

**UNIVERSIDAD DE ALMERÍA**

Facultad de Ciencias de la Salud



**Trabajo Fin de Grado en Enfermería  
Convocatoria Junio 2016**

**Probióticos en Fibromialgia y Síndrome de Fatiga Crónica:  
Revisión Sistemática de Ensayos Clínicos**

**Autor: Francisco Luis Carrillo Trabalón**

**Tutor: D. Pablo Román López**



## AGRADECIMIENTOS

A Pablo Román, mi tutor, sin su ayuda, experiencia y consejos nunca habría podido llevar a cabo este proyecto. Gracias por su paciencia, dedicación, motivación y fe en mí, ha sido un privilegio contar con su guía durante este tiempo.

Gracias a todas las personas de la Universidad de Almería, por su atención durante todo mi periodo como alumno de Grado en Enfermería.

Gracias a mis padres y hermanos que me han apoyado en todo momento desde que comencé mi andadura como universitario, han sido un pilar fundamental para mí durante estos cuatro años.

Gracias a mi novia, Isa, por su fuerza en los momentos difíciles, confianza para decirme las cosas como son y por nunca dejar de creer en mí.

Por último, gracias a todas las personas que, de una manera u otra, me han aportado diferentes cosas tanto en mi vida personal como para mi futura vida profesional, familia amigos, profesores, etc.

## RESUMEN

**Introducción:** Patologías como la Fibromialgia (FM) y el Síndrome de Fatiga Crónica (SFC) se están convirtiendo en un problema a nivel mundial, ya que los diagnosticados experimentan una disminución gradual de su calidad de vida, pudiendo ocasionar incapacidad laboral en algunos casos. A esto se une una mayor prevalencia y la falta de un tratamiento eficaz, por su confusa etiopatogenia. Teorías recientes han señalado las alteraciones en el Eje Hipotálamo–Hipófisis–Intestino como posible origen de estas enfermedades, lo que ha posicionado a los probióticos como tratamiento a investigar para FM y SFC.

**Objetivos:** El objetivo del estudio fue revisar la eficacia del tratamiento con probióticos en la reducción de la sintomatología que acompaña a la FM y el SFC; además de enumerar los principales síntomas ante los cuales este tratamiento podría tener una eficacia demostrada.

**Metodología:** Se trata de un estudio descriptivo a través de una revisión bibliográfica sistemática, donde se incluyeron ensayos clínicos controlados o estudios piloto que investigasen la terapia con probióticos en pacientes con FM o SFC, excluyéndose estudios con más de 10 años de antigüedad. La búsqueda tuvo lugar durante el primer trimestre de 2016, empleándose fuentes como *The Cochrane Library*, *PubMed*, *CINAHL*, entre otras.

**Resultados:** Se identificaron un total de 537 documentos, de los cuales 2 fueron incluidos en la revisión, un estudio piloto sobre el efecto de los probióticos en los síntomas emocionales del SFC, y un ensayo clínico sobre el papel modulador de los probióticos en el proceso inflamatorio en una población con SFC.

**Conclusiones:** Los probióticos podrían considerarse como un tratamiento de elección para el alivio de la sintomatología que acompaña a la FM y al SFC, siendo necesaria una mayor investigación para corroborar esta teoría. Los síntomas susceptibles a mejorar son principalmente de índole psicológica y física como ansiedad, depresión, fatiga crónica, rigidez o inflamación.

**Palabras Clave:** Fibromialgia, Síndrome de Fatiga Crónica, Probióticos, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*.

## ÍNDICE

1. Introducción.....	6
2. Metodología.....	14
3. Resultados.....	18
4. Discusión.....	20
5. Conclusiones.....	23
6. Implicaciones para la Enfermería.....	24
7. Bibliografía.....	25
8. Anexos.....	32

## ÍNDICE DE GRÁFICOS, TABLAS E IMÁGENES

Imagen 1: Rutas de comunicación en el Eje Cerebro–Intestino.....	13
Imagen 2: Niveles de evidencia según SIGN.....	17
Imagen 3: Grados de recomendación según SIGN.....	17
Tabla 1: Listado de terminos utilizados en la búsqueda.....	15
Tabla 2: Fuentes de información utilizadas.....	16
Tabla 3: Características de los estudios incluidos en la revisión.....	19
Figura 1: Flujograma de búsqueda.....	18



## LISTADO DE ACRÓNIMOS O ABREVIACIONES

ACR: American College of Rheumatology

AP: Atención Primaria

CDC: Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades

ECI: Eje Cerebro–Intestino

FM: Fibromialgia

IBS: Irritable Bowel Syndrome; Síndrome del intestino irritable en castellano

IRSSs: Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina

PIO: Paciente–Intervención–Outcomes

SFC: Síndrome de Fatiga Crónica

SIGN: Scottish Intercollegiate Guidelines Network

TEA: Trastornos del Espectro Autista

## 1. INTRODUCCIÓN

La fibromialgia (FM) es un trastorno de etiología desconocida y carácter crónico, caracterizado por la presencia de dolor musculoesquelético generalizado y difuso que en ocasiones puede llegar a ser invalidante (Alegre Martín, 2008; Restrepo Medrano & Rojas, 2011), que suele acompañarse de otros síntomas como trastornos del sueño, fatiga, cefaleas, migrañas crónicas, rigidez articular matutina, parestesias, ansiedad y depresión (Chakrabarty & Zoorob, 2007; Restrepo Medrano & Rojas, 2011; Wolfe et al., 1990).

Igualmente, es frecuente una reducción en el rendimiento mental, entre los déficits cognitivos más comunes en FM destacan la falta de memoria (Glass, Park, Minear, & Crofford, 2005), dificultades de concentración (Glass, 2008), pérdida de vocabulario (Glass, 2009) y lentitud mental (Glass et al., 2011). Por tanto, la FM afecta a las dimensiones biológica, psicológica y social del paciente (Alegre Martín, 2008), lo que lleva a esta patología a ser considerada por Alegre Martín (2008) como un importante problema de salud por su prevalencia, morbilidad, alto índice de frecuentación y elevado consumo de recursos sanitarios.

Así mismo, de manera generalizada suele existir una relación directa entre la FM y el Síndrome de Fatiga Crónica (SFC) llegando a existir una comorbilidad de un 50-70% entre ambas patologías, tal y como afirma Fernández Solá (2004). De hecho, la sintomatología de ambas enfermedades suele asemejarse tanto hasta el punto de que cuesta diferenciarlas, a pesar de esto deben ser entendidas como enfermedades diferentes, con criterios propios y diferenciables.

El SFC, al igual que la FM, es una enfermedad de etiología desconocida, que se caracteriza por la presencia de una fatiga persistente y recurrente (Logan, Rao, & Irani, 2003). La sintomatología predominante del SFC es la fatiga matinal invalidante, a la que se une un sueño no reparador, intolerancia al ejercicio físico, dolor muscular y articular, disfunción cognitiva, odinofagia, febrícula, cefaleas, ansiedad y depresión (Alegre Martín, 2008; Bourke, 2015; Fernández Solá, 2004). Las personas que sufren SFC ven afectada su actividad diaria normal, ya que este es una causa frecuente de incapacidad laboral, además disminuye en gran medida la calidad de vida de estos pacientes (Faro et al., 2014), lo que lleva a Lakhan y Kirchgessner (2010) a asegurar

que este síndrome constituye un problema de salud pública y representa una carga económica real para la sociedad y las instituciones sanitarias, tal y como ocurre en la FM.

La FM es la segunda enfermedad reumática más común entre la población estadounidense después de la osteoartritis (Podolecki, Podolecki, & Hrycek, 2009), la prevalencia calculada en la población española es de un 2,7% para la población general, siendo de un 4,2% para el sexo femenino y de un 0,2% para el masculino (Alegre Martín, 2008). Estas cifras varían entre el 0,7% y el 4,5%, de la población general, para el caso de Europa, Sudáfrica y Canadá, siempre con un mayor porcentaje de mujeres (Arnold, 2010); existiendo una relación entre mujeres y hombres de 2:1 a favor de las primeras, con la utilización de los nuevos criterios diagnósticos (Clauw, 2014), los cuales se detallan más adelante. Aun considerándose comúnmente como un trastorno mayoritario de mujeres entre 20 y 50 años, existen casos descritos entre hombres, niños, adolescentes y ancianos (Chakrabarty & Zoorob, 2007; Clauw, 2014).

En el caso del SFC las cifras varían, estimándose una prevalencia del 0,2% al 2,6% para la población general (Bourke, 2015; Faro et al., 2014). Afecta mayoritariamente a adultos jóvenes con edades comprendidas entre los 20 y 40 años, con una relación entre mujeres y hombres de 4:1 (Faro et al., 2014), siendo la mujer entre 35-40 años y con un nivel de actividad, previo a la enfermedad, superior al de la población normal, el perfil característico de paciente con SFC (Alegre Martín, 2008).

En 1990, el “*American Colleague of Rheumatology*” (ACR) definió los criterios oficiales de diagnóstico para la FM, basándose en dos componentes. En primer lugar, debía existir un dolor crónico generalizado durante al menos tres meses, y en segundo lugar el paciente debía referir dolor en al menos 11 de 18 puntos sensibles específicos o “*Tender Points*”, tras la aplicación de una presión moderada (4 kg/cm<sup>2</sup>) (Chakrabarty & Zoorob, 2007; Clauw, 2014; Schmidt-Wilcke & Clauw, 2011; Sumpton & Moulin, 2014).

Sin embargo estos criterios se centraban únicamente en el dolor y dejaban de lado los demás síntomas presentes en FM, estimándose un infra-diagnóstico del 46% de los pacientes tal y como afirman Sumpton y Moulin (2014). Por ello, el ACR publicó en 2010 unos nuevos criterios de diagnóstico para FM, que pusieron mayor énfasis en los síntomas del paciente, eliminando el examen de puntos sensibles e incluyendo una

evaluación de otros síntomas que acompañan a la FM como la fatiga, trastornos del sueño o síntomas cognitivos, además del dolor (Schmidt-Wilcke & Clauw, 2011; Sumpton & Moulin, 2014; Theoharides et al., 2015). Estos nuevos criterios se basan en el Índice de dolor generalizado o “*Widespread Pain Index*” (WPI) y una Escala de gravedad de síntomas o “*Symptom Severity Score*” (SS-Score) (Bourke, 2015). Según estudios como el realizado por Moyano, Kilstein y Alegre de Miguel (2015), este nuevo método clasifica correctamente el 88,1% de los casos diagnosticados por los criterios del ACR de 1990.

Al igual que en la FM, diferentes grupos de criterios diagnósticos para SFC han sido desarrollados a lo largo de los años (Bourke, 2015). A pesar de que ha habido una cierta discusión en cuanto a cuales son los más apropiados, dos son los criterios más comúnmente utilizados; los criterios del Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) (1988, revisados en 1994) y los criterios de Oxford (1991) (Flo & Chalder, 2014).

Según los criterios del CDC, un paciente puede ser diagnosticado con SFC cuando presenta fatiga crónica severa por un mínimo de seis meses sin otra patología médica conocida causante de este síntoma, y además manifiesta un mínimo de cuatro síntomas característicos como malestar post-esfuerzo, deterioro de la memoria o concentración, sueño no reparador, dolor muscular, dolor de múltiples articulaciones, dolor en los nódulos linfáticos, odinofagia o cefaleas (Fernández Solá, 2004; Flo & Chalder, 2014). Los criterios de Oxford únicamente requieren la presencia de una fatiga grave, incapacitante y que afecte tanto la función física como mental del paciente durante un mínimo de 6 meses, sin el diagnóstico previo de otra condición médica que pueda ser causante de esta fatiga (Flo & Chalder, 2014).

Aun siendo desconocida la etiología y la fisiopatología de la FM, algunos posibles factores desencadenantes de la enfermedad, según Restrepo Medrano y Rojas (2011), pueden ser las alteraciones en las ondas del sueño, alteraciones de tipo muscular o afecciones psiquiátricas como la depresión. Otras investigaciones asocian la aparición de la FM con situaciones traumáticas de índole física y/o psicológica como el abuso emocional, físico o sexual, procedimientos quirúrgicos mayores, estrés y sobrecarga laboral (Arnold, 2010; Restrepo Medrano & Rojas, 2011).

Igualmente, se ha considerado una posible contribución de factores genéticos y ambientales en el desarrollo de la enfermedad (Chakrabarty & Zoorob, 2007). Los factores de estrés ambiental se han asociado con el desarrollo de FM, siendo frecuente que los pacientes informen de la aparición de los síntomas después de un período de estrés (Arnold, 2010).

Otra de las teorías explicativas es la del papel de las emociones y el estrés psicológico en la FM, lo que sugiere que estos pacientes pueden ser particularmente vulnerables a los efectos del estado de ánimo negativo (Geisser et al., 2003; Montoya et al., 2005; Montoya, Larbig, Braun, Preissl, & Birbaumer, 2004; Staud et al., 2003).

Mientras que no hay evidencia de respuesta inflamatoria en la FM, el SFC parece ser un proceso inflamatorio subclínico que se manifiesta por fiebre de bajo grado, agrandamiento de los ganglios linfáticos, y una aparición aguda de la enfermedad (Chakrabarty & Zoorob, 2007). Aunque la etiología y los mecanismos patógenos del SFC no se conocen completamente, se piensa que entre los factores implicados en el desencadenamiento de la enfermedad están los trastornos infecciosos, trastornos del sistema inmunitario, anormalidades neuroendocrinas y deterioro neuropsicológico (Arruti Bustillo et al., 2009; Singh, Chopra, Kuhad, & Kaur, 2012; Sullivan, Nord, & Evengård, 2009). A pesar de esto, las teorías actuales sobre la patogénesis de ambas enfermedades necesitan más investigación para determinar una fisiopatología definida.

Dado que no se sabe con certeza su etiología y fisiopatología, la FM y el SFC plantean importantes problemas terapéuticos, por lo que aún no existe un tratamiento eficaz para ninguna de estas patologías (Arruti Bustillo et al., 2009; Podolecki et al., 2009), por lo que las estrategias terapéuticas actuales suelen ir encaminadas a un tratamiento sintomatológico, que permita mantener la capacidad funcional y la calidad de vida del paciente (Arruti Bustillo et al., 2009; Podolecki et al., 2009; Restrepo Medrano & Rojas, 2011).

Las principales líneas terapéuticas suelen incluir la combinación de diferentes terapias, como la terapia farmacológica donde predominan los antidepresivos tricíclicos y los IRSSs, entre otros (Arnold, 2010; Arruti Bustillo et al., 2009; Bourke, 2015; Chakrabarty & Zoorob, 2007; Clauw, 2014; Sumpton & Moulin, 2014; Traynor, Thiessen, & Traynor, 2011), junto a la no farmacológica como la psico-educación, el ejercicio y la terapia cognitiva conductual (Arnold, 2010; Arruti Bustillo et al., 2009;

Bourke, 2015; Chakrabarty & Zoorob, 2007; Clauw, 2014; Sumpton & Moulin, 2014; Whiting et al., 2001), sin olvidar el papel del paciente como participante activo en el proceso de tratamiento (Theoharides et al., 2015). A estas se unen las nuevas y emergentes terapias procedentes de la medicina alternativa y complementaria, como son acupuntura (Chakrabarty & Zoorob, 2007; Sumpton & Moulin, 2014), balneoterapia o hidroterapia (Lauche, Cramer, Häuser, Dobos, & Langhorst, 2015; Terhorst, Schneider, Kim, Goozdich, & Stille, 2011), taichí (Chakrabarty & Zoorob, 2007; Clauw, 2014), yoga (Chakrabarty & Zoorob, 2007; Clauw, 2014), masajes terapéuticos (Whiting et al., 2001) o formulas con suplementos nutricionales (Theoharides et al., 2015).

Una de las teorías emergentes, que intenta explicar la etiología y fisiopatología de la FM, es la alteración de la flora intestinal, basándose en su elevada comorbilidad con el síndrome del intestino irritable (IBS, de sus siglas en inglés) (Aaron & Buchwald, 2003; Sperber et al., 1999), ya que hasta el 32% de los pacientes con FM son diagnosticados de IBS, y el 81% de estos informan de hábitos intestinales irregulares (Supraha et al., 2013). A esto se une los resultados encontrados por Logan y Katzman (2005), quienes encontraron unos niveles bajos de *Bifidobacterium spp* y mayores niveles de *Enterococcus spp* en estos pacientes.

De igual manera, esta teoría ha sido relacionada con el SFC, ya que muchos de estos pacientes se quejan de trastornos gastrointestinales y, de hecho, los pacientes con SFC son más propensos a informar de un diagnóstico previo de IBS, cumplir con los criterios de diagnóstico del IBS y experimentar síntomas relacionados con el IBS (Lakhan & Kirchgessner, 2010; Logan et al., 2003; Sullivan et al., 2009).

A pesar de esto, algunos investigadores como Logan, Rao e Irani (2003) han evidenciado la existencia de alteraciones en la microflora intestinal de los pacientes con SFC, manifestada por menores niveles de bifidobacterias y niveles más altos de bacterias aerobias, lo que sigue la línea de otros estudios donde se encuentran bajos niveles de *Escherichia Coli* y especies de *Bifidobacterium* acompañados de un aumento de los niveles de *Enterococcus* en estos pacientes (Singh et al., 2012; Sullivan et al., 2009). La frecuente asociación entre SFC e IBS podría ser producida por la circulación de citocinas pro-inflamatorias que actúan en el eje cerebro-intestino, ya que se ha visto un aumento de los niveles plasmáticos de diferentes citocinas pro-inflamatorias (IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ ) en pacientes con IBS y SFC (Lakhan & Kirchgessner, 2010). De la misma

manera, este hecho ha sido observado en pacientes con síntomas depresivos o ansiosos, los cuales son manifestados en SFC y FM (Singh et al., 2012).

En base a esta teoría, diferentes estudios han adelantado a los probióticos hasta una primera línea de investigación en el tratamiento de FM y SFC. Los probióticos han sido sugeridos por tener un efecto en FM, en particular para los síntomas gastrointestinales (Supraha et al., 2013), de la misma manera que algunas bacterias probióticas productoras de ácido láctico han demostrado aliviar trastornos gastrointestinales y normalizar los niveles de citocinas pro-inflamatorias, lo que podría ser una ventaja para los pacientes con SFC (Lakhan & Kirchgessner, 2010; Logan et al., 2003; Singh et al., 2012).

Los probióticos se definen como microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren un beneficio de salud en el huésped al mejorar su equilibrio microbiano intestinal (Cryan & Dinan, 2012; de Vrese & Schrezenmeir, 2008; Dinan & Quigley, 2011; Gupta & Garg, 2009). Entre las cepas bacterianas más comúnmente utilizadas se encuentran *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Escherichia*, *Enterococcus*, *Bacillus* y *Streptococo* (de Vrese & Schrezenmeir, 2008; Gupta & Garg, 2009).

Los probióticos presentan un amplio potencial terapéutico para enfermedades gastrointestinales, y además influyen en el aumento de la respuesta inmune (de Vrese & Schrezenmeir, 2008; Gupta & Garg, 2009; Lakhan & Kirchgessner, 2010). Llevan a cabo sus efectos beneficiosos sobre la mucosa intestinal a través de varios mecanismos como la inhibición de la colonización o adhesión a la mucosa intestinal de agentes patógenos, la mejora de la función de barrera del epitelio, la mejora de la actividad inmune del huésped, y la estabilización de la microflora intestinal (de Vrese & Schrezenmeir, 2008; Lakhan & Kirchgessner, 2010).

De hecho, ha sido descrita, en diferentes estudios como el realizado por Gupta y Garg (2009), una regularización en los niveles plasmáticos de ciertas citocinas tras la administración de bacterias probióticas, lo cual ayuda a mejorar la respuesta inmune y mantener la homeostasis intestinal. Por otra parte, existen investigaciones como la realiza por Cryan y Dinan (2012), que corroboran la función del tratamiento con probióticos en la reducción de la ansiedad, la disminución de las respuestas de estrés y la mejora del estado de ánimo en personas con IBS y SFC.

La teoría de una alteración en la microflora intestinal como posible explicación de la etiología y fisiopatología de la FM y el SFC, tiene su fundamentación anatómo-fisiológico en el Eje Hipotálamo–Hipófisis–Intestino, también denominado Eje Cerebro–Intestino (ECI). Bercik y Collins (2014) definen este eje como un sistema de comunicación neuro-humoral y bidireccional que une la función intestinal y cerebral, proporcionando una ruta homeostática de comunicación entre la microbiota intestinal y el cerebro. Para ello utiliza diferentes vías de comunicación, que permiten tanto a la microbiota como al cerebro modular el ECI, en concreto las rutas más utilizadas son la nerviosa (a través del nervio vago y del sistema nervioso entérico), la hormonal o endocrina (cortisol) y la inmunológica (citocinas) (Carabotti, Scirocco, Maselli, & Severi, 2015; Cryan & Dinan, 2012; Cryan & O’Mahony, 2011; Petschow et al., 2013; Zhou & Foster, 2015), todas ellas pueden verse en la **Imagen 1**.

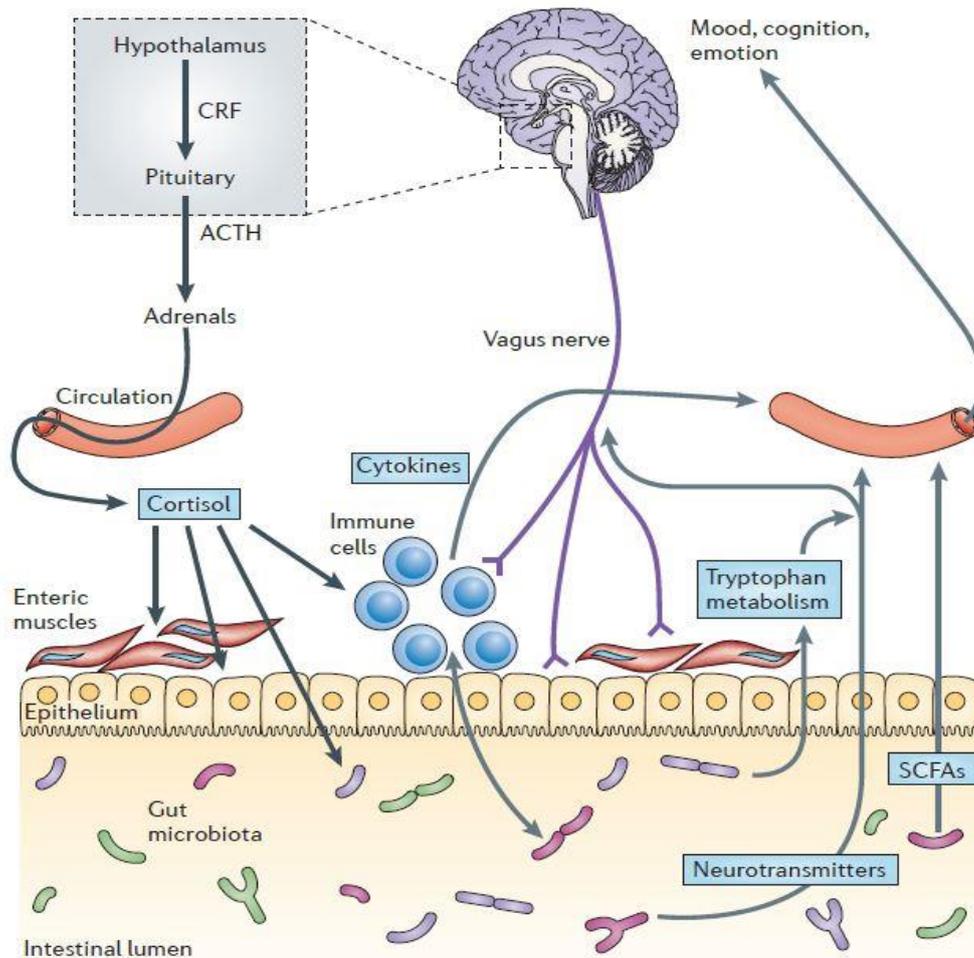
A pesar de esto, los mecanismos exactos de esta comunicación son poco claros y la mayoría de los estudios hasta la fecha se centran en el impacto fisiopatológico de una comunicación alterada en el ECI (Cryan & O’Mahony, 2011), por lo que se hace necesario una mayor investigación para clarificar los sistemas de comunicación que relacionan cerebro e intestino.

Siguiendo la afirmación de Carabotti, Scirocco, Maselli y Severi (2015), este eje no sólo garantiza el correcto mantenimiento de la homeostasis intestinal, sino que es muy probable que tenga múltiples efectos en el afecto, la motivación y las funciones cognitivas superiores, lo que nos demuestra que una disfunción en el ECI puede tener consecuencias fisiopatológicas (Borre, Moloney, Clarke, Dinan, & Cryan, 2014; Cryan & Dinan, 2012). Además, la evidencia preclínica sugiere que la microbiota suele estar involucrada en la modulación de comportamientos y procesos del cerebro, tales como la respuesta al estrés, el comportamiento emocional o la modulación del dolor (Borre et al., 2014; Cryan & O’Mahony, 2011; Mayer, Tillisch, & Gupta, 2015). En base a este hecho, Cryan y Dinan (2012) afirman que la modulación de este eje aparece como un nuevo objetivo en el desarrollo de tratamientos para una amplia variedad de trastornos.

Se cree que las alteraciones en la comunicación cerebro-intestino, están involucradas en la patogénesis de los trastornos gastrointestinales tales como el IBS, y más recientemente, estudios como el realizado por Mayer, Tillisch y Gupta (2015), han nombrado a estas mismas alteraciones como un posible mecanismo en la fisiopatología

de varias enfermedades cerebrales, incluyendo los trastornos del espectro autista (TEA), la enfermedad de Parkinson, trastornos del estado de ánimo y dolor crónico. Esto ha fomentado la investigación del uso de la terapia con probióticos en diferentes patologías, como es el caso de la FM y el SFC, con el fin de encontrar nuevos tratamientos que mejoren la calidad de vida de estos pacientes.

**Imagen 1.** Rutas de comunicación en el Eje Cerebro–Intestino (Cryan & Dinan, 2012).



En base a esta justificación teórica y junto a las investigaciones realizadas por Logan y Katzman (2005) y Logan, Rao e Irani (2003), donde se demuestra la existencia de una alteración en la composición y estabilidad de la flora intestinal en pacientes con FM y SFC, se decidió realizar este estudio con el objetivo de revisar la eficacia del tratamiento con probióticos en la reducción o control de la sintomatología que acompaña a estas patologías; y más específicamente con la intención de enumerar la principal sintomatología ante la cual el uso de probióticos tiene una eficacia demostrada con evidencia científica.

## 2. METODOLOGÍA

### Diseño del estudio

Se trata de un estudio descriptivo a través de una revisión bibliográfica sistemática de ensayos clínicos, la cual ha sido realizada acorde con las pautas del Manual para Revisores de “The Cochrane Library” (Higgins & Green, 2011). Así mismo se ha utilizado como referencia para la redacción, desarrollo y evaluación de esta revisión la herramienta *PRISMA-P* (Moher, Liberati, Tetzlaff, & Altman, 2010), la cual analiza los principales aspectos metodológicos y de resultados de una revisión sistemática, con el fin de que cumpliera todos los requisitos de calidad exigidos para poder clasificar este estudio en el mayor nivel de evidencia.

### Definición de la pregunta de investigación

Se empleó el sistema *PIO* (da Costa Santos, de Mattos Pimenta & Nobre, 2007) para la redacción y presentación de la pregunta de investigación que se busca contestar con el presente estudio.

*¿Puede el tratamiento con probióticos reducir significativamente la sintomatología en pacientes con Fibromialgia y/o Síndrome de Fatiga Crónica a largo plazo?*

A partir de esta pregunta se deducen una serie de términos tanto en lenguaje natural como controlado, los cuales fueron usados en las diferentes estrategias de búsqueda. El listado de estos términos, en función de la pregunta *PIO*, se representa en la **Tabla 1**.

Tras una búsqueda preliminar se decidió excluir los descriptores de resultado u *outcomes* de las estrategias de búsqueda definitivas, ya que estos delimitaban tanto el campo de búsqueda que apenas aparecían resultados en las diferentes bases de datos empleadas, por lo que fueron obviados en las estrategias de búsqueda definitivas. Estas medidas fueron tomadas con el fin de encontrar una mayor cantidad de estudios que poder analizar, intentando dejar el menor número investigaciones relevantes sin explorar.

**Tabla 1.** Listado de terminos utilizados en la búsqueda, en lenguaje natural y controlado, en funcion de la pregunta PIO. Elaboración propia.

		LENGUAJE NATURAL	LENGUAJE CONTROLADO	
			MeSH	DeCS
<b>P</b>	Paciente	Fibromialgia Síndrome de Fatiga Crónica	Fibromyalgia Fatigue Syndrome, Chronic	Fibromialgia Síndrome de Fatiga Crónica
<b>I</b>	Intervención	Probióticos	Probiotics Lactobacillus Bifidobacterium	Probióticos Lactobacillus Bifidobacterium
<b>O</b>	Outcomes*	Dolor, depresión, ansiedad, fatiga, rigidez matutina, trastornos del sueño, cefaleas, migrañas parestesias.	Pain, Depression, Anxiety, Fatigue, Muscle Rigidity, Sleep Wake Disorders, Headache, Migraine without Aura, Paresthesia.	Dolor, Depresión, Ansiedad, Fatiga, Rigidez Muscular, Trastornos del Sueño-Vigilia, Cefalea, Migraña sin Aura, Parestesia.

### Criterios de Selección de Estudios

Los criterios de inclusión y exclusión utilizados para la selección de estudios fueron los siguientes:

- Criterios de Inclusión
  - ✓ Ensayos clínicos controlados o estudios piloto en los cuales la intervención a estudio fuese la terapia con probióticos.
  - ✓ Estudios cuya variable de resultado investigada se relacione con la sintomatología fibromialgica o del SFC.
  - ✓ Muestra de los estudios compuesta por pacientes mayores de 18 años diagnosticados de FM o SFC.
  
- Criterios de Exclusión
  - ✓ Estudios con más de 10 años de antigüedad.
  - ✓ Puntuación menor de 20, tras lectura crítica con la herramienta *CONSORT 2010* (Moher et al., 2012).

## Protocolo de búsqueda

Se diseñó un protocolo de búsqueda específico para esta revisión, en el cual se dividieron las principales fuentes de información a consultar en diferentes bloques, como se puede observar en la **Tabla 2**. Como criterio a seguir para la ordenación de fuentes se tuvo en cuenta la cantidad de revistas científicas incluidas en estas y su relevancia internacional. La búsqueda tuvo una duración total de 3 meses y fue llevada a cabo durante el primer trimestre del 2016.

Para la redacción de las diferentes cadenas de búsqueda se utilizó una combinación de lenguaje controlado y lenguaje natural, cuyos términos fueron seleccionados en función de la pregunta de investigación y una primera búsqueda preliminar con fin exploratorio en diferentes bases de datos, estos aparecen representados en la **Tabla 1**. Las diferentes estrategias de búsqueda utilizadas, pueden ser consultadas en el Anexo 1, fueron redactadas siguiendo una adaptación de las pautas aportadas por el protocolo *Probiotics for Fibromyalgia* (Supraha et al., 2013), extraído de “The Cochrane Library”.

**Tabla 2.** Fuentes de información utilizadas.

<b>1º BLOQUE</b>	The Cochrane Library, Proquest, TRIP, Web of Science
<b>2º BLOQUE</b>	PubMed, CINAHL, Scopus, Psycinfo, ScienceDirect
<b>3º BLOQUE</b>	AGRICOLA, DialnetPlus, LILACS, Scielo, NICE
<b>4º BLOQUE</b>	Citas bibliográficas, Revistas relacionadas y contacto con investigadores y expertos.

## Lectura Crítica y Clasificación de Evidencia

Para analizar críticamente los estudios incluidos en la revisión se utilizó la herramienta *CONSORT* (Moher et al., 2012), específico para la valoración de ensayos clínicos. La evaluación de cada documento incluido en la revisión siguiendo los criterios *CONSORT* de 2010, junto a su puntuación final, la cual determina la calidad metodológica y relevancia del estudio, pueden verse en el Anexo 2.

En cuanto a la clasificación de estudios según el nivel de evidencia, y para determinar su nivel de recomendación, se utilizó la clasificación del *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)* (Harbour & Miller, 2001) según la cual los estudios controlados y aleatorizados con muy bajo o bajo riesgo de sesgo se clasifican con un nivel de evidencia de I-a o I-b respectivamente, aportando un nivel de recomendación A, dicha clasificación de niveles de evidencia y grados de recomendación se encuentran representados en la **Imagen 2 y 3** respectivamente.

**Imagen 2.** Niveles de evidencia según SIGN. Elaboración propia a partir de Harbour y Miller (2001).

I-a	- Metaanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de estudios aleatorizados controlados o estudios aleatorizados controlados con muy bajo riesgo de sesgo.
I-b	- Metaanálisis bien conducidos, revisiones sistemáticas de estudios aleatorizados controlados o estudios aleatorizados controlados con bajo riesgo de sesgo.
I-c	- Metaanálisis, revisiones sistemáticas de estudios aleatorizados controlados o estudios aleatorizados controlados con alto riesgo de sesgo.
II-a	- Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o casos y controles o estudios de cohortes o casos y controles de elevada calidad, con bajo riesgo de sesgos y una elevada probabilidad de que la relación sea causal.
II-b	- Estudios bien conducidos de casos y controles o cohortes, con bajo riesgo de sesgo y una probabilidad moderada de que la relación sea causal.
II-c	- Estudios de casos y controles o de cohortes con alto riesgo de sesgo y de que la relación no sea causal.
III	- Estudios no analíticos: series de casos, informes,...
IV	- Opinión de expertos.

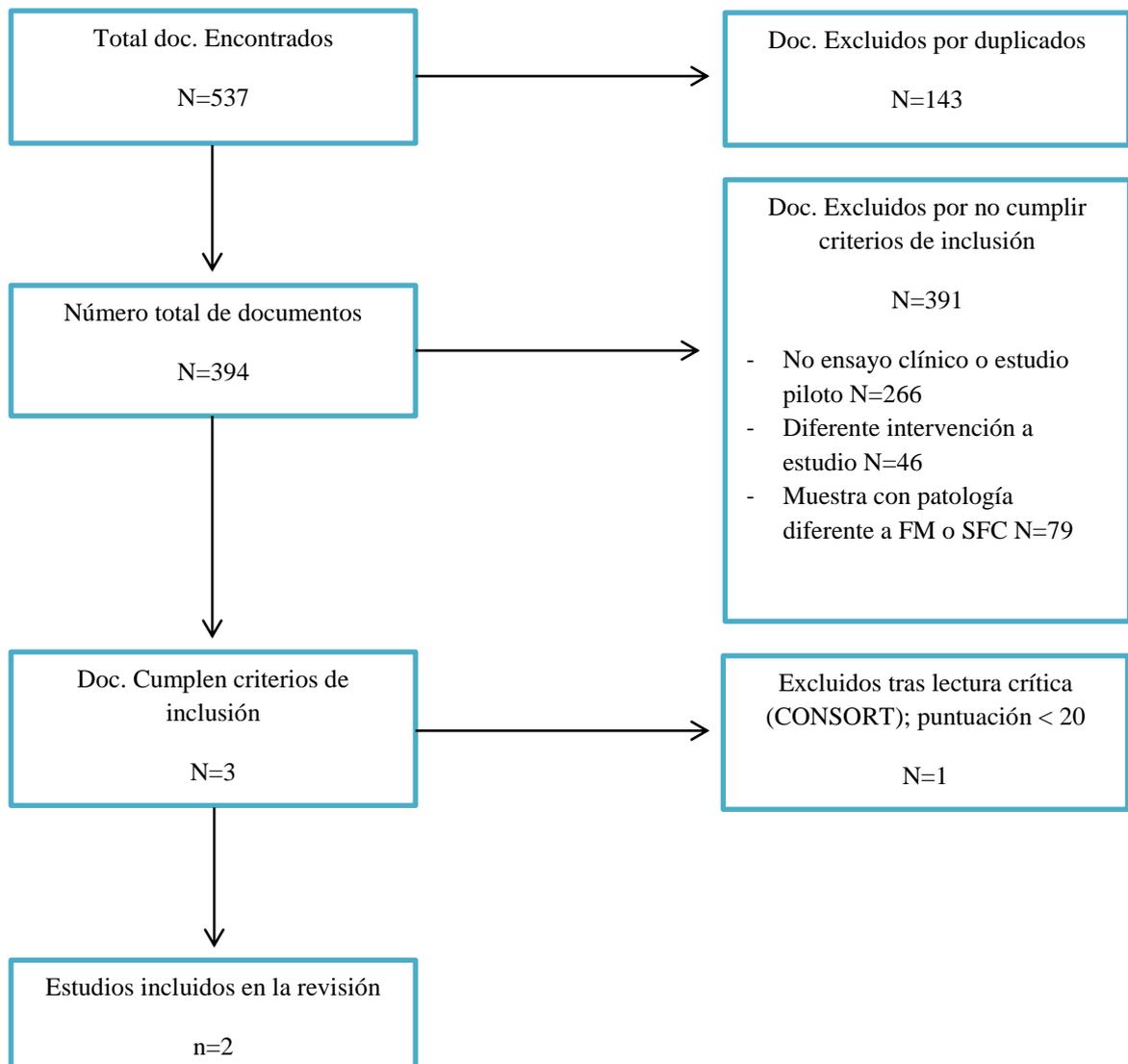
**Imagen 3.** Grados de recomendación según SIGN. Elaboración propia a partir de Harbour y Miller (2001).

A	- Al menos un metaanálisis, revisión sistemática o estudio controlado aleatorizado puntuado con I-b y directamente aplicable a la población diana. - Revisión sistemática de estudios sistemáticos aleatorizados o un cuerpo de pruebas a base de estudios como Ia, directamente aplicables a la población diana con una demostración de resultados.
B	- Conjunto de pruebas que incluyen estudios puntuados como II-a, directamente aplicables a la población diana, que demuestran consistencia en sus resultados. - Pruebas extrapoladas de estudios puntuados como I-b o I-a.
C	- Conjunto de pruebas que incluyen estudios puntuados como II-b, directamente aplicables a la población diana y que demuestran consistencia de resultados. - Prueba extraídas de estudios puntuados como II-a.
D	- Pruebas del nivel III o IV extrapoladas a estudios evaluados como II-b.

### 3. RESULTADOS

Se identificaron un total de 537 documentos, utilizándose para ello las estrategias de búsqueda especificadas en el Anexo 1 y una limitación temporal de publicación en los últimos diez años. De estos, 282 documentos fueron hallados en las fuentes del Bloque 1, 215 procedentes de las fuentes del Bloque 2, 32 en el Bloque 3 y 8 documentos extraídos del Bloque 4. Fueron excluidos 143 documentos por encontrarse duplicados, 266 documentos por no tratarse de ensayos clínicos o estudio piloto, 46 por no tratarse de la intervención a estudio, 79 por incluir pacientes con patologías distintas a FM o SFC y 1 estudio por no llegar a la puntuación mínima requerida (20 puntos) en la herramienta *CONSORT 2010*. Todo este proceso se encuentra representado en el flujograma de búsqueda, visible en la **Figura 1**.

**Figura 1.** Flujograma de búsqueda, acorde con la herramienta PRISMA-P (Moher, Liberati, Tetzlaff, & Altman, 2010).



### Descripción de los estudios incluidos

Un total de 2 documentos fueron incluidos en el estudio, un estudio piloto de Rao y colaboradores (2009) sobre el efecto de los probióticos en los síntomas emocionales del SFC, y un ensayo clínico de Groeger y colaboradores (2013) sobre el papel modulador de los probióticos en el proceso inflamatorio en una población con SFC, entre otras.

En la **Tabla 3** se muestran los principales resultados y las características metodológicas más destacables de los estudios incluidos en la revisión.

**Tabla 3.** Características de los estudios incluidos en la revisión.

Autor y año de publicación	n	GE (n)	GC (n)	Tipo probiótico	Días tto	Variable resultado	Resultados destacables	NE
<b>Rao et al., 2009</b>	35	19	16	<i>Lactobacillus casei strain Shirota</i>	60	Niveles fecales de bacterias anaerobias, aerobias, <i>Lactobacillus</i> y <i>Bifidobacteria</i> .  Cambios en Ansiedad y Depresión.	Aumento niveles fecales de <i>Lactobacillus</i> y <i>Bifidobacteria</i> en el 73,3% de sujetos del GE.  Disminución significativa de ansiedad (según BAI).  No diferencia en Depresión (según BDI).	I-b
<b>Groeger et al., 2013</b>	48	28	20	<i>Bifidobacteria infantis 35624</i>	60	Niveles plasmáticos de biomarcadores inflamatorios (PCR) y citocinas pro-inflamatorias (TNF- $\alpha$ y IL-6).	Reducción de los niveles plasmáticos de PCR, TNF- $\alpha$ , IL-6 en el 71% de sujetos del GE.	I-a

**n:** Total de sujetos incluidos en la muestra

**GE (n):** Sujetos en Grupo Experimental

**GC (n):** Sujetos en Grupo Control

**Días tto:** Duración de Tratamiento

**NE:** Nivel de Evidencia

**PCR:** Proteína C-Reactiva

**TNF-  $\alpha$ :** Factor de necrosis tumoral alfa

**IL-6:** Interleucina 6

**BAI:** Beck Anxiety Inventory

**BDI:** Beck Depression Inventory

## 4. DISCUSIÓN

En función del análisis de los resultados hallados en los estudios incluidos en la revisión, la terapia con probióticos podría considerarse como un tratamiento real para el alivio o mejoría de cierta sintomatología en pacientes con FM o SFC, debido al gran potencial de tratamiento que tienen los probióticos sobre diferentes síntomas presentes en estas patologías y su elevada seguridad manifiesta por la escasa presencia de reacciones adversas, tal y como afirman Didari y colaboradores (2014) o Doron y Snyderman (2015).

Según los resultados de este estudio, los principales síntomas manifiestos en FM o SFC que pueden ser tratados con algún tipo de probiótico serían la ansiedad (Rao et al., 2009) y la inflamación, por medio de la disminución de biomarcadores inflamatorios en plasma (Groeger et al., 2013). En contraste, no ha sido posible encontrar más estudios que demuestren la eficacia del tratamiento con probióticos para estos síntomas u otros presentes en FM o SFC, lo que pone de manifiesto la escasa producción científica que existe en este campo para esta población.

A pesar de ello, es posible realizar una contrastación e inferencia de los hallazgos encontrados con los resultados de investigaciones realizadas en poblaciones distintas a la de estudio, donde se justifica el uso de este tipo de terapia en el control de la ansiedad, la inflamación y diferentes síntomas manifestados en FM y SFC.

### ANSIEDAD

La eficacia del *Lactobacillus casei strain Shirota* (LcS) en la disminución de los niveles de ansiedad como síntoma en pacientes con SFC, fue demostrada por Rao y colaboradores (2009). Así mismo, la utilidad de este probiótico para la ansiedad es reforzada por una determinación de los niveles fecales de *Bifidobacteria*, bacteria que se suele asociar con un medio intestinal sano, favorable para un desarrollo psicosocial adecuado.

En esta misma línea se encontraron diferentes estudios que demuestran una efectividad, estadísticamente significativa, de diferentes tipos de probióticos como *Lactobacillus helveticus* R0052, *Bifidobacterium longum* R0175 o *Lactobacillus helveticus strain*

NS8, para la disminución de los niveles de ansiedad en sujetos sanos moderadamente estresados (Messaoudi et al., 2014), en trabajadores de la industria (Mohammadi et al., 2015), e incluso estos mismos resultados han sido obtenidos en estudios de modelos animales con hiperamonemia inducida (Luo et al., 2014).

### INFLAMACIÓN

La eficacia del *Bifidobacterium infantis* 35624 para una reducción significativa de los niveles plasmáticos de biomarcadores inflamatorios (PCR) y citocinas pro-inflamatorias (TNF- $\alpha$  e IL-6) en pacientes diagnosticados de SFC, fue demostrada por Groeger y colaboradores (2013).

Se encontraron diferentes estudios en los que se demuestra una reducción significativa de los niveles plasmáticos de PCR, TNF- $\alpha$  e IL-6, tras un tratamiento con diferentes tipos de probióticos como *Lactobacillus casei*, *Bifidobacterium animalis lactis*, *Lactobacillus acidophilus strain* o *Lactobacillus salivarius*, en pacientes diagnosticados de diabetes tipo 2 (Mohamadshahi et al., 2014), artritis reumatoide (Alipour et al., 2014) y sujetos jóvenes sanos (Rajkumar et al., 2015). De igual manera, fueron encontrados estudios donde se demostró una disminución en los niveles plasmáticos de TNF- $\alpha$ , IL-6 o cualquier otra citocina pro-inflamatoria diferente, en pacientes sometidos a diálisis peritoneal (Wang et al., 2015), y en patologías como la periodontitis (Szkardkiewicz, Stopa, & Karpiński, 2014) o la artritis reumatoide (Vaghef-Mehrabany et al., 2014).

### DEPRESIÓN

En cuanto a la mejora de los síntomas depresivos, el estudio de Rao y colaboradores (2009) con la utilización del LcS no obtiene ninguna diferencia estadísticamente significativa. Sin embargo, diferentes estudios han llegado a la conclusión de que el uso de una terapia con probióticos como *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium lactis*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus brevis*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus salivarius* o *Lactococcus lactis*, puede prevenir la aparición de la patología o reducir, en gran medida, la sintomatología depresiva en pacientes diagnosticados de trastorno de depresión mayor (Akkasheh et al., 2015), en trabajadores

de la industria (Mohammadi et al., 2015), y en pacientes sanos sin trastornos del humor diagnosticados (Steenbergen, Sellaro, van Hemert, Bosch, & Colzato, 2015).

Por tanto, puede presuponerse que existen diferencias en cuanto a las cepas de bacterias utilizadas y la utilidad clínica de las mismas, así como en el nivel basal de estas entre individuos sanos y los pacientes diagnosticados de FM y/o SFC.

### OTROS SINTOMAS

La eficacia del *Lactobacillus gasseri* OLL2809 para el tratamiento de la fatiga física y la prevención de trastornos depresivos en atletas universitarios, fue demostrada por Sashihara y colaboradores (2013). De igual manera, la efectividad del *Lactobacillus acidophilus* para el alivio de la rigidez y la fatiga post-actividad en ratas con fatiga crónica inducida, fue demostrada por Singh, Chopra, Kuhad y Kaur (2012).

Ha sido imposible encontrar estudios que comprueben la eficacia de algún tipo de probiótico para el tratamiento de otros síntomas que acompañan a la FM o al SFC, como puede ser el dolor crónico o los trastornos del sueño, en esta población específica o en otras diferentes. A pesar de ello, la eficacia de probióticos como *Lactobacillus paracasei ssp. paracasei* F19, *Lactobacillus acidophilus* NCFB 1748 o *Bifidobacterium lactis* Bb12, para una mejora de las funciones neurocognitivas y del bienestar general en pacientes con SFC, fue demostrada por Sullivan, Nord, & Evengård (2009).

A modo de limitación del estudio cabe destacar la escasa producción científica hasta el momento, lo que puede indicar que se trata de un tema novedoso y con escasas investigaciones de calidad científica considerable, así mismo esto ha dificultado la contrastación de resultados.

## 5. CONCLUSIONES

Las principales conclusiones en relación a los objetivos planteados y tras el análisis de los resultados encontrados, son las que se destacan a continuación:

- La terapia con probióticos podría ser considerada como un tratamiento de elección para el alivio o prevención de la sintomatología que acompaña a la FM y al SFC, debido a su eficacia y bajo índice de efectos adversos, aun siendo necesaria una mayor investigación con el fin de corroborar esta teoría y descubrir las cepas bacterianas más adecuadas para esta función.
- La sintomatología susceptible a mejorar con la ingesta de probióticos en pacientes con FM y/o SFC es principalmente de índole psicológica como son los síntomas depresivos y ansiosos. Así como cierta sintomatología física como puede ser la fatiga crónica, la rigidez y la inflamación, por medio de la reducción de biomarcadores inflamatorios y citocinas pro-inflamatorias.
- Los escasos resultados existentes en esta línea de investigación hace necesario ahondar y profundizar en el papel de los probióticos como estrategia terapéutica en pacientes con FM y/o SFC.

## 6. IMPLICACIONES PARA LA ENFERMERÍA

Entre las enfermedades crónicas del siglo XXI, encontramos la fibromialgia o el síndrome de fatiga crónica, dado su creciente y significativa prevalencia a nivel mundial (Jeffery, Bulathsinhala, Kroc, & Dorris, 2014), así como las implicaciones que tienen tanto para los pacientes debido al descenso considerable de su calidad de vida, como para la sociedad debido al elevado absentismo laboral e incluso incapacidad laboral que llegan a provocar de dichas patologías (Assefi, Coy, Uslan, Smith, & Buchwald, 2003). Los pacientes diagnosticados de FM y/o SFC son usuarios habituales en Atención Primaria (AP), este uso habitual de los servicios de salud y recursos sanitarios, conlleva un aumento en el gasto sanitario de los países (Assefi et al., 2003; Evans, Parthan, & Le, 2006; Jeffery et al., 2014).

Los profesionales de enfermería, en relación a su función investigadora, llevan años involucrados en las investigaciones que se focalizan en estas patologías. Igualmente, desde la función asistencial de la enfermería, los profesionales han de estar formados y ser conocedores de la última evidencia disponible, con el fin de mejorar la calidad de vida de estos pacientes (Restrepo Medrano & Rojas, 2011). Estudios como el presente permiten a los profesionales de enfermería un manejo terapéutico de estas patologías basado en la mejor evidencia disponible, el cual puede enmarcarse dentro de un asesoramiento nutricional tal y como se realiza en otras enfermedades crónicas como Diabetes Mellitus, Hipertensión e Hiperlipidemias, aunque en este caso se podría hablar de un asesoramiento nutricional a través de alimentación funcional.

Así mismo, han sido diversas las estrategias terapéuticas enfocadas en la alimentación funcional que han supuesto un ahorro considerable del gasto sanitario, tal y como fue un aumento del consumo de fibra en la dieta europea y el uso de esteroides vegetales, que conllevó un ahorro estimado de 127 Millones de Libras en Reino Unido, 8 Millones de Libras en Irlanda y 121 Millones de Euros en España (Schmier, Perez, Cloran, Hulme-Lowe, & O'Sullivan, 2015). Si bien, es verdad que esta estimación de ahorro está realizada en base a una patología de elevada prevalencia, como es el estreñimiento, en comparación con la FM y el SFC, a pesar de ello la inclusión de una nueva terapia funcional para estas patologías podría acarrear numerosos beneficios como un considerable ahorro del gasto sanitario, además de un aumento en el mapa competencial de los profesionales de la enfermería en AP.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

- Aaron, L. A., & Buchwald, D. (2003). Chronic diffuse musculoskeletal pain, fibromyalgia and co-morbid unexplained clinical conditions. Best practice & research. Clinical rheumatology, 17(4), 563-74. Recuperado a partir de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12849712>
- Akkasheh, G., Kashani-Poor, Z., Tajadadi-Ebrahimi, M., Jafari, P., Akbari, H., Taghizadeh, M., ... Esmailzadeh, A. (2015). Clinical and metabolic response to probiotic administration in patients with major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Nutrition, 32(3), 315-20. <http://doi.org/10.1016/j.nut.2015.09.003>
- Alegre Martín, J. (2008). La Fibromialgia es una entidad primaria del dolor: ¿Hay deterioro cognitivo en la Fibromialgia? Revista de la Sociedad Española del Dolor, 15(6), 355-357. Recuperado a partir de [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1134-80462008000600001&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-80462008000600001&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
- Alipour, B., Homayouni-Rad, A., Vaghef-Mehrabany, E., Sharif, S. K., Vaghef-Mehrabany, L., Asghari-Jafarabadi, M., ... Mohtadi-Nia, J. (2014). Effects of Lactobacillus casei supplementation on disease activity and inflammatory cytokines in rheumatoid arthritis patients: a randomized double-blind clinical trial. International journal of rheumatic diseases, 17(5), 519-27. <http://doi.org/10.1111/1756-185X.12333>
- Arnold, L. M. (2010). The pathophysiology, diagnosis and treatment of fibromyalgia. The Psychiatric clinics of North America, 33(2), 375-408. <http://doi.org/10.1016/j.psc.2010.01.001>
- Arruti Bustillo, M., Avellaneda Fernández, A., Barbado Hernández, F. J., de la Cruz Labrado, J., Díaz-Delgado Peñas, R., Gutiérrez Rivas, E., ... Rivera Redondo, J. (2009). Síndrome de fatiga crónica. SEMERGEN - Medicina de Familia (Vol. 35).
- Assefi, N. P., Coy, T. V., Uslan, D., Smith, W. R., & Buchwald, D. (2003). Financial, occupational, and personal consequences of disability in patients with chronic fatigue syndrome and fibromyalgia compared to other fatiguing conditions. The Journal of rheumatology, 30(4), 804-8. Recuperado a partir de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12672203>
- Bercik, P., & Collins, S. M. (2014). The effects of inflammation, infection and antibiotics on the microbiota-gut-brain axis. Advances in experimental medicine and biology, 817, 279-89. [http://doi.org/10.1007/978-1-4939-0897-4\\_13](http://doi.org/10.1007/978-1-4939-0897-4_13)
- Borre, Y. E., Moloney, R. D., Clarke, G., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2014). The impact of microbiota on brain and behavior: mechanisms & therapeutic potential. Advances in experimental medicine and biology, 817, 373-403. [http://doi.org/10.1007/978-1-4939-0897-4\\_17](http://doi.org/10.1007/978-1-4939-0897-4_17)

- Bourke, J. (2015). Fibromyalgia and chronic fatigue syndrome: management issues. *Advances in psychosomatic medicine*, 34, 78-91. <http://doi.org/10.1159/000369087>
- Carabotti, M., Scirocco, A., Maselli, M. A., & Severi, C. (2015). The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Annals of gastroenterology: quarterly publication of the Hellenic Society of Gastroenterology*, 28(2), 203-209. Recuperado a partir de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25830558>
- Chakrabarty, S., & Zoorob, R. (2007). Fibromyalgia. *American family physician*, 76(2), 247-54. Recuperado a partir de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17695569>
- Clauw, D. J. (2014). Fibromyalgia: a clinical review. *JAMA*, 311(15), 1547-55. <http://doi.org/10.1001/jama.2014.3266>
- Cryan, J. F., & Dinan, T. G. (2012). Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nature reviews. Neuroscience*, 13(10), 701-12. <http://doi.org/10.1038/nrn3346>
- Cryan, J. F., & O'Mahony, S. M. (2011). The microbiome-gut-brain axis: from bowel to behavior. *Neurogastroenterology and motility: the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society*, 23(3), 187-92. <http://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2010.01664.x>
- da Costa Santos, C. M., de Mattos Pimenta, C. A., & Nobre, M. R. C. (2007). The PICO strategy for the research question construction and evidence search. *Revista latino-americana de enfermagem*, 15(3), 508-11. Recuperado a partir de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17653438>
- de Vrese, M., & Schrezenmeir, J. (2008). Probiotics, prebiotics, and synbiotics. *Advances in biochemical engineering/biotechnology*, 111, 1-66. [http://doi.org/10.1007/10\\_2008\\_097](http://doi.org/10.1007/10_2008_097)
- Didari, T., Solki, S., Mozaffari, S., Nikfar, S., & Abdollahi, M. (2014). A systematic review of the safety of probiotics. *Expert opinion on drug safety*, 13(2), 227-39. <http://doi.org/10.1517/14740338.2014.872627>
- Dinan, T. G., & Quigley, E. M. (2011). Probiotics in the treatment of depression: science or science fiction? *The Australian and New Zealand journal of psychiatry*, 45(12), 1023-5. <http://doi.org/10.3109/00048674.2011.613766>
- Doron, S., & Snyderman, D. R. (2015). Risk and safety of probiotics. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 60 Suppl 2, S129-34. <http://doi.org/10.1093/cid/civ085>
- Evans, C. J., Parthan, A., & Le, K. (2006). Economic and humanistic burden of fibromyalgia in the USA. *Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research*, 6(3), 303-14. <http://doi.org/10.1586/14737167.6.3.303>
- Faro, M., Sáez-Francàs, N., Castro-Marrero, J., Aliste, L., Collado, A., & Alegre, J. (2014). [Impact of the fibromyalgia in the chronic fatigue syndrome]. *Medicina clínica*, 142(12), 519-25. <http://doi.org/10.1016/j.medcli.2013.06.030>

- Fernández Solá, J. (2004). Síndrome de fatiga crónica y su relación con la fibromialgia. *Revista española de reumatología: Órgano Oficial de la Sociedad Española de Reumatología*, 31(10), 535.
- Flo, E., & Chalder, T. (2014). Prevalence and predictors of recovery from chronic fatigue syndrome in a routine clinical practice. *Behaviour Research and Therapy*, 63, 1-8. <http://doi.org/10.1016/j.brat.2014.08.013>
- Geisser, M. E., Casey, K. L., Brucksch, C. B., Ribbens, C. M., Appleton, B. B., & Crofford, L. J. (2003). Perception of noxious and innocuous heat stimulation among healthy women and women with fibromyalgia: association with mood, somatic focus, and catastrophizing. *Pain*, 102(3), 243-50. Recuperado a partir de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12670665>
- Glass, J. M. (2008). Fibromyalgia and cognition. *The Journal of clinical psychiatry*, 69 Suppl 2, 20-4. Recuperado a partir de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18537459>
- Glass, J. M. (2009). Review of cognitive dysfunction in fibromyalgia: a convergence on working memory and attentional control impairments. *Rheumatic diseases clinics of North America*, 35(2), 299-311. <http://doi.org/10.1016/j.rdc.2009.06.002>
- Glass, J. M., Park, D. C., Minear, M., & Crofford, L. J. (2005). Memory beliefs and function in fibromyalgia patients. *Journal of psychosomatic research*, 58(3), 263-9. <http://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2004.09.004>
- Glass, J. M., Williams, D. A., Fernandez-Sanchez, M.-L., Kairys, A., Barjola, P., Heitzeg, M. M., ... Schmidt-Wilcke, T. (2011). Executive function in chronic pain patients and healthy controls: different cortical activation during response inhibition in fibromyalgia. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society*, 12(12), 1219-29. <http://doi.org/10.1016/j.jpain.2011.06.007>
- Groeger, D., O'Mahony, L., Murphy, E. F., Bourke, J. F., Dinan, T. G., Kiely, B., ... Quigley, E. M. M. (2013). *Bifidobacterium infantis* 35624 modulates host inflammatory processes beyond the gut. *Gut microbes*, 4(4), 325-39. <http://doi.org/10.4161/gmic.25487>
- Gupta, V., & Garg, R. (2009). Probiotics. *Indian journal of medical microbiology*, 27(3), 202-9. <http://doi.org/10.4103/0255-0857.53201>
- Harbour, R., & Miller, J. (2001). A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. *BMJ (Clinical research ed.)*, 323(7308), 334-6. Recuperado a partir de <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1120936&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Higgins, J. P., & Green, S. (2011). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]*. The Cochrane Collaboration. Recuperado a partir de [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org).
- Jeffery, D. D., Bulathsinghala, L., Kroc, M., & Dorris, J. (2014). Prevalence, health care

- utilization, and costs of fibromyalgia, irritable bowel, and chronic fatigue syndromes in the military health system, 2006-2010. *Military medicine*, 179(9), 1021-9. <http://doi.org/10.7205/MILMED-D-13-00419>
- Lakhan, S. E., & Kirchgessner, A. (2010). Gut inflammation in chronic fatigue syndrome. *Nutrition & metabolism*, 7, 79. <http://doi.org/10.1186/1743-7075-7-79>
- Lauche, R., Cramer, H., Häuser, W., Dobos, G., & Langhorst, J. (2015). A Systematic Overview of Reviews for Complementary and Alternative Therapies in the Treatment of the Fibromyalgia Syndrome. *Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM*, 2015, 610615. <http://doi.org/10.1155/2015/610615>
- Logan, A. C., & Katzman, M. (2005). Major depressive disorder: probiotics may be an adjuvant therapy. *Medical hypotheses*, 64(3), 533-8. <http://doi.org/10.1016/j.mehy.2004.08.019>
- Logan, A. C., Rao, A. V., & Irani, D. (2003). Chronic fatigue syndrome: lactic acid bacteria may be of therapeutic value. *Medical Hypotheses*, 60(6), 915-923. [http://doi.org/10.1016/S0306-9877\(03\)00096-3](http://doi.org/10.1016/S0306-9877(03)00096-3)
- Luo, J., Wang, T., Liang, S., Hu, X., Li, W., & Jin, F. (2014). Ingestion of *Lactobacillus* strain reduces anxiety and improves cognitive function in the hyperammonemia rat. *Science China. Life sciences*, 57(3), 327-35. <http://doi.org/10.1007/s11427-014-4615-4>
- Mayer, E. A., Tillisch, K., & Gupta, A. (2015). Gut/brain axis and the microbiota. *The Journal of clinical investigation*, 125(3), 926-38. <http://doi.org/10.1172/JCI76304>
- Messaoudi, M., Violle, N., Bisson, J.-F., Desor, D., Javelot, H., & Rougeot, C. (2014). Beneficial psychological effects of a probiotic formulation ( *Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in healthy human volunteers. *Gut Microbes*, 2(4), 256-261. <http://doi.org/10.4161/gmic.2.4.16108>
- Mohamadshahi, M., Veissi, M., Haidari, F., Shahbazian, H., Kaydani, G.-A., & Mohammadi, F. (2014). Effects of probiotic yogurt consumption on inflammatory biomarkers in patients with type 2 diabetes. *BioImpacts: BI*, 4(2), 83-8. <http://doi.org/10.5681/bi.2014.007>
- Mohammadi, A. A., Jazayeri, S., Khosravi-Darani, K., Solati, Z., Mohammadpour, N., Asemi, Z., ... Egthesadi, S. (2015). The effects of probiotics on mental health and hypothalamic-pituitary-adrenal axis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial in petrochemical workers. *Nutritional neuroscience*. <http://doi.org/10.1179/1476830515Y.0000000023>
- Moher, D., Hopewell, S., Schulz, K. F., Montori, V., Gøtzsche, P. C., Devereaux, P. J., ... Altman, D. G. (2012). CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *International journal of surgery (London, England)*, 10(1), 28-55. <http://doi.org/10.1016/j.ijssu.2011.10.001>
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., & Altman, D. G. (2010). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *International*

journal of surgery (London, England), 8(5), 336-41.  
<http://doi.org/10.1016/j.ijsu.2010.02.007>

- Montoya, P., Larbig, W., Braun, C., Preissl, H., & Birbaumer, N. (2004). Influence of social support and emotional context on pain processing and magnetic brain responses in fibromyalgia. *Arthritis and rheumatism*, 50(12), 4035-44.  
<http://doi.org/10.1002/art.20660>
- Montoya, P., Sitges, C., García-Herrera, M., Izquierdo, R., Truyols, M., Blay, N., & Collado, D. (2005). Abnormal affective modulation of somatosensory brain processing among patients with fibromyalgia. *Psychosomatic medicine*, 67(6), 957-63. <http://doi.org/10.1097/01.psy.0000188401.55394.18>
- Moyano, S., Kilstein, J. G., & Alegre de Miguel, C. (2015). New diagnostic criteria for fibromyalgia: Here to stay? *Reumatología clínica*, 11(4), 210-4.  
<http://doi.org/10.1016/j.reuma.2014.07.008>
- Petschow, B., Doré, J., Hibberd, P., Dinan, T., Reid, G., Blaser, M., ... Sanders, M. E. (2013). Probiotics, prebiotics, and the host microbiome: the science of translation. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1306(1), 1-17.  
<http://doi.org/10.1111/nyas.12303>
- Podolecki, T., Podolecki, A., & Hrycek, A. (2009). Fibromyalgia: pathogenetic, diagnostic and therapeutic concerns. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*, 119(3), 157-61. Recuperado a partir de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19514645>
- Rajkumar, H., Kumar, M., Das, N., Kumar, S. N., Challa, H. R., & Nagpal, R. (2015). Effect of Probiotic *Lactobacillus salivarius* UBL S22 and Prebiotic Fructooligosaccharide on Serum Lipids, Inflammatory Markers, Insulin Sensitivity, and Gut Bacteria in Healthy Young Volunteers: A Randomized Controlled Single-Blind Pilot Study. *Journal of cardiovascular pharmacology and therapeutics*, 20(3), 289-98. <http://doi.org/10.1177/1074248414555004>
- Rao, A. V., Bsted, A. C., Beaulne, T. M., Katzman, M. A., Iorio, C., Berardi, J. M., & Logan, A. C. (2009). A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of a probiotic in emotional symptoms of chronic fatigue syndrome. *Gut pathogens*, 1(1), 6. <http://doi.org/10.1186/1757-4749-1-6>
- Restrepo Medrano, J. C., & Rojas, J. G. (2011). Fibromyalgia. What should nursing professionals know and evaluate? *Investigación y Educación en Enfermería*, 29(2), 305-314. Recuperado a partir de [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0120-53072011000200015&lng=en&nrm=iso&tlng=es](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-53072011000200015&lng=en&nrm=iso&tlng=es)
- Sashihara, T., Nagata, M., Mori, T., Ikegami, S., Gotoh, M., Okubo, K., ... Itoh, H. (2013). Effects of *Lactobacillus gasseri* OLL2809 and  $\alpha$ -lactalbumin on university-student athletes: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Applied physiology, nutrition, and metabolism = Physiologie appliquée, nutrition et métabolisme*, 38(12), 1228-35. <http://doi.org/10.1139/apnm-2012-0490>

- Schmidt-Wilcke, T., & Clauw, D. J. (2011). Fibromyalgia: from pathophysiology to therapy. *Nature reviews. Rheumatology*, 7(9), 518-27. <http://doi.org/10.1038/nrrheum.2011.98>
- Schmier, J. K., Perez, V., Cloran, S., Hulme-Lowe, C., & O'Sullivan, K. (2015). Cost Savings of Reduced Constipation Rates Attributed to Increased Dietary Fibre Intakes in Europe: A Decision-Analytic Model. *Journal of Pharmacy and Nutrition Sciences*, 5(1), 14-23.
- Singh, P. K., Chopra, K., Kuhad, A., & Kaur, I. P. (2012). Role of *Lactobacillus acidophilus* loaded floating beads in chronic fatigue syndrome: behavioral and biochemical evidences. *Neurogastroenterology and motility: the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society*, 24(4), 366-e170. <http://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2011.01861.x>
- Sperber, A. D., Atzmon, Y., Neumann, L., Weisberg, I., Shalit, Y., Abu-Shakrah, M., ... Buskila, D. (1999). Fibromyalgia in the irritable bowel syndrome: studies of prevalence and clinical implications. *The American journal of gastroenterology*, 94(12), 3541-6. <http://doi.org/10.1111/j.1572-0241.1999.01643.x>
- Staud, R., Robinson, M. E., Vierck, C. J., Cannon, R. C., Mauderli, A. P., & Price, D. D. (2003). Ratings of experimental pain and pain-related negative affect predict clinical pain in patients with fibromyalgia syndrome. *Pain*, 105(1-2), 215-22. Recuperado a partir de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14499438>
- Steenbergen, L., Sellaro, R., van Hemert, S., Bosch, J. A., & Colzato, L. S. (2015). A randomized controlled trial to test the effect of multispecies probiotics on cognitive reactivity to sad mood. *Brain, behavior, and immunity*, 48, 258-64. <http://doi.org/10.1016/j.bbi.2015.04.003>
- Sullivan, A., Nord, C. E., & Evengård, B. (2009). Effect of supplement with lactic-acid producing bacteria on fatigue and physical activity in patients with chronic fatigue syndrome. *Nutrition journal*, 8, 4. <http://doi.org/10.1186/1475-2891-8-4>
- Sumpton, J. E., & Moulin, D. E. (2014). Fibromyalgia. *Handbook of clinical neurology*, 119, 513-27. <http://doi.org/10.1016/B978-0-7020-4086-3.00033-3>
- Supraha, V., Francis, D. K., Utrobicic, A., Choy, E. H., Tenzera, D., & Kordic, A. (2013). Probiotics for fibromyalgia. En V. Supraha (Ed.), *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. <http://doi.org/10.1002/14651858.CD010451>
- Szkaradkiewicz, A. K., Stopa, J., & Karpiński, T. M. (2014). Effect of oral administration involving a probiotic strain of *Lactobacillus reuteri* on pro-inflammatory cytokine response in patients with chronic periodontitis. *Archivum immunologiae et therapiae experimentalis*, 62(6), 495-500. <http://doi.org/10.1007/s00005-014-0277-y>
- Terhorst, L., Schneider, M. J., Kim, K. H., Goozdich, L. M., & Stille, C. S. (2011). Complementary and alternative medicine in the treatment of pain in fibromyalgia: a systematic review of randomized controlled trials. *Journal of manipulative and*

- physiological therapeutics, 34(7), 483-96. <http://doi.org/10.1016/j.jmpt.2011.05.006>
- Theoharides, T. C., Tsilioni, I., Arbetman, L., Panagiotidou, S., Stewart, J. M., Gleason, R. M., & Russell, I. J. (2015). Fibromyalgia syndrome in need of effective treatments. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 355(2), 255-63. <http://doi.org/10.1124/jpet.115.227298>
- Traynor, L. M., Thiessen, C. N., & Traynor, A. P. (2011). Pharmacotherapy of fibromyalgia. *American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists*, 68(14), 1307-19. <http://doi.org/10.2146/ajhp100322>
- Vaghef-Mehrabany, E., Alipour, B., Homayouni-Rad, A., Sharif, S.-K., Asghari-Jafarabadi, M., & Zavvari, S. (2014). Probiotic supplementation improves inflammatory status in patients with rheumatoid arthritis. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, 30(4), 430-5. <http://doi.org/10.1016/j.nut.2013.09.007>
- Wang, I.-K., Wu, Y.-Y., Yang, Y.-F., Ting, I.-W., Lin, C.-C., Yen, T.-H., ... Lin, H.-C. (2015). The effect of probiotics on serum levels of cytokine and endotoxin in peritoneal dialysis patients: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Beneficial microbes*, 6(4), 423-30. <http://doi.org/10.3920/BM2014.0088>
- Whiting, P., Bagnall, A. M., Sowden, A. J., Cornell, J. E., Mulrow, C. D., & Ramírez, G. (2001). Interventions for the treatment and management of chronic fatigue syndrome: a systematic review. *JAMA*, 286(11), 1360-8. Recuperado a partir de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11560542>
- Wolfe, F., Smythe, H. A., Yunus, M. B., Bennett, R. M., Bombardier, C., Goldenberg, D. L., ... Clark, P. (1990). The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis and rheumatism*, 33(2), 160-72. Recuperado a partir de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2306288>
- Zhou, L., & Foster, J. A. (2015). Psychobiotics and the gut-brain axis: in the pursuit of happiness. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 11, 715-23. <http://doi.org/10.2147/NDT.S61997>

## 8. ANEXOS

### Anexo 1. Listado de cadenas de búsqueda y sus resultados.

- Cochrane Library (CENTRAL)  
(fibromyalgia OR chronic fatigue syndrome OR CFS) AND (probiotic OR lactobacillus OR bifidobacterium) = **2 resultados**
- PROQUEST  
(fibromyalgia or chronic fatigue syndrome) and (probiotic or lactobacillus or bifidobacterium) not (irritable bowel syndrome or diarrhea) = **162 resultados**
- TRIP  
(fibromyalgia OR chronic fatigue syndrome) AND (probiotic OR lactobacillus OR bifidobacterium) NOT (irritable bowel syndrome OR diarrhea) = **106 resultados**
- Web of Science  
(fibromyalgia OR chronic fatigue syndrome) AND (probiotic OR lactobacillus OR bifidobacterium) NOT (irritable bowel syndrome OR diarrhea) = **12 resultados**
- PubMed  
(("fibromyalgia"[MeSH Terms] OR "fibromyalgia"[All Fields] OR "fatigue syndrome, chronic"[MeSH Terms] OR "chronic fatigue syndrome"[All Fields]) AND ("probiotics"[MeSH Terms] OR "probiotics"[All Fields] OR "probiotic"[All Fields] OR "lactobacillus"[MeSH Terms] OR "lactobacillus"[All Fields] OR "bifidobacterium"[MeSH Terms] OR "bifidobacterium"[All Fields]) NOT ("irritable bowel syndrome"[MeSH Terms] OR "irritable bowel syndrome"[All Fields] OR "diarrhoea"[All Fields] OR "diarrhea"[MeSH Terms] OR "diarrhea"[All Fields])) = **12 resultados**
- CINAHL  
(fibromyalgia OR chronic fatigue syndrome) AND (probiotic OR lactobacillus OR bifidobacterium) NOT (irritable bowel syndrome OR diarrhea) = **10 resultados**
- SCOPUS  
(( TITLE-ABS-KEY ( fibromyalgia ) OR TITLE-ABS-KEY ( chronic fatigue syndrome ) AND TITLE-ABS-KEY ( probiotics ) OR TITLE-ABS-KEY ( lactobacillus ) OR TITLE-ABS-KEY ( bifidobacterium ) AND NOT TITLE-ABS-KEY ( irritable bowel syndrome ) OR TITLE-ABS-KEY ( diarrhea )) = **17 resultados**
- ScienceDirect  
(fibromyalgia AND probiotic) = **175 resultados**
- Psycinfo  
(probiotics and chronic fatigue syndrome) = **1 resultado**
- AGRICOLA  
(fibromyalgia OR chronic fatigue syndrome) AND (probiotic OR lactobacillus

- OR bifidobacterium) = **0 resultados**
- DialnetPlus  
((fibromialgia OR síndrome fatiga crónica) AND (probiótico OR lactobacill\* OR bifidobacterium)) = **0 resultados**
- LILACS  
((fibromialgia OR síndrome fatiga crónica) AND (probiótico OR lactobacill\* OR bifidobacterium)) = **0 resultados**
- Scielo  
((fibromialgia OR síndrome fatiga crónica) AND (probiótico OR lactobacill\* OR bifidobacterium)) = **0 resultados**
- NICE  
(fibromyalgia OR chronic fatigue syndrome) AND (probiotic OR lactobacillus OR bifidobacterium) NOT (irritable bowel syndrome OR diarrhea) = **32 resultados**

## Anexo 2. Evaluación de estudios según CONSORT 2010.

### Sullivan, Nord, & Evengård, 2009

Sección	Ítem	Descripción	Nº Pág.	Puntuación
<b>Título y Resumen</b>	1a	Identificado como un ensayo aleatorizado en el título		0
	1b	Resumen estructurado del diseño, métodos, resultados y conclusiones	1	1
<b>Introducción</b>	2a	Antecedentes científicos y justificación	2	1
	2b	Objetivos específicos o hipótesis	2	1
<b>Métodos</b>	3a	Descripción del diseño, incluida la razón de asignación	2	1
	3b	Cambios importantes en los métodos después de iniciar el ensayo y su justificación		0
	4a	Criterios de selección de los participantes	2	1
	4b	Procedencia en que se registraron los datos		0
	5	Intervenciones de cada grupo detalladas que permitan la replicación	2	1
	6a	Especificación de las variables principal y secundarias	2	1
	6b	Cualquier cambio en las variables tras el inicio del ensayo, y motivos de la modificación		0
	7a	Cómo se determinó el tamaño muestral		0
	7b	Explicar cualquier análisis intermedio y las reglas de interrupción		0
	8a	Método utilizado para generar la secuencia de asignación aleatoria		0
8b	Tipo de aleatorización; detalles de cualquier restricción		0	
	9	Mecanismo utilizado para implementar la secuencia de asignación aleatoria		0

	10	Quién generó la secuencia de asignación aleatoria, quién seleccionó a los participantes y quién asignó los participantes a las intervenciones		0
	11a	A quién se mantuvo cegado después de asignar las intervenciones y de qué modo		0
	11b	Descripción de la similitud de las intervenciones		0
	12a	Métodos estadísticos utilizados para comparar resultados en los grupos	3	1
	12b	Métodos de análisis adicionales		0
<b>Resultados</b>	13a	Número de participantes que se asignaron aleatoriamente, que recibieron el tratamiento propuesto y que se incluyeron en el análisis principal	2	1
	13b	Pérdidas y exclusiones después de la aleatorización y motivos		0
	14a	Fechas que definen los períodos de reclutamiento y de seguimiento	2	1
	14b	Causa de la finalización o de la interrupción del ensayo		0
	15	Una tabla que muestre las características basales demográficas y clínicas		0
	16	Número de participantes incluidos en cada análisis y si el análisis se basó en los grupos inicialmente asignados	2	1
	17a	Resultados de cada grupo, tamaño del efecto estimado y su precisión	3	1
	17b	Se recomienda la presentación de los tamaños del efecto tanto absoluto como relativo		0
	18	Resultados de cualquier otro análisis realizado (subgrupos...)	4	1
	19	Todos los daños o efectos no intencionados en cada grupo		0
<b>Discusión</b>	20	Limitaciones del estudio, abordando las fuentes de posibles sesgos, las de imprecisión y la multiplicidad de análisis		0
	21	Validez externa y aplicabilidad de los hallazgos del ensayo	4	1
	22	Interpretación consistente de los resultados, con balance de beneficios y daños, y considerando otras evidencias relevantes	5	1
<b>Otra información</b>	23	Número de registro y nombre del registro de ensayos	1	1
	24	Dónde puede accederse al protocolo completo del ensayo		0
	25	Fuentes de financiación y otras ayudas		0
<b>Puntuación Total</b>				<b>16</b>

**Groeger et al., 2013**

Sección	Ítem	Descripción	Nº Pág.	Puntuación
<b>Título y Resumen</b>	1a	Identificado como un ensayo aleatorizado en el título		0
	1b	Resumen estructurado del diseño, métodos, resultados y conclusiones	1	1
<b>Introducción</b>	2a	Antecedentes científicos y justificación	1	1
	2b	Objetivos específicos o hipótesis	1	1
<b>Métodos</b>	3a	Descripción del diseño, incluida la razón de asignación	13	1

	3b	Cambios importantes en los métodos después de iniciar el ensayo y su justificación		0
	4a	Criterios de selección de los participantes	13	1
	4b	Procedencia en que se registraron los datos	14	1
	5	Intervenciones de cada grupo detalladas que permitan la replicación	13	1
	6a	Especificación de las variables principal y secundarias	13	1
	6b	Cualquier cambio en las variables tras el inicio del ensayo, y motivos de la modificación		0
	7a	Cómo se determinó el tamaño muestral	13	1
	7b	Explicar cualquier análisis intermedio y las reglas de interrupción		0
	8a	Método utilizado para generar la secuencia de asignación aleatoria		0
	8b	Tipo de aleatorización; detalles de cualquier restricción		0
	9	Mecanismo utilizado para implementar la secuencia de asignación aleatoria		0
	10	Quién generó la secuencia de asignación aleatoria, quién seleccionó a los participantes y quién asignó los participantes a las intervenciones		0
	11a	A quién se mantuvo cegado después de asignar las intervenciones y de qué modo	13	1
	11b	Descripción de la similitud de las intervenciones	13	1
	12a	Métodos estadísticos utilizados para comparar resultados en los grupos	13	1
	12b	Métodos de análisis adicionales	13	1
<b>Resultados</b>	13a	Número de participantes que se asignaron aleatoriamente, que recibieron el tratamiento propuesto y que se incluyeron en el análisis principal	5	1
	13b	Pérdidas y exclusiones después de la aleatorización y motivos		0
	14a	Fechas que definen los períodos de reclutamiento y de seguimiento	13	1
	14b	Causa de la finalización o de la interrupción del ensayo		0
	15	Una tabla que muestre las características basales demográficas y clínicas		0
	16	Número de participantes incluidos en cada análisis y si el análisis se basó en los grupos inicialmente asignados	5	1
	17a	Resultados de cada grupo, tamaño del efecto estimado y su precisión	5	1
	17b	Se recomienda la presentación de los tamaños del efecto tanto absoluto como relativo		0
	18	Resultados de cualquier otro análisis realizado (subgrupos...)	5	1
	19	Todos los daños o efectos no intencionados en cada grupo		0
<b>Discusión</b>	20	Limitaciones del estudio, abordando las fuentes de posibles sesgos, las de imprecisión y la multiplicidad de análisis	10	1
	21	Validez externa y aplicabilidad de los hallazgos del ensayo	10	1
	22	Interpretación consistente de los resultados, con balance de beneficios y daños, y considerando otras evidencias relevantes	10	1
<b>Otra información</b>	23	Número de registro y nombre del registro de ensayos	1	1

	24	Dónde puede accederse al protocolo completo del ensayo		0
	25	Fuentes de financiación y otras ayudas	15	1
<b>Puntuación Total</b>				<b>23</b>

**Rao et al., 2009**

Sección	Ítem	Descripción	Nº Pág.	Puntuación
<b>Título y Resumen</b>	1a	Identificado como un ensayo aleatorizado en el título	1	1
	1b	Resumen estructurado del diseño, métodos, resultados y conclusiones	1	1
<b>Introducción</b>	2a	Antecedentes científicos y justificación	2	1
	2b	Objetivos específicos o hipótesis	2	1
<b>Métodos</b>	3a	Descripción del diseño, incluida la razón de asignación	1	1
	3b	Cambios importantes en los métodos después de iniciar el ensayo y su justificación		0
	4a	Criterios de selección de los participantes	2	1
	4b	Procedencia en que se registraron los datos	2	1
	5	Intervenciones de cada grupo detalladas que permitan la replicación	2	1
	6a	Especificación de las variables principal y secundarias	2	1
	6b	Cualquier cambio en las variables tras el inicio del ensayo, y motivos de la modificación		0
	7a	Cómo se determinó el tamaño muestral	2	1
	7b	Explicar cualquier análisis intermedio y las reglas de interrupción		0
	8a	Método utilizado para generar la secuencia de asignación aleatoria		0
	8b	Tipo de aleatorización; detalles de cualquier restricción		0
	9	Mecanismo utilizado para implementar la secuencia de asignación aleatoria		0
	10	Quién generó la secuencia de asignación aleatoria, quién seleccionó a los participantes y quién asignó los participantes a las intervenciones		0
	<b>Resultados</b>	11a	A quién se mantuvo cegado después de asignar las intervenciones y de qué modo	1
11b		Descripción de la similitud de las intervenciones		0
12a		Métodos estadísticos utilizados para comparar resultados en los grupos		0
12b		Métodos de análisis adicionales		0
13a		Número de participantes que se asignaron aleatoriamente, que recibieron el tratamiento propuesto y que se incluyeron en el análisis principal	2	1
13b		Pérdidas y exclusiones después de la aleatorización y motivos	2	1
	14a	Fechas que definen los períodos de reclutamiento y de seguimiento	2	1

	14b	Causa de la finalización o de la interrupción del ensayo		0
	15	Una tabla que muestre las características basales demográficas y clínicas		0
	16	Número de participantes incluidos en cada análisis y si el análisis se basó en los grupos inicialmente asignados	2	1
	17a	Resultados de cada grupo, tamaño del efecto estimado y su precisión	3	1
	17b	Se recomienda la presentación de los tamaños del efecto tanto absoluto como relativo		0
	18	Resultados de cualquier otro análisis realizado (subgrupos...)	3	1
	19	Todos los daños o efectos no intencionados en cada grupo	2	1
<b>Discusión</b>	20	Limitaciones del estudio, abordando las fuentes de posibles sesgos, las de imprecisión y la multiplicidad de análisis		0
	21	Validez externa y aplicabilidad de los hallazgos del ensayo	4	1
	22	Interpretación consistente de los resultados, con balance de beneficios y daños, y considerando otras evidencias relevantes	4	1
<b>Otra información</b>	23	Número de registro y nombre del registro de ensayos	1	1
	24	Dónde puede accederse al protocolo completo del ensayo		0
	25	Fuentes de financiación y otras ayudas	5	1
<b>Puntuación Total</b>				<b>22</b>

