

Tratamiento de la hipertensión arterial en niños basado en la fisiopatología y en la determinación de la renina plasmática directa

Judy Andrea Castañeda-Aguilar¹
Samuel Zaltzman-Girshevich²
Chiharu Murata³
Jorge Espino-Vela⁴

¹ Nefróloga Pediatra.
² Jefe del Departamento de Nefrología Pediátrica.
³ Departamento de Metodología de Investigación.
⁴ Unidad de Publicaciones Médicas.
Instituto Nacional de Pediatría, México D.F.

RESUMEN

Antecedentes: la efectividad de las aproximaciones diagnóstica y terapéutica de la hipertensión arterial guiada por la prueba de renina sérica ha sido demostrada en la literatura en adultos; sin embargo, en la población pediátrica sólo se dispone de un estudio retrospectivo que sugiere el beneficio del uso de su algoritmo en niños con hipertensión arterial.

Objetivos: comparar el tiempo necesario para lograr el control de la hipertensión arterial en niños, entre el grupo de pacientes en los que concuerda el diagnóstico clínico con los niveles de renina plasmática directa y el grupo de pacientes en los cuales no hay concordancia, e identificar la combinación de variables clínicas que optimicen el diagnóstico diferencial para los tipos de hipertensión arterial por medio de la construcción del modelo discriminante.

Materiales y métodos: estudio de cohorte comparativo (observacional, prospectivo y longitudinal) en niños con hipertensión arterial en el Instituto Nacional de Pediatría. Se evaluó la concordancia entre el diagnóstico clínico del tipo de hipertensión arterial con el resultado de renina plasmática y se comparó el tiempo necesario para controlar la hipertensión arterial entre dos grupos de pacientes con diagnóstico "Concordante" y "No concordante". Se construyó el modelo discriminante para identificar la combinación de variables clínicas que optimicen el diagnóstico diferencial para los tipos de hipertensión arterial.

Resultados: hubo 34 pacientes en el grupo "Concordante" y 4 en el grupo "No concordante". La mediana de tiempo transcurrido para normalizar la tensión arterial en el grupo "Concordante" fue de 3 días (IC 95%: 2-7) y en el grupo "No concordante" de 12.5 días (IC 95%: 4.5-28). Esta diferencia fue marginalmente significativa (*Log-rank*: $p = 0.064$). Se obtuvo un modelo que discrimina en 100% de los casos el tipo de hipertensión arterial por medio de las variables de diagnóstico clínico de la historia clínica y el examen físico.

Conclusiones: se sugieren el beneficio y seguridad del tratamiento en niños utilizando el algoritmo para la hipertensión arterial guiado por la prueba de renina sérica, con reducción del tiempo de control de la hipertensión.

Palabras clave: hipertensión arterial, niños, algoritmo de tratamiento hipertensión arterial guiado por la prueba de renina (RGTH), prueba de renina sérica.

Recibido: noviembre, 2013

Aceptado: abril, 2014

Correspondencia

Dra. Judy Andrea Castañeda Aguilar
Instituto Nacional de Pediatría
Insurgentes Sur 3700-C
Col. Insurgentes Cuicuilco
04530 México D.F.
Tel: 10 84 09 00 Ext. 1257
judinic@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Castañeda-Aguilar JA, Zaltzman-Girshevich S, Murata C, Espino-Vela J. Tratamiento de la hipertensión arterial en niños basado en la fisiopatología y en la determinación de la renina plasmática directa. Acta Pediátr Mex 2014;35:190-201.

Treatment of arterial hypertension in children, based on its pathophysiology and on the determination of direct renin in plasma

ABSTRACT

Background: The effectiveness of the treatment of arterial hypertension based on the level of renin (Renin-Guided Treatment of Hypertension, RGTH), has been demonstrated in adults. In the pediatric population there is only one retrospective study that suggests the benefit of using this algorithm in children with hypertension.

Objectives: To compare the time needed to control arterial hypertension in two groups of children. One group consisting of patients in which there is a relationship between the clinical diagnosis and plasma renin levels, and the other group without this condition. Also to identify the combination of clinical variables that optimize differential diagnosis of arterial hypertension through a differential model.

Material and methods: A comparative cohort study (observational, prospective and longitudinal) of hypertensive children studied at Instituto Nacional de Pediatría was done. We evaluated the concordance between the clinical diagnosis of the type of hypertension and the results of plasma renin levels. We recorded and compared the time required to normalize blood pressure in two groups of patients: the group of patients with a relationship between the clinical diagnosis and direct renin levels, and another group of patients without this relationship. A selective model was constructed to identify the combination of clinical variables that optimize differential diagnoses for diverse types of hypertension.

Results: There were 34 patients in the group with a relationship between the clinical diagnosis and the renin levels, and 4 in the group without this relation. The median time median to normalize arterial blood pressure in the first group was 3 days (95% CI 2-7) and for the other group was 12.5 days (95% CI 4.5-28). This difference was marginally significant (Log-rank: p=0.064). We obtained a model that discriminates 100% of the time between the 2 types of hypertension through clinical diagnostic variables (medical history and physical examination).

Conclusions: This study suggests the benefit and safety of treatment for hypertensive children using the RGTH algorithm, resulting in a control of hypertension in a shorter period of time.

Key words: Hypertension, children, Renin-Guided Treatment of Hypertension algorithm (RGTH), renin serum test.

La tensión arterial (TA) mide la fuerza que ejerce la sangre por unidad de superficie de la pared de un vaso; se mide en milímetros de mercurio (mmHg). La TA está determinada por el gasto cardíaco, que a su vez está dado por la frecuencia cardiaca y por el volumen de expulsión, las resistencias vasculares sistémicas, la capacitancia y elasticidad del sistema arterial, el volumen circulante total y la viscosidad de la sangre. En el control de la TA interviene a largo plazo la homeostasis del volumen del líquido en el organismo realizado principalmente por el sistema renina–angiotensina–aldosterona.^{1,2} La hipertensión arterial (HTA) en niños se define como TA sistólica o diastólica mayores al centil 95 para la edad, género y talla, registradas en tres o más oportunidades separadas. Se clasifica según su severidad en: estado 1: TA entre los centiles 95 y 99 más 5 mmHg y estado 2: TA mayor al centil 99 más 5 mmHg.³⁻⁵ En niños se estima una prevalencia alrededor de 5%; la HTA secundaria es el tipo más frecuente, especialmente en infantes de menor edad (85% versus 15% de HTA secundaria y primaria, respectivamente). En adolescentes se ha observado aumento de la HTA primaria de 11 a 30% y la prehipertensión de 5.4 a 17.5% debido al incremento de la obesidad infantil.⁵⁻⁷

La HTA en niños es una enfermedad de gran impacto si se tienen en cuenta los cambios secundarios por lesión en órgano blanco tales como: hipertrofia ventricular izquierda y engrosamiento de la pared de los vasos carotídeos, factores reconocidos de riesgo cardiovascular ya en adolescentes y en jóvenes con HTA; cambios con daño en la vasculatura retiniana, cambios cognitivos y lesión y progresión de enfermedad renal.⁸⁻¹¹

Según la etiología de la HTA en niños, en primer lugar se encuentran las enfermedades del parénquima renal, seguidas por la HTA renovascular. También son causa de HTA en niños los desórdenes endocrinológicos y las alteraciones

cardiovasculares, encontrándose en último lugar los trastornos del sistema nervioso central.^{5,12,13} Usualmente, para el tratamiento farmacológico de la HTA en niños, se prescriben medicamentos con los que el médico está familiarizado de acuerdo con su experiencia.^{14,15} Asimismo, en un intento por responder a las causas más frecuentes de la HTA en niños, los medicamentos de primera línea más utilizados por pediatras y nefrólogos pediatras son los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) (47%), los calcioantagonistas (37%) y los betabloqueadores (7.6%). Sin embargo, se estima que sólo se obtendrá el control de la HTA en 45 a 63% de los niños.¹⁶⁻¹⁸

En 2001 Laragh describió una estrategia racional para el tratamiento de la HTA basado en el estudio de los factores hormonales implicados en el control de la presión arterial, en él los sistemas de control de renina plasmática y sodio corporal total prevalecen en la determinación a largo plazo, de tal forma que se puede dividir a la HTA en dos grandes grupos fisiopatológicos:

- *Hipertensión por sodio-volumen:* el contenido de sodio corporal total determina la cantidad de agua en el cuerpo, de tal manera que en casos en los que fallan los mecanismos de excreción de exceso de sal y agua a nivel renal aumenta el volumen arterial y se produce hipertensión por volumen. En estos pacientes las concentraciones de renina plasmática son bajas.
- *Hipertensión por renina o vasoconstricción:* la hipertensión se debe a estados iniciales de disminución del volumen intravascular con liberación de renina ante dicho estímulo; esto genera, en respuesta, vasoconstricción y retención final de sodio y de agua; no obstante, estos mecanismos se perpetúan produciendo hipertensión.

En estos pacientes las concentraciones de renina plasmática son elevadas.

El tratamiento de los pacientes hipertensos se hace más fácil y el control es exitoso con monoterapia y si se administran diuréticos, natriuréticos o vasodilatadores; a pacientes con hipertensión mediada por renina o vasoconstricción se les administran medicamentos antirrenina como IECA, antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA-II) y betabloqueadores.¹⁹⁻²⁴

En la literatura médica se encuentra evidencia del beneficio del tratamiento de la HTA guiado por las concentraciones de renina plasmática en adultos. En estudios clínicos se informa mayor disminución de la tensión arterial con este enfoque fisiopatológico en comparación con el tratamiento convencional: 74 versus 59% ($p = 0.17$) en el estudio de Egan BM y sus colaboradores y 38 versus 29% ($p = 0.24$) en el estudio de Leotta G y sus colegas.^{25,26}

La experiencia en el tratamiento de la hipertensión arterial guiado por renina es limitada en niños. Hasta la fecha sólo se reportó un estudio de perspectiva histórica, observacional, retrospectivo, comparativo y longitudinal, con la dirección de causa a efecto,²⁷ realizado en el Servicio de Nefrología del Instituto Nacional de Pediatría en el año 2007,²⁸ en él se comparó el “Grupo en estudio”, cuyo tratamiento se basó en el modelo fisiopatológico de Laragh, con un “Grupo testigo” tratado en forma convencional apoyado en la historia clínica y en la experiencia del médico; en ese estudio se observó que en el Grupo en estudio fue menor el tiempo de tratamiento para lograr el control de la tensión arterial versus el Grupo testigo (44 versus 89 horas, diferencia estadísticamente significativa con la prueba de Log-rank: $p = 0.0008$). Por lo anterior, los autores de ese estudio sugirieron la necesidad de realizar otro con enfoque clínico, controlado, aleatorizado, a fin de obtener datos

más sólidos y mayor evidencia respecto a la eficacia y seguridad de este método de tratamiento de la HTA en niños.²⁸

El objetivo de este estudio fue comparar el tiempo de control de la hipertensión arterial en niños tratados con el algoritmo de tratamiento de la hipertensión arterial guiado por renina, entre el grupo con diagnóstico clínico concordante con el resultado del laboratorio sobre el tipo de hipertensión y el grupo con diagnóstico clínico discordante; así como identificar la combinación de variables clínicas que optimicen el diagnóstico diferencial para los tipos con HTA por medio de la construcción del modelo discriminante.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio comparativo, observacional, prospectivo y longitudinal, en pacientes de entre 1 mes y 18 años de edad, con hipertensión arterial, atendidos en el servicio de Nefrología pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría, entre agosto de 2012 y enero de 2013. Se incluyeron pacientes con hipertensión arterial procedentes de la consulta externa u hospitalizados en el Servicio de Nefrología pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría. Se excluyeron pacientes hipertensos de causas central o endocrinológica, cuya hipertensión es secundaria a diferentes mecanismos de control hormonal; se excluyeron también los menores de 1 mes de edad ya que en la literatura no hay estudios de concentraciones de renina de referencia.

Procedimiento

En todos los pacientes se hizo el diagnóstico clínico del tipo de hipertensión según su fisiopatología en HTA mediada por volumen o por vasoconstricción conforme a los datos de la historia clínica y los hallazgos del examen físico (edad, sexo, enfermedad de base, uso previo

de medicamentos, aumento o disminución de peso, volumen urinario y presión venosa central, edema, ascitis signos de insuficiencia cardiaca o choque, entre otros). Paralelamente, se determinaron concentraciones plasmáticas de renina y se inició el tratamiento acorde con el diagnóstico clínico. La determinación cuantitativa de renina directa en plasma se realizó por quimioluminiscencia mediante el ensayo LIASON®; el punto de corte fue 40 $\mu\text{IU}/\text{mL}$. El diagnóstico clínico del tipo de HTA y su clasificación basada en la concentración plasmática de renina directa se realizaron independientemente; posteriormente se compararon las dos diferentes maneras de determinar el tipo de HTA (por clínica y renina sérica) y se formaron dos grupos: grupo de pacientes "Concordante" y grupo de pacientes "No concordante" con registro del tiempo de control de la presión arterial en cada grupo (figuras 1 y 2).

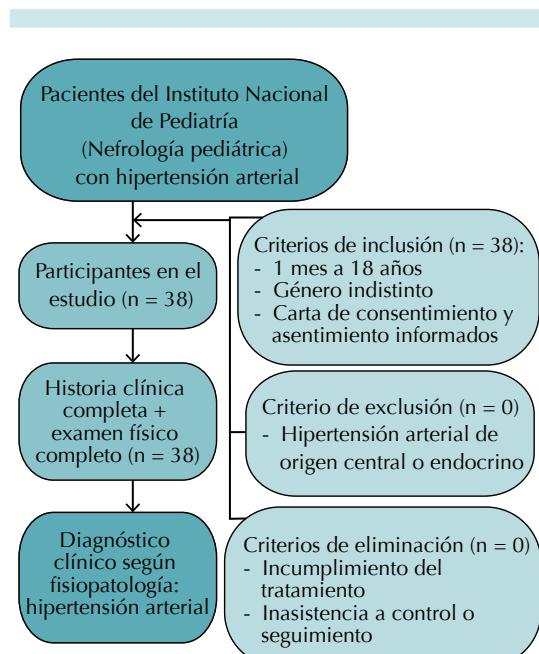


Figura 1. Procedimiento del estudio: inclusión de pacientes.

Tamaño de la muestra

Para calcular el tamaño de la muestra se utilizó el método de Freedman²⁹ con la siguiente fórmula:

$$n = \frac{2d}{2 - P_c - P_e}$$

donde,

$$d = (z_{1-\alpha/2} + z_\beta)^2 \left(\frac{1+\theta}{1-\theta} \right)^2$$

y

$$\theta = \frac{\log_e(P_e)}{\log_e(P_c)} = \frac{\lambda_e}{\lambda_c}$$

Con el estudio previamente realizado en el Servicio de Nefrología del INP²⁸ se obtuvieron:

$$\theta = 1.94$$

$$\lambda_e = 0.7$$

$$\lambda_c = 0.3$$

Al aplicar estos valores en la fórmula para obtener el n , el tamaño de muestra total es 154. En este estudio se informa el resultado preliminar con un tamaño de muestra de 38 casos ($n_{\text{Grupo "Concordante"}} = 34$ y $n_{\text{Grupo "No concordante"}} = 4$).

Análisis estadístico

La comparación del tiempo necesario para controlar la hipertensión arterial entre los dos grupos de pacientes: el de diagnóstico concordante y el de no concordante, se realizó mediante la curva de Kaplan-Meier y la prueba de Log-rank. La

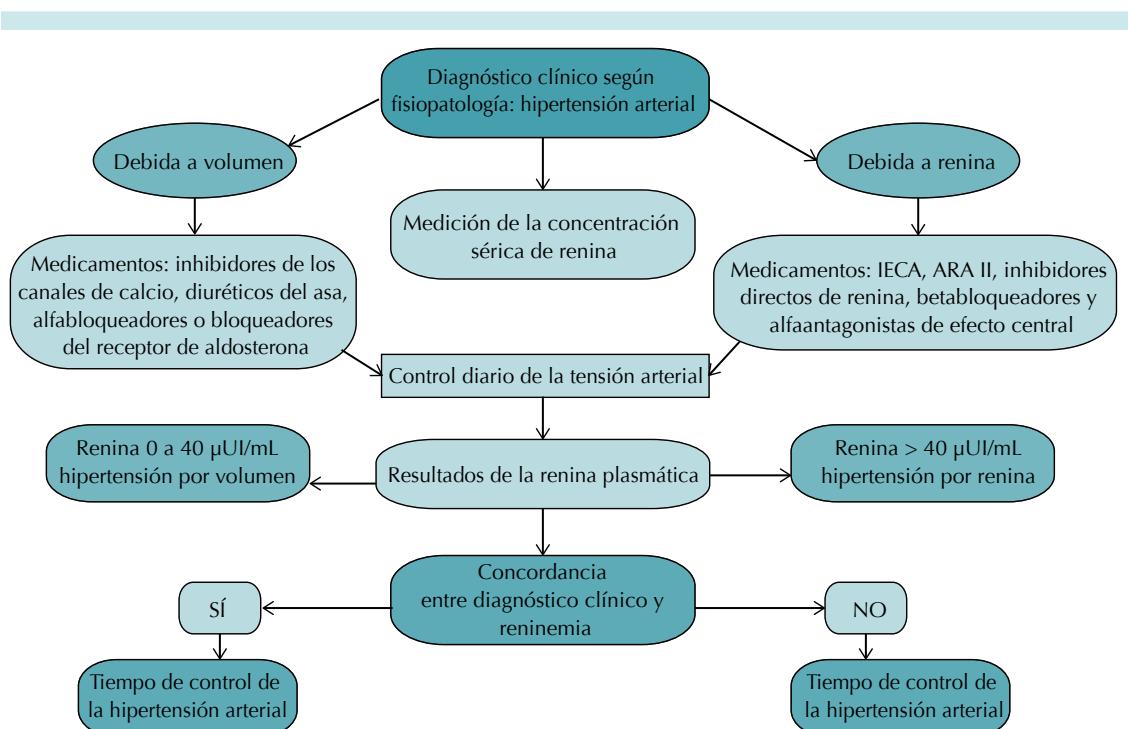


Figura 2. Procedimiento: tratamiento de la hipertensión arterial en niños basado en el diagnóstico clínico de hipertensión dependiente de volumen o de renina. IECA: inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina; ARA II: antagonista de los receptores de angiotensina II.

comparación de las variables clínicas y de examen físico fue realizada por medio de la prueba exacta de Fisher y de la prueba de suma de rangos de Wilcoxon de acuerdo con el tipo de variable. Para identificar la combinación de variables clínicas que optimicen el diagnóstico diferencial para los tipos de HTA se construyó el modelo discriminante con procedimiento *stepwise* para la dirección hacia atrás (de modelo completo al reducido). Con todas las pruebas estadísticas para determinar la diferencia o establecer la asociación el nivel de significado estadístico se establece al $\alpha < 0.05$ y la probabilidad de error tipo dos fue establecida a $\beta < 0.2$. Los estimadores de parámetro de interés se informaron con un intervalo de confianza de 95%. Los análisis estadísticos se realizaron con el paquete estadístico comercial JMP10 de SAS Institute, Inc.

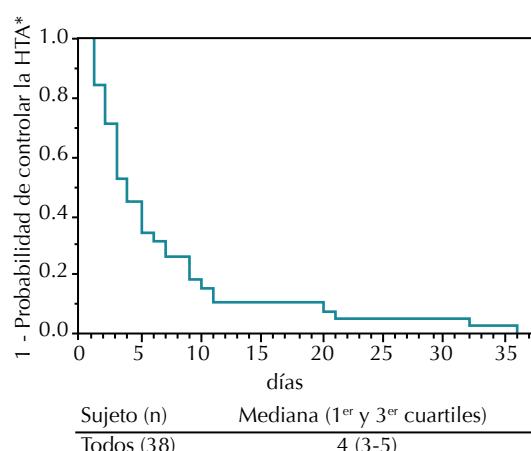
RESULTADOS

Los criterios de selección se cumplieron en 38 pacientes que completaron el seguimiento y se logró el control de la TA en todos los casos. Todos los pacientes tenían el diagnóstico de hipertensión arterial secundaria.

El 92% (35 pacientes) tenían antecedente de enfermedad renal (34.3% enfermedad renal crónica; 25.7% insuficiencia renal aguda; 22.9% glomerulonefritis secundaria a vasculitis; 8.6% síndrome nefrótico y 8.6% masas renales); el 8% (3 casos) restante correspondió a HTA secundaria al uso de medicamentos (gammaglobulina), transfusiones múltiples u obesidad.

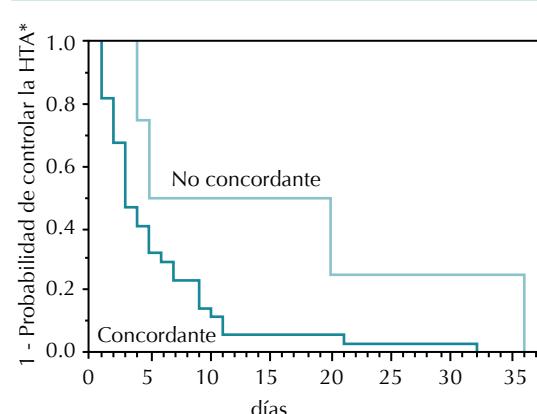
34 pacientes ingresaron al grupo "Concordante" y 4 al grupo "No concordante". La mediana (intercuartiles) para la edad en el grupo concordante fue 165.5 (96) meses y 135 (164.75) meses en el grupo no concordante. No hubo diferencia estadística significativa ($p = 0.568$). El porcentaje de pacientes con HTA estadio II, al inicio del estudio, no mostró diferencia significativa entre los grupos "Concordante" y "No concordante" (82%) (28) versus 50% (2). Sólo hubo un caso de emergencia hipertensiva con tensión arterial diastólica (TAD) mayor de 120 mmHg que ingresó al grupo de "Concordante".

La mediana de tiempo transcurrido para normalizar la TA en el grupo "Concordante" fue de 3 días (IC 95%: 2-7) y para el grupo "No concordante" 12.5 días (IC 95%: 4.5-28). Esta diferencia fue marginalmente significativa (*Log-rank*: $p = 0.064$) (figuras 3 y 4). En el grupo "Concordante" 67.6% de los pacientes logró el control de la TA con la primera línea de tratamiento antihipertensivo y en el grupo "No concordante" en 25% de los pacientes se logró el control de la TA con la primera línea de tratamiento.



*HTA: hipertensión arterial.

Figura 3. Tiempo para controlar la hipertensión arterial de todos los casos.



Grupo	Mediana (1 ^{er} y 3 ^{er} cuartiles)
No concordante	12.5 (4.5-28)
Concordante	3 (2-7)

Log-rank: $\chi^2 = 3.44$; g.l. = 1; $p = 0.0636$

*HTA: hipertensión arterial.

Figura 4. Comparación del tiempo para controlar la hipertensión arterial entre Grupo "Concordante" y Grupo "No concordante".

Entre los grupos de pacientes "Concordantes" y "No concordantes" se encontraron diferencias en la variable de centil del índice de masa corporal (IMC) en pacientes mayores de 24 meses ($p = 0.016$) y antecedente de fuga capilar ($p = 0.065$) (cuadro 1).

Por medio del modelo discriminante *stepwise* se obtuvo un modelo que predice el resultado del tipo de HTA determinado por concentraciones de renina sérica directa, en el que se incluyeron 14 variables (cuadro 2); para la construcción del modelo fueron excluidos 7 casos de pacientes a los que, por tener edad menor de 2 años, no se les determinó el índice de masa corporal (cuadro 3). El modelo discrimina en 100% de los casos el tipo de HTA por medio de las variables de diagnóstico clínico (historia clínica y examen físico).

Cuadro 1. Comparación de variables clínicas entre los grupos “Concordante” y “No concordante”

Variables, historia clínica, anamnesis	Grupo “No concordante” (n=4)	Grupo “Concordante” (n=34)	p
Edad	135 (164.75)	165.5 (96)	0.568
Sexo	1 (25%)	17 (50%)	0.606
Arritmia	1 (25%)	1 (2.9%)	0.202
Disnea	2 (50%)	8 (23.5%)	0.279
Ortopnea	2 (50%)	7 (20.5%)	0.233
Insuficiencia cardiaca	2 (50%)	7 (20.5%)	0.233
Antecedente de edema	4 (100%)	21 (61.7%)	0.278
Oliguria	3 (75%)	24 (70.5%)	1.000
Anuria	1 (25%)	9 (26..5%)	1.000
Poliuria	0 (0%)	3 (8.8%)	1.000
Balance hídrico positivo	4 (100%)	28 (82.3%)	1.000
Balance hídrico negativo	0 (0%)	3 (8.8%)	1.000
Antecedente de fuga capilar	3 (75%)	8 (23.5%)	0.065*
Uso de esteroides	3 (75%)	16 (47%)	0.604
Uso de catecolaminas y vasopresores	1 (25%)	4 (11.7%)	0.446
Uso de AINE	0 (0%)	0 (0%)	
Uso de calcineurínicos	2 (50%)	9 (26.5%)	0.564
Uso de eritropoyetina	0 (0)	4 (11.7%)	1.000
Antecedente de enfermedad renal	3 (75%)	32 (94.1%)	0.291
Tratamiento con hemodiálisis	0 (0%)	6 (17.6%)	1.000
Tratamiento con diálisis peritoneal	0 (0%)	4 (11.7%)	1.000
Trasplante renal	2 (50%)	7 (20.5%)	0.233
Antecedente de vasculitis	1 (25%)	7 (20.5%)	1.000
Antecedentes de tumor renal	0 (0%)	3 (8.8%)	1.000
Variables examen físico			
IMC	23.3 (22.2)	16.6 (4.77)	0.077
Centil de IMC	85 (45)	3 (47)	0.016
Ganancia de peso	100 (4)	76.5 (26)	0.660
Grado II de HTA	2 (50%)	28 (82.4%)	0.133
Ingurgitación yugular	0 (0%)	6 (17.6%)	1.000
Sobrecarga hídrica pulmonar	2 (50%)	26 (76.5%)	0.279
Hepatomegalia congestiva	1 (25%)	1 (2.9%)	0.202
Ascitis	1 (25%)	8 (23.5%)	1.000
Tumor renal	0 (0%)	3 (8.8%)	1.000
Soplo abdominal o renal	1 (25%)	3 (8.8%)	0.372
Edema	4 (100%)	19 (55.8%)	0.139

AINE: antiinflamatorio no esteroide; HTA: hipertensión arterial; IMC: índice de masa corporal.

DISCUSIÓN

Existe un modelo analítico de tratamiento de la HTA en adultos descrito por Laragh, se basa en el estudio de los factores hormonales implicados en el control de la presión arterial que divide a

la HTA en dos grandes grupos fisiopatológicos: mediada por sodio-volumen con renina sérica suprimida o baja y mediada por renina o vasoconstricción con concentraciones elevadas de renina sérica. El tratamiento farmacológico debe encaminarse a bloquear el factor causal de la

Cuadro 2. Variables del modelo discriminante obtenido

Sexo
Medicación previa
Tratamiento con hemodiálisis
Disnea
Anuria
Balance positivo
Incremento de peso basado en la historia clínica
Incremento de peso basado en el examen físico
Índice de masa corporal
Grado de hipertensión arterial
Ingurgitación yugular
Auscultación pulmonar
Auscultación cardiaca
Ascitis

hipertensión; de esta forma, en la hipertensión por sodio-volumen se utilizan medicamentos vasodilatadores y natriuréticos como los inhibidores de los canales de calcio, diuréticos del asa, alfabloqueadores y bloqueadores del receptor de aldosterona; en la hipertensión mediada por renina o vasoconstricción se administran inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), bloqueadores del receptor de angiotensina (ARB), inhibidores directos de la renina, betabloqueadores y alfaantagonistas de efecto central.¹⁹⁻²¹

La evidencia disponible sobre el uso de este modelo en adultos indica la superioridad del enfoque fisiopatológico de Laragh, respecto a la eficacia para lograr el control de la HTA, *versus* el método tradicional basado en la experiencia del médico sobre la patología y los medicamentos antihipertensivos.^{14,15} En pediatría sólo se ha realizado un estudio retrospectivo que ha sugerido

la superioridad de este método de tratamiento para controlar la HTA en un menor tiempo.²⁸

Este estudio se realizó con la finalidad de aportar evidencia respecto a la eficacia y seguridad en niños del tratamiento guiado por las concentraciones de renina. Consideramos que el enfoque analítico de tratamiento de la HTA de Laragh es superior para controlar la hipertensión. Al realizar este estudio de tipo comparativo observacional se evita el dilema ético de asignar un tratamiento inferior, desde el punto de vista de la eficacia para el control de la HTA, y se genera información prospectiva y comparativa. Asignando a todos los pacientes un sólo enfoque de diagnóstico y tratamiento basado en la fisiopatología, y teniendo en cuenta que en la práctica clínica no es posible contar de forma inmediata con las concentraciones de renina sérica (además de confirmar las apreciaciones diagnósticas clínicas hacia uno de los dos tipos de HTA) se ha visto que puede haber casos sin concordancia entre la clínica y el laboratorio y, por ende, en el tratamiento correspondiente. De esta forma, y considerando que el modelo de Laragh es correcto, es posible comparar los grupos de concordancia con los de no concordancia según la clínica y la renina sérica.

En nuestro estudio se obtuvo un menor valor de la mediana de tiempo transcurrido para normalizar la TA en el grupo "Concordante" que en el grupo "No concordante" (3 días [IC 95%: 2-7 días] *versus* 12.5 días [IC 95%: 4.5-28 días]).

Cuadro 3. Modelo discriminante obtenido*

	Tipo de hipertensión determinado por reninemia		
	Vasoconstricción	Volumen	Total
Tipo de hipertensión determinada por diagnóstico clínico	Vasoconstricción	12	0
	Volumen	0	19
Total		12	19
			31

*De los 38 casos a 7 pacientes no se les determinó el índice de masa corporal por tener menos de 2 años de edad.

Esta diferencia no fue determinante (*Log-rank*: $p = 0.064$) y lo atribuimos al tamaño reducido de la muestra en comparación con el tamaño calculado. La diferencia clínica observada en la muestra que realizamos implica una reducción importante de riesgos, de morbilidad y mortalidad para el paciente pediátrico. En el estudio retrospectivo realizado en niños por Zaltzman y sus colaboradores,²⁸ la diferencia de la mediana del tiempo transcurrido para normalizar la presión entre el grupo de estudio y el grupo testigo fue muy significativamente estadística (44 horas [IC 95%: 40-50 horas] versus 89 horas [IC 95%: 72-82 horas] *Log-rank*: $p = 0.0008$). Aunque en ese primer estudio la comparación del método fisiopatológico de Laragh se hizo contra el método tradicional, consideramos que nuestros resultados continúan aportando evidencia sobre la eficacia de este enfoque de tratamiento de la HTA en niños. Se observó que en el grupo "Concordante" 67.6% de los pacientes logró el control de la TA con la primera línea de tratamiento antihipertensivo o con monoterapia mientras que esto sólo ocurrió en 25% del grupo "No concordante", lo que en la población pediátrica es de gran importancia al garantizar un mejor cumplimiento del tratamiento.^{5,17}

En los 4 pacientes del grupo "No concordante" sólo se encontraron diferencias contra el grupo "Concordante" en las variables antecedente de fuga capilar ($p = 0.065$) y centil de índice de masa corporal (IMC) ($p = 0.016$). Al revisar los casos clínicos del grupo "No concordante" se observó que en tres de los cuatro pacientes que fueron erróneamente diagnosticados como con HTA mediada por volumen hubo historia de fuga capilar, lo que disminuye el volumen intravascular y eleva la renina sérica. En uno de cuatro pacientes, también diagnosticado erróneamente con HTA mediada por volumen, el IMC fue de 38.9 indicando obesidad, donde se elevan las resistencias vasculares y predomina un estado de vasoconstricción.

En la muestra sólo hubo un caso de HTA severa, tipo urgencia hipertensiva con tensiones diatólicas iniciales mayores de 120 mmHg, que ingresó al grupo "Concordante" con un tiempo de control de la TA de seis días; su tipo de HTA estaba mediado por renina y requirió terapia farmacológica con más de dos antihipertensivos. No hubo diferencias en los grupos respecto al nivel inicial de la TA y el estado de la HTA (estado 1 HTA > centil 95 y < centil 99 más 5 mmHg y estado 2 HTA > centil 99 más 5 mmHg) por lo que la aplicación de este método en la práctica clínica pediátrica puede considerarse segura y efectiva, independiente del grado y la severidad de la hipertensión arterial.

Todos los pacientes contaban con diagnóstico de hipertensión arterial secundaria en comparación con el 85% descrito por la literatura,⁵⁻⁷ esta diferencia se atribuye a que todos los pacientes se encontraban hospitalizados por diversos tipos de afección. Adicionalmente, en este estudio se describe en la población un antecedente de enfermedad renal en 92% de los casos, lo cual se explica por la ubicación para realizar el estudio (Servicio de Nefrología del Instituto Nacional de Pediatría), así como por los criterios de exclusión de HTA de origen endocrinológico o central en los que media otro tipo de control hormonal de la TA.

Finalmente, se obtuvo un modelo discriminante que predice el resultado del tipo de HTA determinado por concentraciones de renina sérica directa; este modelo discrimina, en 100% de los casos, el tipo de HTA por medio de variables de diagnóstico clínico como el uso de medicamentos asociados con hipertensión (eritropoyetina, inhibidores de la calcineurina, antiinflamatorios no esteroides, esteroides, vasopresores, inotrópicos, catecolaminas, expansores de volumen, coloides y gammaglobulina), tratamiento de suplencia renal con hemodiálisis, disnea, anuria, balance hídrico acumulado positivo y

hallazgos físicos de sobrecarga de volumen en la auscultación cardiopulmonar, edema, ascitis e incremento de peso. En conjunto todas las variables del modelo discriminante son las que hacen el diagnóstico, bien sea de HTA por vasoconstricción o por incremento de volumen.

A pesar de que este artículo es un reporte preliminar sin completar el tamaño de muestra calculada, los resultados sugieren que incluso en pacientes en quienes no se ha cuantificado la renina plasmática, se puede iniciar eficazmente el tratamiento correspondiente sobre la base del diagnóstico clínico del tipo de hipertensión arterial, teniendo en cuenta que el control de la TA se obtuvo en menor tiempo en el grupo de pacientes en los cuales hubo concordancia entre el diagnóstico clínico y las concentraciones de renina sérica. Esto apoya la superioridad del método de tratamiento de HTA basado en la fisiopatología y la renina sérica en niños versus el tratamiento convencional.

Este enfoque clínico simplifica en dos grupos el tratamiento de la HTA y se obtiene un control de la presión en forma más rápida con disminución de las complicaciones, de la morbilidad y la mortalidad; se utilizan menos medicamentos, se acorta el tiempo de estancia hospitalaria y disminuyen los costos. La determinación de la renina plasmática es una prueba que puede considerarse fundamental en casos de HTA; no obstante, en la práctica clínica hay limitaciones de disponibilidad de esta prueba. Teniendo en cuenta los resultados de nuestro estudio es posible iniciar de forma segura el tratamiento farmacológico de los pacientes pediátricos basándose en el diagnóstico clínico fisiopatológico de los dos tipos de hipertensión arterial.

CONCLUSIONES

Los resultados sugieren el beneficio del tratamiento de la hipertensión arterial en niños

utilizando un modelo basado en la fisiopatología y en las concentraciones de renina sérica, lo que reduce el tiempo para el tratamiento de la hipertensión. Con estos resultados se propone utilizar este modelo de forma eficaz y segura en población pediátrica, incluso en pacientes en quienes no se ha cuantificado la renina plasmática, realizando un diagnóstico clínico de hipertensión arterial bien sea mediada por volumen o mediada por renina o vasoconstricción.

REFERENCIAS

1. Guyton AC, Hall JE. Tratado de fisiología médica. 11 Edición. 2006, Ed. Elsevier. pp. 204-240.
2. Widmaier E, Raff H, Strang K. Vander's Human Physiology, 11th Ed. McGraw-Hill. 2008. pp. 291, 509-10.
3. Task Force on Blood Pressure Control in Children. National Heart, Lung, and Blood Institute. Report of the Second Task Force on Blood Pressure Control in Children. Pediatrics 1987;79:1-25.
4. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. Pediatrics 2004;114:555-76.
5. Avner DE, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N. Pediatric Nephrology. 2009. Sixth Edition. Springer. pp. 1482-1576.
6. Gomes RS, Quirino IG, Pereira RM, Vitor BM, Leite AF, Oliveira EA, et al. Primary versus secondary hypertension in children followed up at an outpatient tertiary unit. Pediatr Nephrol 2011;26:441-447.
7. Lagomarsino E, Saieh C, Aglony M. Recomendación de Ramas: Actualizaciones en el diagnóstico y tratamiento de la Hipertensión Arterial en Pediatría. Rama de Nefrología, Sociedad Chilena de Pediatría. Rev Chil Pediatr 2008;79:63-81.
8. Falkner B. Hypertension in children and adolescents: epidemiology and natural history. Pediatr Nephrol. 2010;25:1219-1224.
9. Kanbay M, et al. Causes and Mechanisms of Nondipping Hypertension. Clinical an Experimental Hypertension 2008;30:585-597.
10. Wesson DE. Hypertension and the Kidney. Curr Hypertens Rep 2001;3:511-6.
11. Mitsnefes MM, Omoloja A, McEnery PT. Short-term pediatric renal transplant survival: blood pressure and allograft function. Pediatr Transplant 2001;5:160-165.
12. Goto M, Hoxha N, Osman R, Dell KM. The renin-angiotensin system and hypertension in autosomal recessive polycystic kidney disease. Pediatr Nephrol 2010;25:2449-2457.

13. Borrajato E, Gutiérrez A, López L, Tacons J. Hipertensión arterial de origen endocrino. Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. Disponible en: <http://www.seep.es/privado/download.asp?url=consenso/cap30.pdf>
14. Lande MB, Flynn JT. Treatment of hypertension in children and adolescents. *Pediatr Nephrol* 2009;10:1939-49.
15. Hernández Avendaño L. Nefrología clínica. 3^a Ed. España: Médica Panamericana; 2009.
16. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2004;114(2 suppl 4th report):555-576.
17. Silverstein DM, Champoux E, Aviles DH, Vehaskari VM. Treatment of primary and secondary hypertension in children. *Pediatr Nephrol* 2006;21:820-827.
18. Woroniecki RP, Flynn JT. How are hypertensive children evaluated and managed? A survey of North American pediatric nephrologists. *Pediatr Nephrol* 2005;20:791-797.
19. Laragh JH. Vasoconstriction-volume analysis for understanding and treating hypertension: The use of renin and aldosterone profiles. *Am J Med* 1973;55:261-274.
20. Laragh JH, Sealey JE, Niarchos AP, Pickering TG. The vasoconstriction-volume spectrum in normotension and the pathogenesis of hypertension. *Fed Proc* 1982;41:2415-23.
21. Laragh JH. Laragh's Lessons in Pathophysiology and Clinical Pearls for Treating Hypertension. Lesson XV: The volume-vasoconstriction equation that supports all normotension and hypertension. *Amer J Hypertens* 2001;14:397-404.
22. Laragh JH. Laragh's Lessons in Pathophysiology and Clinical Pearls for Treating Hypertension. Lesson XVI: How to choose the correct drug for each hypertensive patient using a plasma rennin-based method and the volume vasoconstriction analysis. *Amer J Hypertens* 2001;14:491-503.
23. Laragh JH. The Laragh Method for correcting the BP of patients with uncontrolled hypertension. Disponible en: <http://laraghmethod.org>
24. Sealey JE, Parra D, Rosenstein R, Laragh JH. "Effective" plasma renin activity: a derived measure for assessing residual plasma renin activity in patients taking angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers. *Hypertension* 2010;55(3):e16.
25. Egan BM, Basile JN, Rehman SU, Davis PB, Grob CH 3rd, Riehle JF, et al. Plasma Renin test-guided drug treatment algorithm for correcting patients with treated but uncontrolled hypertension: a randomized controlled trial. *Am J Hypertens* 2009;22(7):792-801.
26. Leotta G, Rabbia F, Testa E, Totaro S, Abram S, Milan A, et al. Efficacy of antihypertensive treatment based on plasma rennin activity: An open label observational study. *Blood Press* 2010;19(4):218-24.
27. Méndez RI, Namihira GD, Moreno AL y Sosa de Martínez C. El Protocolo de Investigación: Lineamientos para su Elaboración y Análisis, 2a Edición, Ed. Trillas, 2004.
28. Zaltzman S, Miranda E, García de la Puente S, Murata C. Hipertensión arterial en pediatría. *Acta Pediátrica de México* 2012;33.
29. Freedman LS. Tables of the number of patients required in clinical trials using the logrank test, *Statistic in Medicine* 1982;1:121-129.