

Relación entre los niveles de cortisol salival y la presencia de xerostomía en mujeres menopaúsicas. Estudio preliminar

Begoña Rivera Gómez ¹, Gonzalo Hernández Vallejo ², Lorenzo Arriba de la Fuente ³, Margarita López Cantor ⁴, Milagros Díaz ³, Rosa M^a López-Pintor ⁴

(1) Especialista Universitario en Medicina Oral. Becaria Predoctoral de Investigación

(2) Profesor Titular

(3) Profesor Asociado

(4) Especialista Universitario en Medicina Oral. Profesor del Título de Especialista Universitario en Medicina Oral. Departamento de Medicina y Cirugía Bucofacial. Facultad de Odontología. UCM

Correspondencia:

Dra. Begoña Rivera Gómez

Departamento de Medicina y Cirugía Bucofacial.

Facultad de Odontología. UCM.

Ciudad Universitaria s/n

28040 Madrid

E-mail: brivera@eresmas.com

Recibido: 8-05-2004

Aceptado: 25-05-2006

Indexed in:

-Index Medicus / MEDLINE / PubMed
-EMBASE, Excerpta Medica
-Index Médico Español
-IBECs

Rivera-Gómez B, Hernández-Vallejo G, Arriba-de la Fuente L, López-Cantor M, Díaz M, López-Pintor RM. The relationship between the levels of salivary cortisol and the presence of xerostomia in menopausal women. A preliminary study. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2006;11: E407-12.

© Medicina Oral S. L. C.I.F. B 96689336 - ISSN 1698-6946

RESUMEN

La xerostomía es un síntoma especialmente frecuente en las mujeres en torno a la menopausia, que se asocia en muchas ocasiones con estados depresivos.

Objetivos: Valorar la relación entre las cifras del flujo salival total no estimulado y la presencia de xerostomía, y determinar los niveles de cortisol salival y su relación con la misma.

Diseño del estudio: Se seleccionaron 30 mujeres de los pacientes que acuden al Departamento de Medicina y Cirugía Bucofacial y se formaron dos grupos, estudio y control. Se recogieron muestras de flujo salival total no estimulado y mediante técnica de ELISA se determinaron las cifras de cortisol salival.

Resultados: Las medias de flujo salival total no estimulado para el grupo control y estudio fueron de 0.37 ± 0.28 ml/min. y de 0.24 ± 0.18 ml/min. respectivamente. La concentración de cortisol salival fue de 3.47 ± 1.64 ng/ml. para el grupo control y de 2.29 ± 2.60 ng/ml. para el grupo estudio. Las pruebas estadísticas aplicadas no mostraron diferencias significativas entre los dos grupos del estudio para ambas variables.

Conclusiones: Los resultados del presente estudio indican que no existe relación entre las variaciones en el flujo salival total no estimulado y las concentraciones de cortisol correspondientes.

Palabras clave: Xerostomía, hiposialia, flujo salival total no estimulado, cortisol, depresión, menopausia.

ABSTRACT

Xerostomia is a particularly frequent occurrence among menopausal women, and is often associated with depression.

Objectives: To evaluate the relationship between unstimulated salivary flow rate and the presence of xerostomia, and to determine the levels of salivary cortisol and its relationship with xerostomia.

Study design: Thirty women were selected from patients attending the Department of Medicine and Buccofacial surgery, and formed into two groups, study and control. Samples of unstimulated salivary flow were collected, and the amounts of salivary cortisol determined using the ELISA technique (enzyme-linked immunosorbent assay).

Results: The mean unstimulated salivary flow rates for the control and study group were 0.37 ± 0.28 ml/min and 0.24 ± 0.18 ml/min, respectively. The concentration of salivary cortisol was 3.47 ± 1.64 ng/ml for the control group and 2.29 ± 2.60 ng/ml for the study group. The statistical tests applied showed no significant differences for either variable between the two groups in the study.

Conclusions: The results of the present study indicate that there is no relationship between variations in the rates of unstimulated salivary flow and the corresponding concentration of cortisol.

Key words: Xerostomia, hyposalivation, unstimulated salivary flow, cortisol, depression, menopause.

INTRODUCCION

La sequedad oral es un síntoma bastante frecuente. Cuando se examina la literatura, los datos muestran una enorme variabilidad ofreciendo cifras entre el 14 y el 46% de prevalencia (1,2), siendo mayor de forma constante entre las mujeres (1-3). Con respecto al grupo de población al que hace referencia, la sequedad oral es más frecuente entre la población de edad avanzada, donde la frecuencia de este síntoma oscila entre el 13 y 39% para aquellas personas que pueden valerse por sí mismas y se incrementa hasta el 60% en individuos institucionalizados u hospitalizados (3,4). Los cambios en las glándulas salivales se han relacionado con la edad; sin embargo, no existe evidencia de que la xerostomía sea el resultado únicamente del proceso de envejecimiento (5). De las diferentes causas observadas (6), las que con mayor frecuencia se asocian con la xerostomía son la menopausia (7,8) y determinados estados depresivos (9,10). La menopausia se define como el cese permanente de la menstruación durante 12 meses, a causa de la pérdida de la función ovárica. El rango de edad de aparición de la menopausia fisiológica es de los 45 a los 55 años con una media de 52.5 años (11). Muchas menopáusicas sufren cambios en el estado de ánimo (12), especialmente trastornos depresivos, que se han asociado con la xerostomía (9,10,13), no siendo clara la relación causal de los dos factores con la sequedad oral.

En cuanto a los estados depresivos y su relación con la aparición de xerostomía, diversos estudios han evaluado el estado psicológico, mediante el uso de diferentes tests, determinando la existencia de una relación directa entre ambas variables tanto en la aparición de la sintomatología como en la desaparición de la misma al mejorar el estado depresivo (9,10).

Los estudios que evalúan las cifras de cortisol en pacientes con depresión han mostrado resultados variables, existiendo diferencias notables entre dichos estudios. Mientras algunos autores señalan que el déficit de cortisol se relaciona con episodios crónicos depresivos, otros apuntan que los niveles elevados de glucocorticoides endógenos pueden ocasionar trastornos psiquiátricos tales como la depresión (14-16). Estos últimos autores también señalan, que los pacientes de edad avanzada, condición especialmente relacionada con la xerostomía (17), al igual que los niños son más vulnerables frente a los niveles elevados de glucocorticoides sobre las funciones cerebrales. En términos generales, parece que existen diferencias en el cortisol salival entre pacientes con depresión e individuos sanos (15,18). Por ello, las cifras de cortisol podrían ser usadas como un marcador biológico de cambios en relación con la ansiedad/depresión y aunque su valor predictivo es controvertido, esa posible relación sería

un hallazgo relevante para el manejo multidisciplinario de estos pacientes.

En base a lo expuesto y debido a la gran prevalencia de xerostomía en mujeres menopáusicas con trastornos del estado de ánimo, el propósito de este estudio fue valorar si las pacientes con sensación subjetiva de sequedad oral presentaban modificaciones en el cortisol salival en comparación con las que no referían dicha sensación, debido a la relación de esta hormona con los estados depresivos. Por ello, los objetivos que nos planteamos fueron: valorar la relación entre las cifras del flujo salival total no estimulado y la presencia de xerostomía en mujeres menopáusicas, y determinar los niveles de cortisol salival y su relación con la sensación de boca seca.

MATERIAL Y METODO

De los pacientes que acuden a nuestro Departamento se seleccionaron mediante un muestreo no probabilístico de casos consecutivos 30 personas, que firmaron un consentimiento informado. Se formaron dos grupos, integrado cada uno de ellos por 15 sujetos según los siguientes criterios: sexo femenino, edad igual o superior a 45 años, cese de la menstruación durante 12 meses como mínimo, analítica hormonal compatible con menopausia y diagnóstico de xerostomía (Tabla 1).

Tabla 1. Criterios de inclusión.

Sexo femenino.
Edad igual o superior a 45 años.
Cese de la menstruación durante 12 meses.
Analítica hormonal compatible con menopausia.

De este modo, el grupo estudio estuvo formado por 15 pacientes que cumplían todos los criterios mencionados anteriormente; mientras que en el grupo control se incluyeron aquellas que únicamente cumplían los criterios de sexo, edad, cese de la menstruación durante al menos 12 meses y analítica hormonal compatible con menopausia.

Los criterios de exclusión incluyeron todos aquellos cuadros de xerostomía producidos por causas específicas. Del mismo modo, también quedaron excluidas todas aquellas pacientes que estaban en tratamiento para la xerostomía; así como aquellas que tomaban corticoesteroides naturales

o sintéticos durante períodos prolongados de tiempo por la supresión del eje hipotálamo-hipófisis-corteza adrenal que ello produce (Tabla 2).

Tabla 2. Criterios de exclusión.

Inflamación local.
Infección focal y fibrosis de glándulas salivales mayores:
Estados de deshidratación.
Enfermedades autoinmunes.
Síndrome de Sjögren.
Enfermedad de Mickulicz.
Cambios postradioterapia.
Quimioterapia.
Alcoholismo.
Tratamiento de la xerostomía.
Corticoterapia prolongada.

A todos los pacientes incluidos en el estudio se les valoró el flujo salival. Para la obtención de las muestras de flujo salival total no estimulado se utilizaron tubos colectores milimetrados destinados a tal uso, que se rotularon siguiendo un sistema que combinaba números y letras, de modo que la letra indicaba a qué grupo pertenecía la paciente y el número el orden en que fueron tomadas las muestras. Previamente a la toma de la muestra, la paciente realizaba un enjuague solamente con agua con el fin de eliminar posibles detritus y obtener así una muestra más clara. Posteriormente, se indicaba a la paciente que debía depositar en el tubo de forma intermitente toda la saliva que fuese acumulando durante un período de 5 minutos. Una vez obtenida la muestra, ésta se dejaba reposar en una gradilla destinada a tal efecto, con el fin de permitir una mejor lectura del volumen de saliva. Una vez realizada dicha lectura, las muestras se llevaban al laboratorio de investigación donde eran almacenadas hasta la realización de la determinación del cortisol, que se llevó a cabo mediante una técnica de ELISA (enzyme linked immunoabsorbent assay), cuyo principio se basa en la competición entre el antígeno no unido y el antígeno unido a enzima, o también denominado conjugado, por unirse a un anticuerpo situado en los pocillos. Para tal propósito se utilizó un kit específicamente desarrollado para detección de cortisol en saliva, de la marca Diametra®¹.

Una vez obtenidos todos los datos se realizó el estudio estadístico con el programa SPSS 11.0. Para la comparación de las medias de ambas variables por grupos se utilizó la prueba T de Student. Debido a la imposibilidad de eliminar del estudio a todas aquellas pacientes que ingerían fármacos potencialmente xerostomizantes, ya que ello conllevaría un tamaño muestral insuficiente, se llevaron a cabo el índice de correlación de Pearson y un análisis multivariante, con el fin de analizar la influencia de dicho factor de confusión. Para tal propósito, se dividieron los dos grupos en cinco subgrupos en función de los fármacos ingeridos por cada sujeto, numerados de 1 a 5 según se indica: grupo 1: ansiolíticos, sedantes, hipnóticos, grupo 2: antihipertensivos, grupo 3: analgésicos, grupo 4: antidepresivos, grupo 5: otros (broncodilatadores, antihistamínicos).

RESULTADOS

La concentración del flujo salival total no estimulado (media y desviación estándar) del total de las muestras fue de 0.30 ± 0.24 ml/min. Las tasas de flujo salival total del grupo estudio y control (media y desviación estándar) fueron de 0.24 ± 0.18 ml/min y 0.37 ± 0.28 ml/min respectivamente. Sin embargo, a pesar de que el grupo control presentó cifras mayores que el grupo estudio, la diferencia no resultó estadísticamente significativa ($p=0.18$). En la figura 1a puede observarse la distribución de los valores de posición para ambos grupos, donde se aprecia dicha diferencia.

La concentración total de cortisol salival (media y desviación estándar) fue de 2.89 ± 2.17 ng/ml. La concentración total de cortisol (media y desviación estándar) para el grupo estudio y control fue de 2.29 ± 2.60 ng/ml y 3.47 ± 1.64 ng/ml respectivamente. Esta diferencia, al igual que para el flujo salival, no resultó estadísticamente significativa ($p=0.16$). La distribución de los valores de posición de la concentración total de cortisol salival para los dos grupos del estudio aparece reflejada en la figura 1b, donde se observa la diferencia anteriormente mencionada.

El grupo de estudio presentó unas cifras de flujo salival menores que el grupo control, aunque sin embargo, con respecto a la concentración de cortisol fue el grupo control el que presentó una media superior (fig. 2a y 2b). En cuanto a las medias del flujo salival correspondientes a los diferentes grupos farmacológicos, tanto para el grupo control como para el de estudio, no aparecieron diferencias estadísticamente significativas entre ellos ($p>0.05$) (fig.3). El análisis multivariante en función de los diferentes grupos ofreció valores de $p>0.05$, es decir, no existen diferencias estadísticamente significativas en las modificaciones del flujo salival total no estimulado entre el grupo control y estudio en relación con los fármacos ingeridos.

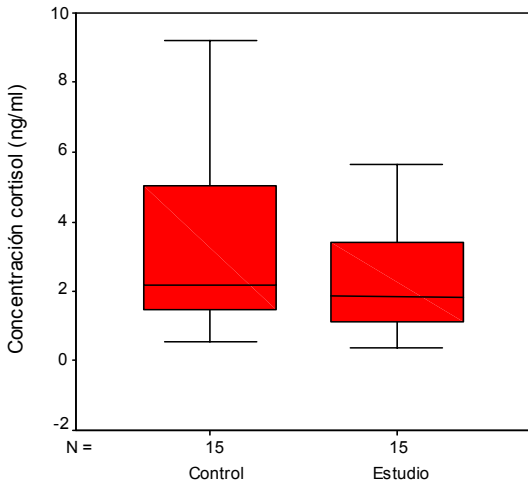


Fig. 1a. Flujo salival total no estimulado por grupos (ml/min).

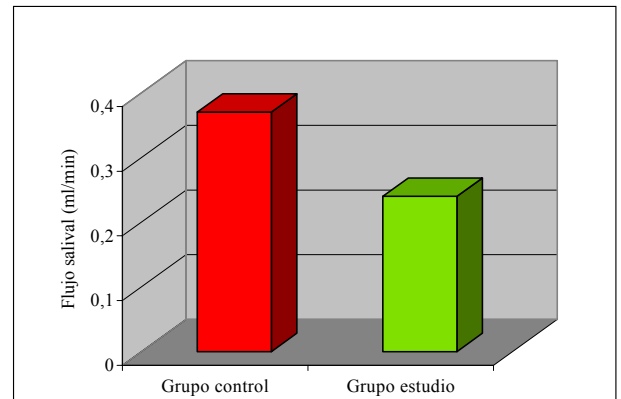


Figura 2a

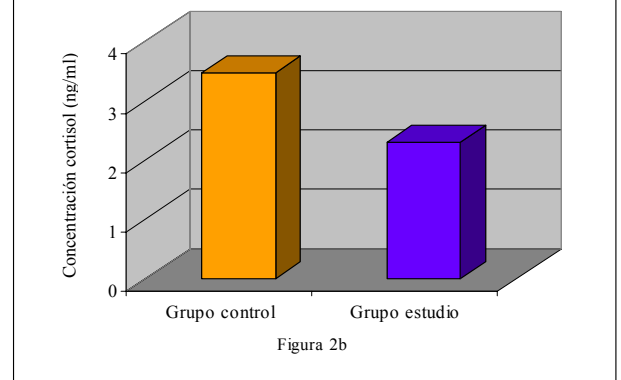


Figura 2b

Fig. 2a. Comparación de las medias de flujo salival de los grupos estudio y control. Se puede observar como el grupo control obtuvo una media superior al grupo estudio.

Fig. 2b. Comparación de las medias de cortisol salival de los grupos estudio y control. Puede apreciarse que el grupo estudio presentó unos niveles menores que el grupo control.

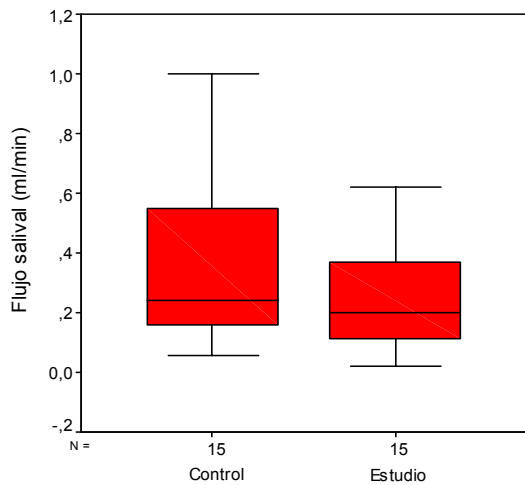


Fig. 1b. Concentración total de cortisol salival por grupos (ng/ml).

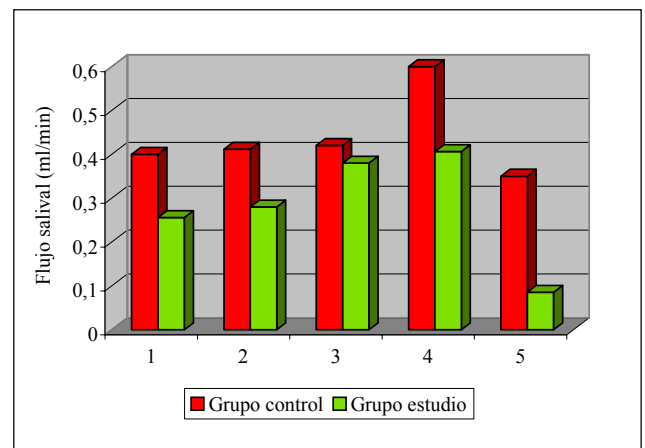


Fig. 3. Comparación del flujo salival total por grupos farmacológicos. Pueden observarse las diferencias existentes en el flujo salival para ambos grupos en función de los fármacos considerados, siendo el grupo control el que presentó una media superior al grupo estudio para todos los grupos farmacológicos.

DISCUSION

Según la Federación Dental Internacional (FDI), el 50% de la población mayor de 40-50 años presenta una disminución objetiva del flujo salival o hiposialia, porcentaje que aumenta hasta el 70% cuando los datos hacen referencia a la población mayor de 70 años (19).

Las medias de la tasa de flujo salival total no estimulado para el grupo control y estudio en nuestro trabajo fueron de 0.37 ml/min y 0.24 ml/min respectivamente, cifras que pueden ser consideradas como normales para una población similar en edad (1); sin embargo, no existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Por lo tanto y de acuerdo con otros autores, podemos decir que la disminución de las cifras de flujo salival no es una condición indispensable para el desarrollo de la sensación de boca seca (17). A este respecto, Thomson y cols. en un estudio llevado a cabo sobre una población de 939 personas, encontraron que las cifras de prevalencia de xerostomía e hiposialia eran de 20.5 y 22.1% respectivamente; y que sólo un 5.7% de la población total de dicho trabajo presentaba ambas características. La distribución por sexos mostraba como el 8.1% de las mujeres tenía ambas condiciones, mientras que sólo el 3.1% de los hombres refería xerostomía y además presentaba una disminución del flujo salival (4). Del mismo modo, Pajukoski y cols. afirman que la sensación subjetiva de sequedad oral, xerostomía, no está asociada necesariamente con la hiposialia (20). Esta asociación entre xerostomía e hiposialia no es una constante, ya que la xerostomía puede ocurrir a pesar de que exista una correcta función glandular y unas tasas de flujo salival normales, como aparece en nuestro estudio y lo confirman los estudios de Ship y cols., al observar que las mujeres postmenopáusicas sanas, el grupo de riesgo principal (6), no presentaban deterioro de la función glandular ni disminución en el flujo salival. Por el contrario, Närhi y cols. (17) al igual que otros autores (21) afirman que existe un descenso de las tasas de flujo salival a partir de la menopausia (8,17), pero sin embargo, no encuentran diferencias estadísticamente significativas en las tasas de flujo salival total no estimulado entre los sujetos con boca seca y los controles.

El tratamiento farmacológico juega un papel importante en la disminución del flujo salival total no estimulado (1,22). Con respecto a los grupos de fármacos más habituales, parece que son los antihipertensivos los que generan mayor hiposialia (22), aunque fármacos como los tranquilizantes, sedantes, antipsicóticos, hipnóticos y algunos antidepresivos también se asocian con una disminución del flujo salival estimulado (1). En nuestro estudio los resultados muestran que no existe una correlación entre los diferentes grupos de fármacos, clásicamente considerados xerostomizantes, y las modificaciones de las cifras de flujo salival. Del mismo modo, al analizar las relaciones entre dichos subgrupos no aparecieron diferencias estadísticamente significativas entre ellos ($p > 0.05$). Este llamativo hallazgo debe ser interpretado con prudencia debido al tamaño muestral ($n=30$), por lo que sería interesante llevar a cabo un estudio sobre una población mayor, lo que aumentaría la validez externa de los resultados.

Todo ello, parece sugerir que la ingesta de fármacos no tiene un efecto constante en relación con el desarrollo de la hiposialia, lo que podría deberse a determinadas características de susceptibilidad individual (23,24). Esto explicaría, en cierto modo, porqué de todos los individuos que toman un determinado fármaco, sólo algunos refieren xerostomía. Lo mismo sucede con la hiposialia, ya que no todos los sujetos que están sometidos a tratamientos con medicamentos potencialmente xerostomizantes presentan una disminución objetiva del flujo salival.

La sensación de sequedad oral se ha relacionado con la presencia de niveles de ansiedad mayores y/o determinados trastornos del estado de ánimo, como la depresión (9,10). La depresión es un trastorno en el que sobre una personalidad con predisposición pueden incidir una serie de elementos etiopatogénicos: factores genéticos, somáticos, psíquicos y socioculturales, entre otros (25). Una teoría que combina estos factores es el denominado modelo de diátesis-estrés, según el cual algunas personas heredan la susceptibilidad a desarrollar depresión, posiblemente debido a que sus sistemas monoaminérgicos sean hipoactivos, sus sistemas hipotálamo-hipófisis-corteza adrenal sean hiperactivos o a la combinación de ambas cosas (26). El cortisol, glucocorticoide sintetizado por la corteza suprarrenal, desarrolla un papel vital en las situaciones de estrés, mediante el bloqueo de la producción y liberación de múltiples hormonas y neurotransmisores, las cuales en ausencia de este control podrían conducir a un estado de shock. Además los glucocorticoides ejercen efectos complejos sobre el cerebro (25).

Desde comienzos del siglo XX, está comprobado que la saliva es un fluido biológico que constituye un medio no invasivo para la detección de un amplio rango de hormonas, fármacos y anticuerpos (27,28). Entre todas las determinaciones que se pueden llevar a cabo en la saliva, la del cortisol es una técnica para cuantificar de forma exacta y eficiente el cortisol biológicamente activo, por lo que constituye un método adecuado para valorar la respuesta al estrés en humanos (29). Además, las cifras de cortisol salival representan adecuadamente a las cifras plasmáticas (14), lo que unido a la mínima invasividad de la técnica podría favorecer que en un futuro la determinación en saliva sustituyese a la plasmática.

De acuerdo con lo expuesto anteriormente, Hill y Walker (18), encontraron una elevación de las cifras de cortisol salival en aquellos pacientes con un mayor nivel de ansiedad, evaluando éste mediante la escala HAD (Hospital Anxiety Depression) (30,31). También, Galard y cols. (14,15) encontraron una elevación de las cifras de cortisol salival en pacientes con depresión. Las medias de la concentración de cortisol salival para el grupo control y estudio, obtenidas en el presente trabajo, fueron de 3.47 y 2.29 ng/ml respectivamente. A pesar de que las cifras de cortisol son mayores en el grupo control que en el grupo estudio, las diferencias entre ambos no fueron estadísticamente significativas.

En la literatura relacionada con el tema, la relación entre los niveles de cortisol salival y la presencia de determinados trastornos del estado de ánimo como la depresión (32), y el estrés se encuentra ampliamente documentada (33); sin

embargo, dentro del ámbito de la medicina oral es muy escasa la bibliografía existente. En concreto, sólo existen dos trabajos que evalúan las cifras de cortisol salival en pacientes con liquen plano (34,35) y uno en pacientes con estomatitis aftosa recurrente (36), entidades que han sido relacionadas con el estrés. Mientras que unos autores (34,36) encuentran asociación entre dichas patologías y las variaciones de los niveles de cortisol salival, otros (35) por el contrario afirman que no existe dicha relación. Con respecto a la relación entre las variaciones en los niveles de cortisol salival en pacientes con xerostomía, Johnson y cols (37), encontraron niveles bajos en pacientes con xerostomía que padecían síndrome de Sjögren en comparación con los controles sanos. En nuestro trabajo, quizá el hecho de excluir a aquellos sujetos con síndrome de Sjögren del grupo estudio sea el motivo de la discrepancia entre nuestros datos y los de otros autores. Otro factor a considerar es el tamaño muestral, que puede resultar insuficiente para determinar diferencias significativas entre los grupos del estudio.

Los resultados del presente trabajo no ponen de manifiesto la existencia de una relación estadísticamente significativa entre las variaciones en el flujo salival total no estimulado y las concentraciones de cortisol correspondientes. Del mismo modo, tampoco existe correlación entre la ingesta de fármacos y la disminución del flujo salival, por lo que otros posibles agentes etiológicos deben ser investigados. Tal es el caso de determinados trastornos del estado de ánimo (depresión), cuya aparición de forma conjunta con la xerostomía es un hecho frecuente. Por ello, creemos que sería interesante llevar a cabo estudios de mayor tamaño que el presente y evaluar también esta última variable (depresión), mediante tests psicológicos destinados a tal efecto, con el fin de aclarar su papel en el desarrollo de la xerostomía.

BIBLIOGRAFIA

- Närhi TO, Meurman JH, Ainamo A, Nevalainen JM, Schmidt-Kaunisaaho KG, Siukosaari P, et al. Association between salivary flow rate and the use of systemic medication among 76-, 81-, and 86 year-old inhabitants in Helsinki, Finland. *J Dent Res* 1992;71:1875-80.
- Locker D. Xerostomia in older adults: a longitudinal study. *Gerodontology* 1995;12:18-25.
- Österberg T, Landahl S, Hedgard B. Salivary flow, saliva pH, and buffering capacity in 70-year-old men and women. *J Oral Rehabil* 1984;11:157-70.
- Thomson WM, Chalmers JM, Spencer AJ, Ketabi M. The occurrence of xerostomia and salivary gland hypofunction in a population-based sample of older South Australians. *Spec Care Dentist* 1999;19:20-3.
- Vissink A, Spijkervet FK, Van Nieuw Amerongen A. Aging and saliva: a review of the literature. *Spec Care Dentist* 1996;16:95-103.
- Cawson RA, Gleeson MJ, Eveson JW. Functional disorders: xerostomia and drooling. En: Cawson RA, Gleeson MJ, Eveson JW, eds. *Pathology and surgery of the salivary glands*. Oxford. Ed. Isis Medical Media 1997. p. 64-80.
- Tarkkila L, Linna M, Tiitinen A, Lindqvist C, Meurman JH. Oral symptoms at menopause-the role of hormone replacement therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001;92:276-80.
- Zachariassen RD. Oral manifestations of Menopause. *Compendium* 1993;14:1586-91.
- Bergdahl J, Bergdahl M. Low unstimulated salivary flow and subjective oral dryness: association with medication, anxiety, depression and stress. *J Dent Res* 2000;79:1652-8.
- Bergdahl J, Bergdahl M. Depressive symptoms in individuals with idiopathic subjective dry mouth. *J Oral Pathol Med* 1997;26:448-50.
- WHO. Research on the menopause. Report of a WHO Scientific Group. Geneva. 1981. Technical Report Series No. 670:90.
- Takamatsu K, Kasuga M, Makita K, Nozawa S. Evaluation of depressive conditions among Japanese patients at a menopause clinic. *J Obstet Gynaecol Res* 2004;61:62-70.
- Mathew RJ, Weinman M, Claghorn JL. Xerostomia and sialorrhea in depression. *Am J Psychiatry* 1979;136:1476-7.
- Galard R, Gallart JM, Catalán R, Schwartz S, Arguello JM, Castellanos JM. Salivary cortisol levels and their correlations with plasma ACTH levels in depressed patients before and after the DST. *The American Journal of Psychiatry* 1991;148:505-8.
- Galard R, Catalán R, Castellanos JM, Gallart JM. Plasma corticotropin-releasing factor in depressive disorders. *Biol Psychiatry* 1998;44: 15-20.
- Barrou Z, Thomopoulos P, Luton JP. Assay of salivary cortisol. An interesting method for exploring the adrenal cortex. *Presse Medicale* 1997;26:329-31.
- Närhi TO. Prevalence of Subjective Feelings of Dry Mouth in the Elderly. *J Dent Res* 1994;73:20-5.
- Hill CH, Walker RV. Salivary cortisol determinations and self-rating scales in the assessment of stress in patients undergoing the extraction of wisdom teeth. *Br Dent J* 2001;191:513-5.
- López Jornet P, Castejón Estebán Y, Bravo Ruiz C, Henarejos Hernández JL. La prevalencia de la xerostomía en la población mayor de 65 años. *Odontostomatología* 2000;3:3-9.
- Pajukoski H, Meurman JH, Halonen P, Sulkava R. Prevalence of subjective dry mouth and burning mouth in hospitalized elderly patients and outpatients in relation to saliva, medication, and systemic diseases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001;92:641-9.
- Parvinen T, Larmas M. Age dependency of stimulated salivary flow rate, pH, and lactobacillus and yeast concentrations. *J Dent Res* 1982;61:1052-5.
- Pujol T, Coma M, Pujol M, Postigo P. Prevalencia de xerostomía en la población general. *Aten Primaria* 1998;21:225-8.
- Hattis D, Banati P, Goble R. Distribution of individual susceptibility among humans for toxic effects. How much protection does the traditional tenfold factor provide for what fraction of which kinds of chemical and effects?. *Ann NY Acad Sci* 1999;895:286-316.
- Primohamed M, Park BK. Genetic susceptibility to adverse drug reactions. *Trends Pharmacol Sci* 2001;22:298-305.
- Farreras P, Rozman C, eds. *Medicina Interna*. Madrid: Mosby-Doyma Libros; 1996. p. 1597-99.
- Pinel JPI, ed. *Biopsicología*. Madrid: Prentice Hall; 2001. p. 560-72.
- Tabak LA. A Revolution in Biomedical Assessment: The Development of Salivary Diagnostics. *J Dent Educ* 2001;65:1335-9.
- Yao JK, Moss HB, Kirillova GP. Determination of Salivary Cortisol by Nonisotopic Immunoassay. *Clinical Biochemistry* 1998;31:187-90.
- Mirasoli M, Deo SK, Lewis JC, Roda A, Daunert S. Bioluminescence immunoassay for cortisol using recombinant aequorin as a label. *Anal Biochem* 2002;306:204-11.
- Lamey PJ, Lamb AB. The usefulness of the HAD scale in assessing anxiety and depression in patients with burning mouth syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1989;67:390-2.
- Paterson AJ, Lamb AB, Clifford TJ, Lamey PJ. Burning mouth syndrome: the relationship between the HAD scale and parafunctional habits. *J Oral Pathol Med* 1995;24:289-92.
- Tse WS, Bond AJ. Relationship between baseline cortisol, social functioning and depression: a mediation analysis. *Psychiatry Res* 2004;126:197-201.
- Weibel L. Methodological guidelines for the use of salivary cortisol as biological marker of stress. *Presse Med* 2003;32:845-51.
- Koray M, Dulger O, Ak G, et al. The evaluation of anxiety and salivary cortisol levels in patients with oral lichen planus. *Oral Dis* 2003;9: 298-301.
- Rodstrom PO, Jontell M, Hakeberg M, Berggren U, Lindstedt G. Erosive oral lichen planus and salivary cortisol. *J Oral Pathol Med* 2001;30: 257-63.
- McCartan BE, Lamey PJ, Wallace AM. Salivary cortisol and anxiety in recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol Med* 1996;25:357-9.
- Johnson EO, Vlachoyiannopoulos PG, Skopouli FN, Tzioufas AG, Moutsopoulos HM. Hypofunction of the stress axis in Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 1998;25:1508-14.