



ORIGINAL

Perfil ingestivo salino y presión arterial en la fibrosis quística

S.H. Campuzano Martín*, J.J. Díaz Martín, C. Perillán Méndez, J. Argüelles Luis, M. Vijande Vázquez y S. Málaga Guerrero

Departamento de Pediatría, Hospital Universitario Central de Asturias, Asturias, España

Recibido el 6 de noviembre de 2008; aceptado el 19 de enero de 2009

Disponible en Internet el 18 de abril de 2009

PALABRAS CLAVE

Sensibilidad a la sal;
Presión arterial;
Fibrosis quística

Resumen

Introducción: La hipertensión arterial no se ha considerado un problema en el seguimiento de los pacientes con fibrosis quística (FQ). Las pérdidas de sodio en estos pacientes condicionan deshidrataciones hiponatrémicas que pueden repercutir en su sensibilidad gustativa a la sal.

Objetivo: Estudiar los valores de presión arterial (PA) y analizar el perfil ingestivo salino y su relación con la PA en un grupo de pacientes con FQ.

Pacientes y métodos: Estudio transversal analítico con un grupo control: grupo de estudio de 20 sujetos de 4 a 30 años con diagnóstico de FQ y grupo control de 73 sujetos sanos. Realización de examen físico, medición de PA y test específicos para determinar el perfil ingestivo salino.

Resultados: Los valores de PA sistólica (PAS) y de PA diastólica (PAD) fueron significativamente menores en el grupo de pacientes con FQ (PAS de $99,63 \pm 9,11$ mmHg frente a $111,94 \pm 10,71$ mmHg, $p = 0,001$; PAD de $57,84 \pm 7,40$ mmHg frente a $70,05 \pm 8,11$ mmHg, $p = 0,001$). Al ajustar estos valores por edad, sexo, peso y talla, las diferencias no mantuvieron significación estadística. Los valores del estudio del perfil ingestivo salino no presentaron diferencias significativas entre ambos grupos. Mientras que el grupo control presentó una correlación negativa entre la PAS y la sensibilidad gustativa a la sal (coeficiente de correlación de Pearson [r] de $-0,341$; $p = 0,003$), en el grupo de pacientes con FQ esta relación no se confirmó (r de $-0,115$; $p = 0,6$).

Conclusiones: Los valores de PA y los valores de estudio del perfil ingestivo salino de los pacientes con FQ son equivalentes a los valores de la población normal cuando se ajustan sus diferencias por los posibles factores de confusión. No hay correlación entre los valores de PA y la sensibilidad gustativa a la sal en los pacientes con FQ.

© 2008 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: samuelcampuzano@yahoo.com (S.H. Campuzano Martín).

KEYWORDS

Salt sensitivity;
Blood pressure;
Cystic fibrosis

Salt intake profile and blood pressure in cystic fibrosis**Abstract**

Background: High blood pressure (BP) is not considered a problem in patients with cystic fibrosis (CF). The loss of sodium in these patients may affect their sensitivity to the taste of salt.

Objectives: To study the BP in a group of patients with CF and to analyse their salt intake profile and the relationship with their BP levels.

Patients and methods: Cross-sectional analytical study with control group. Index group: 20 subjects, 4–30 years old with diagnosis of CF. Control group: 73 healthy subjects. Physical examination, BP measurement and specific tests to determine the salt ingestion profile.

Results: Systolic BP (SBP) and diastolic BP (DBP) values were lower in the CF group. SBP: 99.63 ± 9.11 mmHg vs. 111.94 ± 10.71 mmHg, $P = 0.001$. DBP: 57.84 ± 7.40 mmHg vs. 70.05 ± 8.11 mmHg, $P = 0.001$. When these values were adjusted for age, sex, weight and height of the participants, differences did not remain statistically significant. Values of the salt intake profile did not differ significantly between the two groups. While the control group showed a significant negative correlation between SBP and salt taste sensitivity ($r = -0.341$, $P = 0.003$), this correlation was not confirmed in CF patients ($r = -0.115$, $P = 0.6$).

Conclusions: BP values and the salt intake profile values in CF patients are equivalent to the normal population values when their differences are adjusted to the potential confounding factors. There is no correlation between BP levels and salt taste sensitivity in patients with CF.

© 2008 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La fibrosis quística (FQ) de páncreas o mucoviscidosis es la enfermedad hereditaria mortal más frecuente de la raza blanca. Afecta aproximadamente a uno de cada 2.500 recién nacidos vivos¹. Se trata de un trastorno autosómico recesivo, multisistémico, causado por una mutación del gen que codifica una proteína denominada regulador transmembrana de la FQ (CFTR), localizado en el brazo largo del cromosoma 7 en la posición 7q31².

Hay más de 1.000 mutaciones distintas que pueden producir FQ, aunque alrededor del 80% de los casos se deben a la mutación denominada $\Delta F508$, consistente en la delección de 3 nucleótidos que suponen la desaparición del aminoácido fenilalanina en la posición 508 del CFTR. Entre otras alteraciones, condiciona una eliminación excesiva de cloruro de sodio (NaCl) por el sudor; esta alteración es clave para el diagnóstico de la enfermedad³. La producción de secreciones anormalmente espesas es causante del desarrollo de la afectación respiratoria y digestiva, claves en el pronóstico de estos pacientes.

La FQ en sus manifestaciones clínicas comprende prácticamente todos los órganos y los sistemas del organismo, si bien afecta fundamentalmente al aparato respiratorio. Generalmente se ha aceptado que el riñón no es un órgano afectado en la FQ⁴. A pesar de esto, se ha comprobado que la proteína CFTR se expresa abundantemente en el epitelio renal⁵. Se ha detectado en el túbulo proximal, el asa de Henle, el túbulo distal y colectores.

La hipertensión arterial (HTA) no se ha considerado un problema importante en los pacientes con FQ. Es más, estudios clásicos indican valores de presión arterial (PA) más bajos que los observados en grupos controles de la

misma edad y sexo, probablemente relacionado con las excesivas pérdidas de sodio (Na), aunque cabe la posibilidad de que el gen causante de la FQ confiera cierta protección frente a la HTA en el estado homocigoto y heterocigoto⁶.

Por otra parte, estudios recientes demuestran que las alteraciones en el metabolismo hidrosalino presentadas en épocas precoces de la vida, tanto intraútero como posneonatal, condicionan cambios permanentes en la apetencia salina y en la sensibilidad gustativa a la sal⁷. Este hecho parece indicar la existencia de un cierto grado de condicionamiento del comportamiento ingestivo de Na por acontecimientos tempranos relacionados con alteraciones del equilibrio hidrosalino maternoinfantil^{8–11}.

Estudios en lactantes¹² muestran resultados concordantes, evidenciados a través de las reacciones faciales de los niños ante nutrientes con diferentes concentraciones de sal. Aunque otros estudios inciden sobre la importancia del estatus hidrosalino maternofetal (historia de vómitos y de diarrea) en la determinación de la preferencia salina en niños y adolescentes¹³, otros autores no han confirmado completamente estos hallazgos, y no encuentran cambios en la preferencia salina en niños tratados con furosemida durante la etapa neonatal¹⁴, aunque sí encuentran diferencias en su excreción fraccionada de Na.

La literatura médica^{8–16} parece indicar la existencia de algún grado de determinación de la evolución y del desarrollo de los mecanismos integradores centrales (o periféricos sensitivos) de la ingesta salina por la historia hidromineral temprana (en animales y humanos). Sin embargo, hay escasa información acerca del papel del condicionamiento genético sobre la capacidad gustativa salina¹⁷.

Los pacientes con FQ al presentar una eliminación de Na excesiva, son especialmente propensos a presentar episodios de deshidratación y golpes de calor, incluso desde épocas muy tempranas de la vida.

Las excesivas pérdidas de Na producidas en pacientes con FQ condicionan con frecuencia deshidrataciones hiponatémicas en edades precoces y pueden llegar a repercutir en su sensibilidad gustativa a la sal.

Dado que el mecanismo fisiopatológico que produce la FQ radica en una alteración del transporte transmembrana del cloro (Cl), lo que condiciona una excesiva pérdida de NaCl por las secreciones glandulares, cabe la posibilidad de sospechar que los pacientes con esta enfermedad presentarán cambios en su apetencia salina y en la sensibilidad gustativa a la sal. Un aumento de la avidez por la sal puede condicionar un aumento del consumo de sal del individuo.

Por todo lo anteriormente expuesto, se plantea como objetivo de este trabajo el estudio de los valores de PA en un grupo de pacientes con FQ, así como el análisis del perfil ingestivo salino en estos enfermos y su relación respecto a los valores de PA que presentan.

Pacientes y métodos

El grupo de estudio estuvo conformado por 20 pacientes con FQ (9 varones) de edades comprendidas entre los 4 y los 30 años, controlados en la Unidad de FQ del Hospital Universitario Central de Asturias. Se examinó a los pacientes en 2 momentos diferentes separados por 20 meses. Para su inclusión se obtuvo la autorización personal o paterna, previa explicación detallada del protocolo a los pacientes y sus familias. Los criterios de exclusión fueron presencia de enfermedad aguda o agravamiento de su estado habitual en el momento del estudio.

El grupo control incluyó a 73 adolescentes sanos (43 varones) de edades comprendidas entre los 13 y los 21 años de edad seleccionados aleatorizadamente entre una muestra de 100 individuos que completaron la fase longitudinal del estudio RICARDIN¹⁸ (estudio multicéntrico llevado a cabo en 14 lugares de España entre 14.000 niños) que permitió conocer la prevalencia de los diferentes factores de riesgo cardiovasculares en la infancia y la elaboración de las tablas de referencia de PA.

Se determinaron peso (kg), talla (cm), índice de masa corporal (IMC): peso [kg]/talla² [m²], perímetro braquial (cm) y pliegue tricúspital (mm). Se midió en ambos grupos la PA sistólica (PAS) y la PA diastólica (PAD) mediante esfigmomanómetro de mercurio Erkameter[®], según el protocolo del estudio RICARDIN¹⁸, que exige certificación previa de los investigadores para la determinación de la PA. Antes de la determinación, el paciente guardó reposo durante 5 min. Se realizaron 2 mediciones de PA separadas por un mínimo de 5 min con el sujeto sentado y con el antebrazo apoyado sobre la mesa. El valor final de la PA asignado a cada sujeto resultó de la media aritmética de las 2 mediciones.

Los pacientes del grupo con FQ realizaron una nueva determinación de los valores somatométricos y de PA pasados 20 meses. A efectos de la realización del análisis estadístico, se obtuvo la media aritmética de los valores

obtenidos en las 2 determinaciones separadas por el intervalo de 20 meses.

Se realizaron test específicos del perfil ingestivo salino mediante la realización de pruebas específicas para valorar las capacidades gustativas y sensoriales del sujeto. Se realizó a través de la identificación en cada individuo de 4 cualidades en la sensación gustativa, que se valoraron de manera cuantitativa:

- Sensibilidad: capacidad para detectar la presencia de sal (se determina el umbral de sensibilidad gustativa a la sal)
- Consistencia: capacidad para discriminar y ordenar distintas concentraciones salinas
- Preferencia: elección de la concentración salina más placentera
- Tolerancia: determinación de la concentración salina que limita el umbral de rechazo

El Departamento de Biología Funcional de la Facultad de Medicina de la Universidad de Oviedo diseñó estas pruebas que se describieron con minuciosidad en trabajos anteriores⁷.

El Comité Ético de Investigación Clínica Regional autorizó el estudio.

En cuanto al análisis estadístico, los datos se procesaron mediante el programa SPSS 11.0 para ordenador. Se aplicaron técnicas estadísticas básicas del análisis descriptivo para el análisis preliminar de los resultados. Para establecer diferencias entre los grupos se compararon las diferentes variables analizadas con los estadísticos apropiados (variables cuantitativas: test de la t de Student y pruebas no paramétricas en el caso de vulneración de los supuestos de normalidad de la variable; variables categóricas: pruebas de χ^2).

Se emplearon técnicas de ajuste multivariante para controlar la posible confusión que pudieran producir las potenciales diferencias entre grupos en distintas covariables. Los valores de $p < 0,05$ se consideraron estadísticamente significativos.

Resultados

Los pacientes con FQ presentaron valores somatométricos significativamente más bajos que los pacientes del grupo control (tabla 1), tanto para peso y talla como para determinaciones de adiposidad. A pesar de observar valores menores de IMC, las diferencias no alcanzaron significación estadística.

Los pacientes con FQ presentaron valores de PAS y de PAD significativamente más bajos que los pacientes del grupo control (tabla 1). Se realizó un ajuste multivariante, incluidos edad, sexo, talla y peso. Tras este ajuste, las diferencias de PAS y PAD no mantuvieron significación estadística.

Los valores de sensibilidad y de preferencia gustativa a la sal no revelaron diferencias significativas entre ambos grupos. Sin embargo, los valores de consistencia y de tolerancia gustativa a la sal fueron significativamente mayores en el grupo con FQ; cuando estos valores se ajustaron por edad, sexo, peso y talla no mantuvieron esta significación estadística (tabla 2).

Tabla 1 Resultados y comparación de los valores somatométricos y de presión arterial en los 2 grupos de estudio

	Sujetos con fibrosis quística	Grupo control	p
Edad (años)	18,54 ± 8,38	16,13 ± 2,49	0,21
Peso (kg)	50,17 ± 12,98	58,97 ± 11,83	0,01
Talla (cm)	156,45 ± 15,65	167,61 ± 10,81	0,01
IMC (kg/m ²)	20,04 ± 2,26	20,82 ± 2,74	0,25
Perímetro braquial (cm)	24,02 ± 3,51	26,08 ± 3,19	0,01
Pliegue tricípital (mm)	9,67 ± 4,84	13,47 ± 6,07	0,01
PAS (mmHg)	99,63 ± 9,11	111,94 ± 10,71	0,01
PAD (mmHg)	57,84 ± 7,40	70,05 ± 8,11	0,01

IMC: índice de masa corporal; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

Tabla 2 Resultados y comparación de las pruebas ingestivas salinas en los 2 grupos de estudio

	Sujetos con fibrosis quística	Grupo control	p
Sensibilidad (mmol/l)	5,23 ± 5,61	4,51 ± 4,70	0,92
Consistencia (puntos)	3,42 ± 3,76	1,72 ± 2,15	0,04
Preferencia (mmol/l)	190,79 ± 34,57	192,61 ± 37,17	0,89
Tolerancia (mmol/l)	263,89 ± 47,91	233,57 ± 58,18	0,04

Mientras que en el grupo control se observó una correlación negativa estadísticamente significativa entre la PAS y la sensibilidad gustativa a la sal, en el grupo de pacientes con FQ esta relación no se pudo confirmar (tabla 3). No se demostró relación entre la sensibilidad gustativa a la sal y la PAD en ninguno de los 2 grupos (tabla 3).

No se demostró correlación alguna entre los valores de PAS y PAD con el resto de las pruebas de estudio de perfil ingestivo salino (consistencia, preferencia y tolerancia) en ninguno de los 2 grupos de estudio.

Discusión

La HTA no se ha considerado un problema importante en los pacientes con FQ. Es más, estudios clásicos indican valores de PA más bajos que los observados en grupos control de la misma edad y sexo, probablemente relacionado con las excesivas pérdidas de Na que presentan los pacientes, por lo que cabe la posibilidad de que el gen causante de la FQ confiera cierta protección frente a la HTA en el estado homocigoto y heterocigoto⁶.

Las PAS y PAD en este estudio fueron significativamente menores en el grupo con FQ, lo que puede confirmar una cierta protección en los pacientes con FQ frente a la HTA, como ya se había postulado en estudios previos^{6,19}. Sin embargo, cuando estos valores se ajustaron según posibles factores de confusión de los participantes (edad, sexo, peso y talla), las diferencias no mantuvieron significación estadística.

No obstante, parece probable que el número de pacientes con FQ hipertensos aumente en los próximos años en relación con diferentes factores favorecedores, como el aumento de la esperanza de vida, los múltiples tratamientos que reciben estos pacientes (algunos de ellos nefrotóxicos),

Tabla 3 Correlación entre la presión arterial sistólica y la presión arterial diastólica y la sensibilidad gustativa a la sal en los 2 grupos de estudio

	Sensibilidad	
	Grupo control	Sujetos con fibrosis quística
PAS	-0,341*	-0,115
PAD	-0,085	-0,063

PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

*p = 0,01.

la presencia de diabetes concomitante en esta enfermedad, neuropatías o el aumento de la práctica de trasplantes¹⁹.

Por otra parte, estudios recientes⁷ demuestran que alteraciones en el metabolismo hidrosalino presentadas en épocas precoces de la vida, tanto intraútero como posneonatal, condicionan cambios permanentes en la apetencia salina y en la sensibilidad gustativa a la sal.

Diversos trabajos experimentales han intentado demostrar la importancia de las experiencias perinatales del feto sobre el desarrollo posterior de diferentes variables fisiológicas homeostáticas; entre éstas las capacidades gustativas para la sal que se desarrollan en etapas muy tempranas de la vida. Myers et al¹⁵ estudiaron el comportamiento de la PA, la excreción urinaria de Na y la sensibilidad gustativa a la sal en distintas cepas de ratas Sprague-Dawley expuestas prenatalmente a 2 tipos de dieta: rica en sal o normal. La exposición prenatal a una dieta salina no produjo alteraciones en la PA ni en la excreción urinaria de Na en ambos grupos de ratas. Sin embargo, en las ratas Munich-Wistar, la

dieta salina administrada prenatalmente produjo una reducción en la preferencia salina determinada a los 3 meses.

Por otra parte, hay estudios clínicos y experimentales que demuestran que la aparición de episodios que cursan con depleción hidrosalina importante en etapas precoces de la vida del individuo condiciona una mayor apetencia de éste por la sal en etapas posteriores de su vida⁸⁻¹¹. En estos estudios realizados en ratas con pocos días de vida, se producía una depleción hidrosalina mediante diversos métodos, tras los que se comprobaba que presentaban una mayor predilección por la sal en su dieta.

Dado que el mecanismo fisiopatológico que produce la FQ radica en una alteración del transporte transmembrana del Cl, lo que condiciona una excesiva pérdida de NaCl por las secreciones glandulares, en este estudio se planteó la posibilidad de que los pacientes con esta enfermedad presentaran cambios en su apetencia salina y en la sensibilidad gustativa a la sal.

En muchos casos, la presencia de una deshidratación hiponatrémica a edad temprana es la forma de presentación y lo que hace sospechar la existencia de una FQ en estos pacientes. Hay que tener en cuenta este hecho en el diagnóstico diferencial ante un cuadro de estas características²⁰.

En la literatura médica hay 2 estudios previos sobre el perfil ingestivo salino en la FQ. En 1975, Hertz et al²¹ estudiaron la sensibilidad gustativa y olfativa al NaCl en niños con FQ y encontraron parámetros dentro de la normalidad, en contraposición con los resultados que obtuvieron Henkin y Powell²², que comprobaron que los niños con FQ presentaban una hipersensibilidad a los estímulos olfatorios y gustativos, y achacaron estos resultados a la concentración relativamente alta de Na en la saliva de los niños con FQ. Si los efectos contaminantes de la saliva se eliminaban, los niños con FQ tenían una sensibilidad gustativa idéntica a la de los demás.

En esta muestra, los valores de estudio del perfil ingestivo salino (sobre todo los test de consistencia y de tolerancia a la sal) de los pacientes con FQ fueron superiores respecto al grupo control, lo que podría confirmar una mayor apetencia por la sal en este grupo de enfermos. Sin embargo, estos datos son equivalentes al resto de la población al ajustar sus diferencias por los posibles factores de confusión. No se sabe si al aumentar el tamaño de la muestra podrían llegar a confirmarse estas diferencias.

Por otra parte, los resultados han puesto de manifiesto la existencia de una correlación negativa entre la sensibilidad gustativa a la sal y la PAS en el grupo control. Los sujetos que mostraron un umbral de sensibilidad más alto (menor sensibilidad gustativa salina) presentaron los valores de PAS más bajos, lo que permite hipotetizar la existencia de mecanismos subyacentes que conecten ambas situaciones, sin que fundadamente pueda emitirse una explicación razonable a partir de los hallazgos de este estudio y de los conocimientos actuales.

En este sentido, Zumkley et al²³ hallaron que los sujetos hipotensos mostraban una mayor sensibilidad gustativa salina que los individuos normotensos e hipertensos. Igualmente, con una metodología similar a la de este estudio se ha podido confirmar que las cifras de PAS de sujetos adultos sanos eran significativamente más altas en

pacientes con umbral gustativo salino más elevado²⁴. También este comportamiento ha podido demostrarse en adultos hipertensos²⁵.

Esta asociación no se ha repetido en los pacientes con FQ, donde no se demostró correlación alguna entre los valores de PA y la sensibilidad gustativa a la sal, ni en el resto de las pruebas de estudio de perfil ingestivo salino (consistencia, preferencia y tolerancia) en los 2 grupos de estudio.

Como conclusión, cabe comentar que los valores de PA en los pacientes con FQ son equivalentes a los de la población normal cuando se ajustan sus diferencias por los posibles factores de confusión sin que la HTA sea en la actualidad un problema importante para estos enfermos. No se sabe si en el futuro, debido al aumento en la esperanza de vida y a la aparición de otras complicaciones, pueda llegar a convertirse en un motivo de preocupación para estos enfermos. Por otra parte, aunque no se hayan encontrado diferencias significativas en los valores de estudio del perfil ingestivo salino de los pacientes con FQ respecto al resto de la población, estos datos indican la posibilidad de que estos enfermos puedan presentar una mayor apetencia salina y una posible correlación con sus valores de PA, hechos que se podrían aclarar mediante la realización de estudios que cuenten con una mayor muestra de pacientes con FQ.

Financiación

Fundación "Ernesto Sánchez Villares" año 2002 e Instituto de Salud Carlos III (referencia FIS 03/0535).

Bibliografía

1. Iolo JM. Doull: Recent advances in cystic fibrosis. Arch Dis Child. 2001;85:62-6.
2. Morales MM, Carroll TP, Morita T, et al. Both wild type and a functional isoform of CFTR are expressed in kidney. Am J Physiol. 1996;270:F1038-48.
3. Stern RC. The diagnosis of cystic fibrosis. N Eng J Med. 1997;336:487-91.
4. Stephens SE, Ridgen SP. Cystic fibrosis and renal disease. Paediatr Resp Rev. 2002;3:135-8.
5. Morales MM, Falkenstein D, Gil-Lopes A. The cystic fibrosis transmembrane regulator in the kidney. An Acad Bras Ci. 2000;72:399-406.
6. Lieberman J, Rodbard S. Low blood pressure in young adults with cystic fibrosis: An effect of chronic salt loss in sweat? Ann Intern Med. 1975;82:806-8.
7. Vijande M, Málaga S, Argüelles J, Perillán C, Díaz JJ, Málaga I. Alteraciones de la sensibilidad gustativa a la sal en hijos de hipertensos esenciales. Hipertensión. 2005;22:311-7.
8. Contreras RJ, Kosten T. Prenatal and early postnatal sodium chloride intake modifies the solution preferences of adult rats. J Nutr. 1983;113:1051-62.
9. Nicolaidis S, Galaverna O, Metzler CH. Extracellular dehydration during pregnancy increases salt appetite of offspring. Am J Physiol. 1990;258:R281-3.
10. Galaverna O, Nicolaidis S, Yao SZ, Sakai RR, Epstein AN. Endocrine consequences of prenatal sodium depletion prepare rats for high needfree NaCl intake in adulthood. Am J Physiol. 1995;269:R578-83.
11. Leshem M, Maroun M, Del Canho S. Sodium depletion and maternal separation in the suckling rat increase its salt intake when adult. Physiol Behav. 1996;59:199-204.

12. Crystal SR, Bernstein IL. Infant salt preference and mother's morning sickness. *Appetite*. 1998;30:297-307.
13. Leshem M. Salt preference in adolescence is predicted by common prenatal and infantile mineralofluid loss. *Physiol Behav*. 1998;63:699-704.
14. Leshem M, Maroun M, Weintraub Z. Neonatal diuretic therapy may not alter children's preference for salt taste. *Appetite*. 1998;30:53-64.
15. Myers JB, Smidt VJ, Doig S, Di Nicolantonio R, Morgan TO. Blood pressure, salt taste and sodium excretion in rats exposed prenatally to high salt diet. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1985;12:217-20.
16. Mattes RD. Salt taste and hypertension: A critical review of the literature. *J Chronic Dis*. 1984;37:195-208.
17. Prutkin J, Duffy VB, Etter L, Fast K, Gardner E, Lucchina LA, et al. Genetic variation and interferences about perceived taste intensity in mice and men. *Physiology & Behavior*. 2000;69:161-73.
18. Grupo Cooperativo Español para el estudio de los factores de riesgo cardiovasculares en la infancia y adolescencia: factores de riesgo cardiovasculares en la infancia y adolescencia en España. Estudio RICARDIN I. Objetivos, diseño y resultados del estudio piloto. *An Esp Pediatr*. 1995;43:5-10.
19. Díaz Martín JJ. Enfermedad renal en la FQP. ¿Riesgo de hipertensión? XIV Curso Internacional de Avances en Nefrología Pediátrica. Oviedo, Mayo 2003.
20. Ballester Y, Hernandez MI, Rojo P, Manzanares J, Nebreda V, Carbajosa H, et al. Hyponatremic dehydration as a presentation of cystic fibrosis. *Pediatr Emerg Care*. 2006;22:725-7.
21. Hertz J, Cain WS, Bartoshuk LM, Dolan Jr TF. Olfactory and taste sensitivity in children with cystic fibrosis. *Physiol Behav*. 1975;14:89-94.
22. Henkin RI, Powell GF. Increased sensitivity of taste and smell in cystic fibrosis. *Science*. 1962;138:1107-8.
23. Zumkley H, Vetter H, Mandelkow T, Spieker C. Taste sensitivity for sodium chloride in hypotensive, normotensive and hypertensive subjects. *Nephron*. 1987;47(Suppl 1):132-4.
24. Rabin M, Antonello I.C.F, Carvalho E.M, Vilhordo D, de los Santos C.A, D'Avila D. Salt taste sensitivity and blood pressure in normotensive individuals. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2003; World Congress of Nephrology, Berlin, Germany, 8-12 June 2003:40th.
25. Viskoper W, Lugassy G. Elevated taste threshold for salt in hypertensive subjects. *Kidney Int*. 1979;15:582.