

Niveles de α -Amilasa seriada salival en mujeres con fibromialgia

Salivary α -Amylase serial levels in women with fibromyalgia

Fernando Martínez-Pintor¹, Adela Fusté Escolano², José Ruiz Rodríguez³,
J. Cuatrecasas Ardid⁴, A. Reig Gourlot⁴

Recibido: 16/10/2013

Aceptado: 27/10/2013

Resumen

Los niveles elevados de alfa amilasa salival (AAs) reflejan la actividad del sistema simpático-adreno-medular y por ello es considerado un marcador biológico del estrés psicológico. Así mismo, diversos estudios han hallado una asociación entre niveles elevados de AAs y diferentes patologías que cursan con dolor. El objetivo de este estudio es analizar si los niveles de AAs en mujeres con fibromialgia (FM) difieren significativamente de los correspondientes niveles de mujeres sin FM. Para ello se han seleccionado 554 mujeres diagnosticadas de FM (38-68 años) a las que se les ha medido los niveles de AAs en tres momentos del día: antes del desayuno, antes de la comida y antes de la cena. Dichos valores se compararon con los niveles de AAs de 100 mujeres sin FM (27-73 años). Tras la realización de un Anova de medidas repetidas y test de Student, se constató la existencia de diferencias estadísticamente significativas entre las muestras clínicas tomadas en las tres mediciones (horario de mañana, mediodía y noche), así como entre estas y los valores medios correspondientes a la muestra de mujeres sin FM. Tales resultados avalarían el uso de la AAs como biomarcador del estrés y dolor en FM.

Palabras clave: Alfa amilasa salival. Fibromialgia. Estrés. Biomarcador.

¹Reumatólogo, director del Instituto de Reumatología Barcelona, Policlínica Barcelona.

²Psicóloga, profesora titular dept. Personalidad, evaluación y tratamientos psicológicos, Universidad de Barcelona.

³Psicólogo del Instituto de Reumatología Barcelona, profesor asociado dept. Personalidad, evaluación y tratamientos psicológicos, Universidad de Barcelona.

⁴Médico adjunto del Instituto de Reumatología Barcelona, Policlínica Barcelona.

Correspondencia: Dr. D. Fernando Martínez-Pintor
Instituto de Reumatología de Barcelona, Policlínica Barcelona
Calle Guillermo Tell nº 4
Barcelona 08006
e-mail: martinez_pintor@yahoo.com

Summary

The salivary alpha-amylase (sAA) levels are widely considered a marker of psychological stress and reflects the activity of sympathetic adrenal medullary system. Several studies have reported some association between sAA and different pathologies with pain. So, the aim of this study was to investigate the level of sAA in patients with fibromyalgia. Five hundred fifty four female patients (38-68 years) diagnosed of fibromyalgia were selected. The individual sAA levels were measured three times a day: before breakfast, before lunch and before dinner. The results were compared with 100 healthy women (27-73 years). Repeated-measures analysis of variance and the Student's t-test were used for statistical analyses. Significant differences were observed between clinical samples taken at the three measurements (in the morning, noon and night) and values obtained in the sample of women from the general population. These results support the utility of sAA as a biomarker of stress and pain in fibromyalgia.

Key words: Salivary Alpha Amylase. Fibromyalgia. Stress. Biomarker.

INTRODUCCIÓN

De acuerdo con los criterios establecidos por la American College of Rheumatology (Wolfe *et al.*, 1990), la fibromialgia (FM) es considerada como un síndrome doloroso crónico caracterizado por la presencia de dolor musculoesquelético generalizado de, al menos, 3 meses de duración, y que cursa con dolor a la presión de, al menos, 11 de 18 puntos corporales sensibles. La fibromialgia es un diagnóstico frecuente en la práctica clínica; su prevalencia difiere según la población estudiada y oscila entre el 0,7 y el 20 %. En España se sitúa entre el 2,1 y el 2,7 % de la población general adulta y ocupa el 10-20 % de las consultas reumatológicas y el 5-8 % de las de atención primaria (Alegre de Miquel *et al.* 2010).

Aunque los criterios de valoración han sido revisados y modificados recientemente (Wolfe *et al.*, 2010), el diagnóstico de esta patología sigue siendo complicado pues, además del dolor, los pacientes aquejados de este síndrome presentan una sintomatología variada y compleja, que en muchas ocasiones se solapa con otros diagnósticos clínicos. Esta dificultad diagnóstica puede llevar a determinar falsos positivos y conllevar una sobreutilización del término, lo que así mismo puede enmascarar otras patologías o problemas de dolor crónico (Comeche, Díaz y Vallejo, 2005; Martínez-Pintor, 2010). En cualquier caso, lo que sí parece estar claro es que esta sintomatología de carácter somático tiene implicaciones psicossocia-

les diversas (profesionales, familiares, sanitarias, etc.), y determina un patrón conductual desadaptativo tanto a nivel de comportamiento como a nivel cognitivo, psicofisiológico y emocional. Todo ello se convertiría, a su vez, en una nueva fuente de sufrimiento y síntomas psicofisiológicos, cognitivos y emocionales que mantendrían la desadaptación psicosocial a que lleva el padecimiento de esta patología (Comeche, Díaz y Vallejo, 2005).

En el estudio de la compleja etiología de la FM, numerosas investigaciones han intentado discernir la importancia del estrés en el desarrollo de la enfermedad (Cleare, 2004), habiendo crecido su número exponencialmente en los últimos años (Friedberg, Soh, y Schmeizer, 2007). En este sentido, la fibromialgia se considera hoy un síndrome de susceptibilidad central (Yunus, 2005), en el que la existencia de un antecedente de estrés (entendido como sufrimiento emocional) se constata en el 90 % de los pacientes (Amir, Kaplan y Neumann, 1997; Allz y Cedraschi, 2004; Smith, Papp, Tooley, Montague, Robinson y Cosper, 2010). De hecho, la Sociedad Española de Reumatología (2005) considera el estrés y el impacto emocional concomitante como factores determinantes de la fibromialgia en dos de los diez puntos de su "Decálogo contra la Fibromialgia".

También existe evidencia empírica de que el estrés (cualquiera que sea su causa) implica una activación del eje Hipotalámico-Hipofisario-Adrenérgico (HHA) y del Sistema Nervioso Autónomo (SNA), desencadenando los procesos neuro-

hormonales que constituyen la respuesta psicosomática del organismo a la situación estresante (cfr. Martínez-Pintor y Durany, 2009). Y últimamente, la enzima alfa-amilasa salival (AAs), a parte del interés que ha tenido en biología humana y antropología nutricional por su relevante papel en la digestión (Lieberman, Gahagan, Yalich, y Walden, 1977; citado por DeCaro, 2008), se ha convertido en un nuevo marcador biológico de la actividad adrenérgica secundaria al estrés biopsico-social (Granger *et al.*, 2007) desde que en los años '90 Chatterton, Vogelsson, Lu, Ellman y Hudgens (1996) hicieran las primeras mediciones constatando tal asociación. La AAs es una enzima segregada por las glándulas salivales y su principal función es la digestión de los carbohidratos (Granger *et al.*, 2007). Estas glándulas tienen un número elevado de receptores beta-adrenérgicos estimulados por la norepinefrina (Baum, 1993; citado en Campos, Raposo, Ferreira y Vitral, 2011), de manera que la secreción de AAs está regulada por catecolaminas (norepinefrina) vía sistema simpato-adrenomedular (Chatterton *et al.*, 1996), aumentando su nivel cuando el sujeto experimenta estrés y reduciéndose en estado de relajación y bienestar. En este sentido, la activación del sistema simpático-adreno-medular, durante el estrés psicológico al que están sometidas las pacientes con fibromialgia, aumentaría las concentraciones de norepinefrina en plasma, con el consiguiente incremento de la producción y secreción de alfa-amilasa (Chatterton *et al.*, 1996). Los recientes hallazgos de elevados niveles de AAs en pacientes que sufren, o han sufrido, estrés post-traumático (Rohleder, Nater y Lobo, 2004) avalarían su uso como marcador biológico del sistema adrenérgico implicado en el estrés.

Por otra parte, la valoración de la enzima AAs también se ha empleado para determinar los niveles de estrés asociados a dolor inducido, hallándose correlaciones significativas y de elevada magnitud con escalas de evaluación subjetiva del dolor (Shirasaki *et al.* 2007; Fleming, Dibiase, Sarri y Lee, 2009; Arai, Masubara, Shimo *et al.* 2009), lo cual refleja la activación del sistema simpático adreno-medular en personas que padecen dolor. Nosotros mismos (Martínez-Pintor *et al.*, 2012), en un estudio preliminar realizado en pacientes con fibromialgia, también hemos ha-

llado una elevación estadísticamente significativa de la enzima alfa-amilasa en la saliva de estos pacientes. Exceptuando nuestro estudio preliminar, no hemos hallado ningún artículo publicado que analice los niveles de la α -amilasa en pacientes con fibromialgia, por lo que los objetivos que nos planteamos en el presente trabajo son: a) analizar los niveles del enzima AAs en mujeres con fibromialgia, y verificar si existen diferencias significativas con respecto a los valores correspondientes a mujeres de las mismas características sociodemográficas, pero sin fibromialgia; b) comprobar si se replican los hallazgos obtenidos en el estudio preliminar (Martínez-Pintor *et al.* 2012).

Teniendo en cuenta lo expuesto anteriormente, esperamos hallar niveles significativamente superiores de AAs en las mujeres con FM comparadas con la muestra sin fibromialgia.

MÉTODO

Participantes

En el presente estudio se tomaron medias de AAs en dos muestras independientes. Una muestra clínica y una muestra de población general.

La muestra clínica estuvo constituida por 554 mujeres diagnosticadas de FM, según los criterios propuestos por Wolfe, Yunus y Goldemberg (2010), que estaban siguiendo tratamiento psicológico en el *Instituto de Reumatología Barcelona (IRB)*. El rango de edad de la muestra clínica osciló entre los 38 y 68 años (media 49,7; desviación típica 7,2). Se establecieron los siguientes criterios de exclusión: a) mujeres con diagnóstico de patología neurológica que pudiera interferir en el diagnóstico de FM; b) mujeres que presentaran algún antecedente de otra enfermedad reumática o psiquiátrica que hubiera requerido tratamiento en los últimos 3 años; c) el uso de medicación antidepressiva o ansiolítica en el momento de recoger la muestra o en el mes precedente; d) pacientes en litigio con la administración pública. Por lo que respecta a las variables sociodemográficas de la muestra clínica, el 46,7 % de la muestra seleccionada estaba casada, el 26,7 % era soltera, el 13,3 % era viuda y un 13,3 % estaba divorciada. En cuanto al nivel cultural, la gran mayoría (66,7 %) tenía estudios primarios, el 26,7 % tenían estudios de grado medio y, únicamente el 6,67 % tenía estudios universitarios. Finalmente, en cuanto a su si-

tuación laboral, el 60 % de las pacientes eran activas laboralmente, el 20 % se encontraban en paro, el 13,3 % presentaban una situación de invalidez permanente y el 6,67 % restantes estaban jubiladas.

Los niveles de alfa-amilasa salival de la muestra clínica se compararon con los valores obtenidos en una muestra de población general, de características sociodemográficas similares a la muestra clínica, y que estuvo constituida por 100 mujeres sanas, cuyo rango de edad osciló entre los 27 y los 73 años (media 45,2; desviación típica 13,2).

Procedimiento

Se utilizó un diseño descriptivo correlacional de corte transversal. Una vez realizado el diagnóstico de Fibromialgia por un reumatólogo especializado del equipo del IRB, y previo consentimiento informado de la paciente, se le entregó un kit para recogida de muestras consistente en tres recipientes estériles, en los que debían depositar tres muestras de saliva al día: antes de desayunar en horario de 8 a 10 horas a.m. (SAM1), antes de comer en horario de 13 a 15 horas (SAM2) y antes de cenar en horario de 21 a 23 horas (SAM3). Puesto que los valores de AAs son independientes del nivel de flujo salival (Rohleder, Lobo y Maldonado, 2006), y tienen un ritmo diurno endógeno (Nater *et al.* 2007), no se exigió una cantidad precisa de saliva en ninguna de las muestras recogidas. Tampoco se tomó ningún tipo de precaución en relación con la higiene bucal.

La saliva la recogió el propio paciente en su domicilio y la envió al laboratorio de Barcelona "Coll-Garcés" para la determinación de α -Amilasa por el método enzimático. La recogida de las muestras se inició en noviembre de 2011 y finalizó en octubre de 2012.

Análisis de datos

Se realizó un análisis descriptivo (medidas de tendencia central) y exploratorio, mediante la aplicación de contrastes paramétricos para comparar los niveles de AAs en ambas muestras. Los análisis se realizaron con el paquete estadístico Statística v.8 y SPSS v.15.

RESULTADOS

Se han considerado valores normales los obtenidos entre 80 000 y 625 000 U/L, según los datos obtenidos de la muestra de población general (Pomés, 2009). Tomando estos datos como referencia, hallamos en la muestra clínica un 57 % de sujetos con las tres determinaciones dentro del rango considerado normal, si bien el 43 % de las pacientes de la muestra clínica tienen al menos una de las tres determinaciones por encima de los valores considerados normales. La diferencia entre tales proporciones es estadísticamente significativa ($\chi^2= 28.089$; $gl=2$; $p<.0001$). Así mismo, también constatamos diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de sujetos que tienen 1, 2 o las 3 determinaciones con valores por encima de los correspondientes a la población general ($\chi^2= 43.749$; $gl=8$; $p<.0001$).

Se llevó a cabo una comparación de medias, a fin de verificar si existen diferencias significativas entre cada una de las determinaciones y los valores normales obtenidos en la muestra de población general (v. Tabla 1). Para ello se aplicó la prueba *t de Student*, previa comprobación de homogeneidad de variancias. Los resultados ponen de manifiesto que existen diferencias estadísticamente significativas entre las muestras clínicas tomadas en las tres medi-

Tabla 1
Descriptivos de alfa-amilasa en cada serie y en la media de las tres determinaciones. Se muestra también la significatividad (p) de los contrastes con los valores normales

Muestra clínica (Determinaciones)	Mínimo	Máximo	Media	Desv. Típ.	p
SAM1	1500	4883000	378443	425547	.000
SAM2	1500	3279000	525381	486913	.000
SAM3	1500	3879000	518010	486261	.000
Media de las 3 determinaciones	1500	3634000	475077	369891	.000

ciones (horario de mañana, mediodía y noche) en relación a los valores medios obtenidos en la muestra de mujeres de la población general. Así mismo, también se observa una diferencia significativa entre la media de las tres determinaciones clínicas y los valores normales ($p=.000$). A fin de comprobar la magnitud de tales diferencias se calculó el tamaño del efecto, mediante el índice d de Cohen (1988), los cuales oscilaron entre 0,33 y 0,35.

Así mismo, se analizó mediante la aplicación de un ANOVA de medidas repetidas, previa comprobación de los requisitos, la existencia de diferencias significativas entre las tres series de determinaciones. Los resultados ilustrados en la figura 1 ponen de manifiesto que los valores obtenidos en cada una de las tres determinaciones son estadísticamente diferentes ($F(2,547)= 29,93$ $p=.000$). Los análisis *post-hoc* llevados a cabo mediante el test de Scheffé, muestran que los niveles de alfaamilasa obtenidos en la primera hora del día (horario de desayuno) son significativamente inferiores ($p=.000$) a los niveles obtenidos en el resto del día (comida y cena), si bien, el tamaño del efecto es bajo ($d=.33$). En cambio, los valores obtenidos en la segunda y tercera determinación son comparables, es decir, no existen diferencias estadísticamente significativas entre ellos ($p=.983$).

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

El objetivo principal de este estudio ha sido analizar los niveles de AAs en una muestra de mu-

jer con fibromialgia (muestra clínica) y comparar sus determinaciones con una muestra de mujeres sin fibromialgia (muestra de población general). Los resultados obtenidos ponen de manifiesto que el 43 % de mujeres con fibromialgia obtiene niveles de AAs por encima del rango considerado normal, frente a un 57 % de pacientes que obtienen niveles equiparables a la población general. Estos resultados van en la línea de los hallados en el estudio preliminar (Martínez-Pintor *et al.*, 2012), en los que los porcentajes obtenidos fueron 58,82 % y 41,18 %, respectivamente. Así mismo, encontramos que los niveles obtenidos en las tres determinaciones presentan valores elevados de forma estadísticamente significativa, respecto a los valores considerados normales; si bien, la magnitud de estas diferencias es baja (oscilan entre $d=.33$ y $d=.35$). Finalmente, y tomados en conjunto, el promedio de los niveles de AAs segregados a lo largo del día en la muestra de mujeres con fibromialgia es significativamente diferente de los valores de la muestra de la población general ($p=.000$), aunque así mismo de escasa magnitud ($d=.33$).

Resultados que también concuerdan con los hallazgos del estudio preliminar (Martínez-Pintor, *et al.*, 2012) y van en la línea de los datos aportados por otras investigaciones, que han analizado los niveles de dicha enzima en pacientes aquejados de otros tipos de patología que cursan con dolor (Ahmadi-Motamayel, Shahriari, Taghi Goodarzi, Moghimbeigi, Jazaeri, y Babaei, 2013; Sharisaki *et al.*, 2007; Arai *et al.*, 2009; Campos,

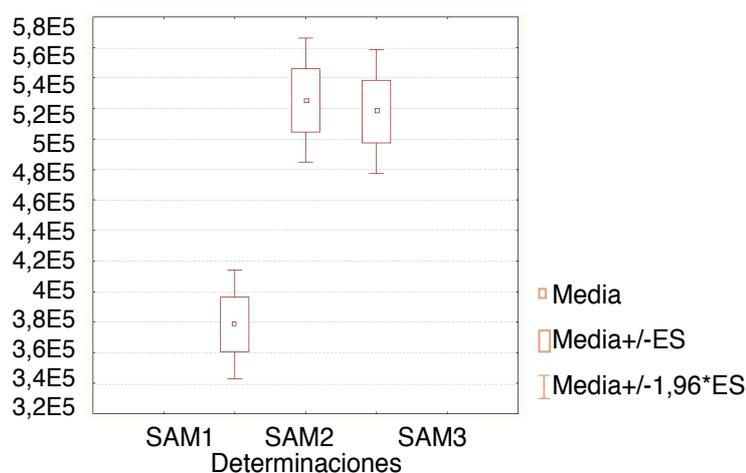


Figura 1
Niveles medios de AAs en cada una de las tres determinaciones

Raposo, Ferreira, y Vitral, 2011). Tales niveles elevados de la enzima, constatados en la muestra de pacientes con fibromialgia, constituyen un dato más a favor de las relaciones que se establecen entre AAs, estrés y dolor. Si bien, es necesario remarcar que una de las limitaciones del presente estudio es la ausencia de medidas de estrés y dolor, por lo que no podemos verificar específicamente el grado de asociación entre los niveles de AAs y los niveles de estrés e intensidad de dolor que experimentan las mujeres con fibromialgia.

Por otra parte, la proporción de mujeres con fibromialgia que obtiene niveles de AAs comparables a los valores normales (57 %) contradice la hipótesis planteada, según la cual tal proporción habría de ser menor. Esta discrepancia podría justificarse en base al modelo transaccional del estrés (Lazarus y Folkman, 1984), según el cual las experiencias estresantes deben ser consideradas como transacciones entre la persona y el ambiente, de manera que la valoración que hace la persona del estresor ambiental y de sus propios recursos para afrontar las situaciones sería lo que determinaría el nivel de estrés (autopercebido), y por ende la intensidad del sufrimiento emocional. Recientemente, González, García-Campayo y Landero (2011) han analizado un modelo estructural basado en la teoría transaccional del estrés para explicar el papel del estrés en la fibromialgia. Los resultados de dicho modelo sugieren que los recursos personales y sociales son predictores del nivel de estrés percibido, explicando el 53 % de su varianza. Así mismo, este estrés percibido explica el 31 % de la varianza de una variable latente, que incluye el impacto de la fibromialgia y los síntomas somáticos (González y Landero, 2010). A su vez, esta interacción entre la valoración que hace la persona del estresor está mediada por determinadas características cognitivas del sujeto, tales como creencias, valores, procesos atencionales, perceptivos, etc. Por lo tanto, es importante tener en cuenta las diferencias individuales en tales aspectos, pues no todos los individuos tienden a valorar una misma situación de la misma manera. De hecho, actualmente se acepta la existencia de diferentes tipos de fibromialgia, siendo la de Giesecke *et al.* (2011) la clasificación más utilizada, y no cabe duda que tales factores psicológicos inciden en la diferenciación de las distintas tipologías. Ello podría justificar el

hecho de que no todas las mujeres de nuestra muestra clínica experimenten el mismo nivel de estrés asociado a la fibromialgia, y de ahí que los niveles de AAs no aparezcan alterados en todas ellas. En este sentido, sería importante que en futuras investigaciones se valorase la AAs en función de estas diferencias individuales, a fin de determinar cuál es el perfil específico de mujeres con fibromialgia en las que la AAs se encuentra alterada.

Así mismo, sería interesante estudiar el estilo atribucional (locus de control interno-externo) en relación al grado de indefensión o sentimiento de autoeficacia de las mujeres con fibromialgia, a fin de verificar si las que se caracterizan por realizar atribuciones internas o externas, estables y globales, se asocian a una mayor o menor percepción de control sobre el dolor, y si manifiestan una mayor o menor sensibilidad a la intensidad del mismo.

En conclusión, la asociación hallada en este trabajo entre fibromialgia y AAs constituye un dato más a favor de considerar la utilidad de métodos no invasivos, tales como la medición de AAs, en la evaluación de patologías que cursan con dolor, aspecto poco investigado hasta la fecha.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Ahmedi-Montamayel, F., Shahriari, Sh., Taghi Goodarzi, M., Moghimbeigi, A., Jazaeri, M. y Babaei, P.** (2013). The relationship between the level of salivary alphaamylase activity and pain severity in patients with symptomatic irreversible pulpitis. *Restorative Dentistry & Endodontics*, 38(3): 141-145.
2. **Alegre de Miquel, C., García, J., Tomás, M., Gómez, J.M., Blanco, E., Gobbo, M., Pérez, A., Martínez A., Vidal, J., Altarriba, E., y Gómez, A.** (2010). Documento de consenso interdisciplinar para el tratamiento de la fibromialgia. *Actas Españolas de Psiquiatría*, 38: 108-120.
3. **Allaz, F., Cedraschi, C.** (2004). Reconstruction narrative et attributions traumatiques. En: *Emotions et mémoire*. Paris: Masson, (98-103).
4. **Amir, M., Kaplan Z, Neumann L, Sharabani, R., Shani, N. and Buskila, D.** (1997) Posttraumatic stress disorder, tenderness and fibromyalgia. *J. Psychosom. Res.*, 42: 607-13.
5. **Arai, Y.C., Matsubara, T., Shimo, K., et al.:** (2009). Small correlation between salivary alpha-amylase activity and pain intensity in patients with cancer pain. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 53: 408.

6. **Campos, M.J., Raposo, N.R., Ferreira, A.P., y Vitral, R.W.** (2011). Salivary alpha-amylase activity: a possible indicator of pain-induced stress in orthodontic patients. *Pain Med.*, 12: 1162.
7. **Cleare, A.** (2004). Stress and fibromyalgia- what is the link? *J. Psychosom. Res.* 57(5): 423-5.
8. **Chaterton, R.T.J, Vogelson, K.M., Lu, YC., Ellman, A.B. y Hudgens, G.A.** (1996). Salivary alpha-amylase as a measure of endogenous adrenergic activity. *Clin Physiol.* 16: 433-448.
9. **Cohen, J.** (1988). *Statistical power analysis for the behavioral sciences* (2nded.) Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum.
10. **Comeche, M.I., Díaz, M.I. y Vallejo, M.A.** (2005). Intervención psicológica en un caso de fibromialgia. En J.P. Espada, J. Olivares y F.X. Méndez (Coord.). *Terapia Psicológica. Casos prácticos.* Madrid, Ed. Pirámide (329-360).
11. **DeCaro, J.** (2008). Methodological considerations in the use of salivary α -amylase as a stress marker in field research. *American Journal of Human Biology*, 20: 617-619.
12. **Fleming, P.S., Dibiase, At, Sarri, G., Lee, R.T.** (2009). Pain experience curing initial alignment with a self-ligating and a conventional fixed orthodontic appliance system – A randomized controlled clinical trial. *Angle Orthod.*, 79: 46-50.
13. **Friedberg, F., Sohl, S., Schmeizer, B.** (2007). Publication trends in chronic fatigue syndrome: Comparisons with fibromyalgia and fatigue: 1995–2004. *J. Psychosom. Res.*, 63: 143-6.
14. **Giesecke, T., Williams, D.A., Harris, R.E., Cupps, T.R., Tian, X., Tian, T.X., Graceley, R.H., Claw, D.J.** (2003). Subgrouping of fibromyalgia patients on the basis of pressure-pain thresholds and psychological factors. *Arthritis Rheum.* 48(10): 2916-22.
15. **Granger, D.A., Kivlighan, K.T., el-Sheikh, M., Gordis, E.B., Stroud, L.R.** (2007). Salivary alpha-amylase in biobehavioral research: recent developments and applications. *Ann NY AcadSci*, 1098: 122–144.
16. **González, M.T., García-Campayo, J. y Landerero, R.** (2011). El papel de la teoría transaccional del estrés en el desarrollo de la fibromialgia: un modelo de ecuaciones estructurales. *Actas Esp. Psiquiatr.* 39(2): 81-7.
17. **González, MT. y Landerero, R.** (2010). Evaluación del estrés y el impacto de la fibromialgia después de autoaplicar técnicas cognitivo-conductuales. *Psicología desde el Caribe*, 26: 119-141.
18. **Lazarus, R. y Folkman, S.** (1984). *Stress, coping and adaptation.* New York: Springer.
19. **Lieberman, L.S., Gahagan, H., Yalich, G., Walden, B.** (1977). Salivary amylase activity in Samoan migrants. *Ecol Food Nutr.* 6: 107-112.
20. **Martínez-Pintor, F.** (2010). Fibroescepticismo: el debate continúa. *Atención Primaria*, 43: 167-168.
21. **Martínez-Pintor, F. y Durany, N.** (2009). Fibromialgia, dolor de espalda. Dos maneras de expresar el estrés y el sufrimiento. Ed. A. de Lamo, Barcelona (2ª ed.).
22. **Martínez-Pintor, F., Fusté Escolano, A., Cuatrecasas Ardid, J.M., Pastor González E., y Reig Gourlot, A.** (2012). Alfa Amilasa seriada en pacientes con Fibromialgia. *Rev. de la Sociedad Española del Dolor*, 19, suplemento II.
23. **Pomés Claramunt, S.** (2009). *Lab. Coll Garcés*, Barcelona.
24. **Rohleder, N., Lobo, J.M., y Maldonado, E.F.** (2006). El aumento inducido por el estrés psicosocial en la alfa-amilasa salival es independiente de la tasa de flujo salival. *Psicofisiología* 43: 645-62.
25. **Rohleder, N., Nater, U.M., Lobo, J.M.** (2004). La activación inducida por el estrés psicosocial de la alfa-amilasa salival: ¿un indicador de la actividad simpática? *Y. Ann. N. AcadSci*, 1032: 258-263.
26. **Shirasaki S., Fujii, H., Takahashi, M., et al.** (2007). Correlation between salivary-Amylase activity and pain scale in patients with chronic pain. *Reg. Anesth. Pain Med.* 32: 120-123.
27. **Smith, B.W., Papp, Z.Z., Tooley, E.M., Montague, E.Q., Robinson, A.E. & Cosper, C.J.** (2010). Traumatic Events, Perceived Stress and Health in Women with Fibromyalgia and Healthy Controls. *Stress and Health* 26: 83–93.
28. **Sociedad Española de Reumatología** (2005). Decálogo SER contra la Fibromialgia. *Los reumatismos.* Jul-Agost, 19-21.
29. **Wolfe, F., Smythe, H.A., Yunus, M.B., Bennett, R.M., Bombardier, C., Goldenberg, D.L., et al.** (1990). The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia: Report of the multicenter criteria committee. *Arthritis and Rheumatism*, 33: 160-172.
30. **Wolfe F., Clauw, D.J, Fitzcharles, M.A., Goldenbert, D.L., Katz, R.S., Mease, P., et al.** (2010). The American college rheumatology preliminary diagnostic criteria for Fibromyalgia and Measurement of symptom severity. *Arthritis Care & Research*, 62: 600-610.
31. **Yunus, M.B.** (2005). The concept of central sensitivity syndromes. En D.J. Wallace and D.J. Claws: *Fibromyalgia and other central pain syndromes.* (pp. 29-44) Lippincott Williams and Wilkins.