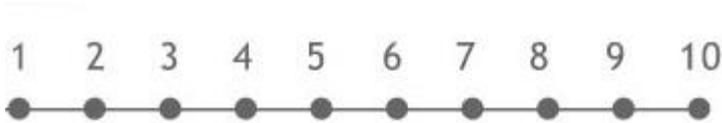
Síntomas	Semana 6
Dolor o molestias abdominales	
Acidez	
Regurgitación ácida	
Hinchazón abdominal	
Náuseas y vómitos	
Ruidos hidroaéreos	
Distensión abdominal	
Eructos	
Gases	
Estreñimiento	
Diarrea	
Deposiciones flojas	
Deposiciones duras	
Necesidad urgente de defecar	
Sensación de evacuación incompleta	
Dermatitis	
Cefalea	
Confusión mental	
Cansancio	
Miembros dormidos	
Dolores articulares/musculares	
Desmayos	
Lesiones en boca/lengua	

Marque la intensidad de su síntoma, siendo 1=leve, 5=media y 10=grave

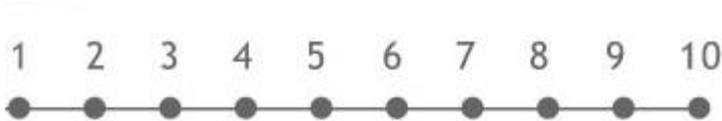
Síntoma 1



Síntoma 2



Síntoma 3



Sí sigue de forma estricta la DSG

Responde a una DSG si hay una reducción mayor al 30% en la puntuación de al menos uno de los tres síntomas (sin empeoramiento de los otros dos) durante al menos el 50% del tiempo de observación

Responde a una DSG

- Número de síntomas totales (según CSS)
- Número de síntomas intestinales (según CSS)
- Número total de síntomas extra intestinales (según CSS)
- Puntuación de EVA de dolor
- Puntuación de EVA de fatiga
- Puntuación de *Fibromyalgia Impact Questionnaire* (FIQ)
- Puntuación del dominio funcionamiento físico del SF-36

3) Semanas 7 a 9 (Sólo si el paciente ha respondido a la DSG)

Cada día de la semana realiza la Escala Visual Analógica (EVA) de los 3 síntomas principales

Para un resultado positivo es necesaria por lo menos una variación del 30% en los resultados entre la provocación con gluten y la provocación con placebo.

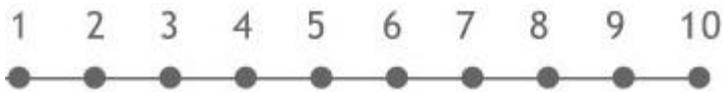
Nº respondedor

Semana

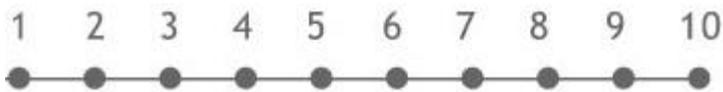
Día

Marque la intensidad de su síntoma, siendo 1=leve, 5=media y 10=grave

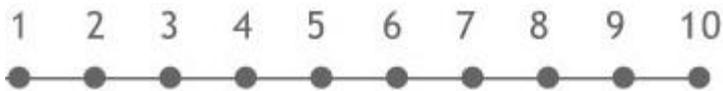
Síntoma 1



Síntoma 2



Síntoma 3



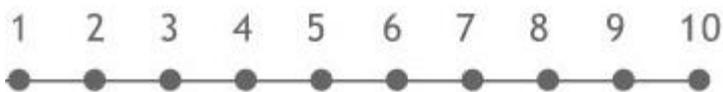
Nº respondedor

Semana

Día

Marque la intensidad de su síntoma, siendo 1=leve, 5=media y 10=grave

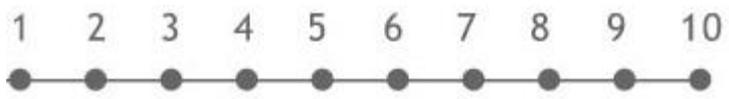
Síntoma 1



Síntoma 2



Síntoma 3



Resultado positivo, cumple los criterios diagnósticos de SGNC de los Expertos de Salerno

