



# Hipertensión arterial sistémica en el niño y adolescente

Martín Rosas-Peralta,<sup>a</sup> Luz Elena Medina-Concebida,<sup>b</sup> Gabriela Borrayo-Sánchez,<sup>c</sup> Alejandra Madrid-Miller,<sup>d</sup> Erick Ramírez-Arias,<sup>e</sup> Gilberto Pérez-Rodríguez<sup>f</sup>

## Systemic arterial hypertension in child and adolescent

The epidemic of childhood obesity, the risk of developing left ventricular hypertrophy, and evidence of the early development of atherosclerosis in children would make the detection of and intervention in childhood hypertension important to reduce long-term health risks; however, supporting data are lacking. Secondary hypertension is more common in preadolescent children, with most cases caused by renal disease. Primary or essential hypertension is more common in adolescents and has multiple risk factors, including obesity and a family history of hypertension. Evaluation involves a thorough history and physical examination, laboratory tests, and specialized studies. Management is multifaceted. Nonpharmacologic treatments include weight reduction, exercise, and dietary modifications. Although the evidence of first line therapy for hypertension is still controversial, the recommendations for pharmacologic treatment are based on symptomatic hypertension, evidence of end-organ damage, stage 2 of hypertension, or stage 1 of hypertension unresponsive to lifestyle modifications, and hypertension with diabetes mellitus where is the search for microalbuminuria justified.

Key words	Palabras clave
Hypertension	Hipertensión
Child	Niño
Adolescent	Adolescente
Obesity	Obesidad
Treatment	Tratamiento

La Sociedad Europea de Hipertensión ha publicado recientemente sus recomendaciones sobre la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de la hipertensión arterial en niños y adolescentes. Tomando esta contribución como punto de partida, el Grupo de Estudio de la Hipertensión del Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI ha llevado a cabo una reevaluación de la literatura más reciente sobre este tema. La presente revisión no pretende ser una descripción exhaustiva de la hipertensión en la población pediátrica, pero tiene la intención de proporcionar a los pediatras indicaciones prácticas y actualizadas con el fin de guiarlos en este problema a menudo poco apreciado.

En este documento se presta especial atención a la hipertensión primaria, la cual representa un problema cada vez mayor en niños y adolescentes. Los sujetos con riesgo elevado de hipertensión son aquellos con sobrepeso, con bajo peso al nacer y aquellos que tienen una historia familiar de hipertensión. Sin embargo, también los niños que no presentan estos factores de riesgo pueden tener niveles elevados de presión arterial. El diagnóstico de la hipertensión o presión arterial normal alta en la edad pediátrica se realiza con mediciones repetidas de presión arterial en la consulta, las cuales muestran valores superiores a los valores de referencia. La presión arterial debe controlarse al menos una vez al año con los métodos e instrumentos adecuados y los valores observados deben ser interpretados de acuerdo con los nomogramas más actualizados que se ajustan para el género, la edad y la altura de los niños. Actualmente, otros métodos disponibles, como el control de la presión arterial ambulatoria y la medición de la presión arterial en el hogar aún no están adecuadamente validados para su uso como instrumentos de diagnóstico. Para diagnosticar la hipertensión primaria es necesario excluir formas secundarias. La probabilidad de enfrentar una forma secundaria de la hipertensión es inversamente proporcional a la edad del niño y directamente

<sup>a</sup>Jefatura de la División de Investigación en Salud

<sup>b</sup>Servicio de Cardiología Pediátrica

<sup>c</sup>Dirección Médica

<sup>d</sup>Jefatura de Terapia Posquirúrgica

<sup>e</sup>Jefatura de Urgencias

<sup>f</sup>Dirección General

Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México

Comunicación con: Martín Rosas-Peralta

Correos electrónicos: martin.rosas@imss.gob.mx, mrosas\_peralta@hotmail.com

Recibido: 15/10/2015

Aceptado: 23/11/2015

La pandemia de la obesidad en el niño y adolescente, el riesgo de desarrollar hipertrofia ventricular y la evidencia del desarrollo temprano de la aterosclerosis hacen necesaria una detección temprana y una intervención oportuna en la hipertensión de la niñez para reducir riesgos de salud a largo plazo; sin embargo, los datos epidemiológicos de apoyo a las cifras de referencia son escasos. La hipertensión secundaria es más común en niños preadolescentes y una buena proporción está en relación a enfermedad renal. La hipertensión arterial sistémica esencial es más común en adolescentes y tiene múltiples factores de riesgo asociados, incluyendo

obesidad y antecedentes familiares. La evaluación clínica integral implica una historia cuidadosa y un examen físico completo, pruebas de laboratorio y estudios especiales. Los tratamientos no farmacológicos incluyen la reducción del peso, ejercicio y modificaciones dietéticas. Las recomendaciones para el tratamiento farmacológico se basan sobre todo en la hipertensión sintomática, la evidencia de daño a órganos blanco y la hipertensión arterial que no se reduce con las modificaciones de la forma de vida, o bien, la hipertensión arterial asociada con diabetes mellitus, en la que la búsqueda de microalbuminuria está justificada.

## Resumen

proporcional a los niveles de presión arterial. La historia clínica, los datos clínicos y los análisis de sangre pueden orientar el diagnóstico diferencial de la forma primaria frente a las formas secundarias. La prevención de la hipertensión arterial se basa en la correcta forma de vida y en la nutrición. El tratamiento de la hipertensión primaria en los niños es casi exclusivamente dietético y conductual e incluye: a) la reducción del exceso de peso siempre presente, b) la reducción de la ingesta dietética de sodio, c) el aumento de la actividad física. La terapia farmacológica se necesitará raramente y solo en casos específicos.

Ha cambiado el concepto sobre la importancia de medir la presión arterial en los niños para el cuidado de la salud pediátrica; han tenido lugar avances considerables en la detección, evaluación, tratamiento y prevención de la hipertensión arterial sistémica (HTAS) y su importancia como factor de riesgo cardiovascular en la niñez.<sup>1</sup> La definición de HTAS en este grupo ha cambiado. Antes de que se diseñaran las estadísticas de la distribución normal de la presión sanguínea en los niños, generalmente se utilizaban las cifras de presión arterial de los adultos. Fue en 1987, cuando el segundo grupo de trabajo del Programa Nacional de Educación en HTAS en Estados Unidos presentó un informe que permitió estandarizar el método para medir la presión arterial en niños y adolescentes.<sup>2</sup> Esto sirvió como una guía para su diagnóstico y tratamiento. En 1996 se actualizó este informe, con datos recopilados entre 1988 y 1991; se elaboraron nuevos valores de referencia para la presión arterial tomando en cuenta la estatura y la tasa de crecimiento. La presión sistólica fue determinada por el inicio de la fase I de Korotkoff. La definición de presión arterial diastólica fue más controversial, ya que previamente se consideraba que se correlacionaba mejor con la fase IV de Korotkoff; sin embargo, la American Heart Association estableció la fase V de Korotkoff como la presión arterial diastólica en todas las edades. Uno de los

progresos más importantes en los últimos cinco años fue el desarrollo de nuevos puntos de corte de presión arterial ajustados por estatura, género y edad, y publicados por la National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). Dichos puntos de corte incluyeron los percentiles 50, 90 y 95 (cuadro I).<sup>3</sup>

Durante los últimos años ha crecido el interés por el tema; numerosos estudios han proporcionado información valiosa sobre sus valores, tendencia, variabilidad y la capacidad predictiva para la edad adulta. En este sentido, la Organización Mundial de la Salud (OMS) llamó la atención sobre la importancia de la medición periódica y rutinaria de la presión arterial en niños y su detección precoz. Desde entonces, diversos países han establecido patrones de referencia para su evaluación y han desarrollado algoritmos diagnósticos para la detección y la caracterización correcta, según cada grupo étnico.

## Características de la presión arterial en el niño y el adolescente

Una de las características más importantes de la presión arterial en la infancia es que es un parámetro variable, con una amplia distribución de valores que aumentan progresivamente con el crecimiento. En condiciones fisiológicas existe un incremento de la presión arterial de acuerdo con la edad. Durante el primer año de vida, la presión arterial sistólica aumenta en forma rápida, para posteriormente tener un incremento más lento hasta los cinco años. Entre esta edad y el inicio de la pubertad, la presión arterial sistólica aumenta 1.2 mm Hg y la diastólica de 0.5 a 1 mm Hg por año con mínimas diferencias entre niños y niñas. Entre los 13 y los 18 años de edad existe un notable incremento en los valores de la presión arterial, más evidente en los niños que en las niñas, debido a que tienen un desarrollo puberal más tardío y una mayor masa corporal.

**Cuadro I** Valores de presión en el niño y adolescente\*

Edad (en años)	Percentil (TA)	Percentil de estatura / presión sistólica (mm Hg)							Percentil de estatura / presión diastólica (mm Hg)						
		5	10	25	50	75	90	95	5	10	25	50	75	90	95
1	90	94	95	97	99	100	102	103	49	50	51	52	53	53	54
	95	98	99	101	103	104	106	106	54	54	55	56	57	58	58
	99	105	106	108	110	112	113	114	61	62	63	64	65	66	66
2	90	97	99	100	102	104	105	106	54	55	56	57	58	58	59
	95	100	102	104	106	108	109	110	59	59	60	61	62	63	63
	99	109	110	111	113	115	117	117	66	67	68	69	70	71	71
3	90	100	101	103	105	107	108	109	59	59	60	61	62	63	63
	95	104	105	107	109	110	112	113	63	63	64	65	66	67	67
	99	111	112	114	116	118	119	120	71	71	72	73	74	75	75
4	90	102	103	105	107	109	110	111	62	63	64	65	66	66	67
	95	106	107	109	111	112	114	115	66	67	68	69	70	71	71
	99	113	114	116	118	120	121	122	74	75	76	77	78	78	79
5	90	104	105	106	108	110	111	112	65	66	67	68	69	69	70
	95	108	109	110	112	114	115	116	69	70	71	72	73	74	74
	99	115	116	118	120	121	123	123	77	78	79	80	81	81	82
6	90	105	106	108	110	111	113	113	68	68	69	70	71	72	72
	95	109	110	112	114	115	117	117	72	72	73	74	75	76	76
	99	116	117	119	121	123	124	125	80	80	81	82	83	84	84
7	90	106	107	109	111	113	114	115	70	70	71	72	73	74	74
	95	110	111	113	115	117	118	119	74	74	75	76	77	78	78
	99	117	118	120	122	124	125	126	82	82	83	84	85	86	86
8	90	107	109	110	112	114	115	116	71	72	72	73	74	75	76
	95	111	112	114	116	118	119	120	75	76	77	78	79	79	80
	99	119	120	122	123	125	127	127	83	84	85	86	87	87	88

Continúa en la página S55

Edad (en años)	Percentil (TA)	Percentil de estatura / presión sistólica (mm Hg)							Percentil de estatura / presión diastólica (mm Hg)						
		5	10	25	50	75	90	95	5	10	25	50	75	90	95
9	90	109	110	112	114	115	117	118	72	73	74	76	76	76	77
	95	113	114	116	118	119	121	121	76	77	78	79	80	81	81
	99	120	121	123	125	127	128	129	84	85	86	87	88	88	89
10	90	111	112	114	115	117	119	119	73	73	74	75	76	77	78
	95	115	116	117	119	121	122	123	77	78	79	80	81	81	82
	99	122	123	125	127	128	130	130	85	86	86	88	88	89	90
11	90	113	114	115	117	119	120	121	74	74	75	76	77	78	78
	95	117	118	119	121	123	124	125	78	78	79	80	81	82	82
	99	124	125	127	129	130	132	132	86	86	87	88	89	90	90
12	90	115	116	118	120	121	123	123	74	75	75	76	77	78	79
	95	119	120	122	123	125	127	127	78	79	80	81	82	82	83
	99	126	127	129	131	133	134	135	86	87	88	89	90	90	91
13	90	117	118	120	122	124	125	126	75	75	76	77	78	79	79
	95	121	122	124	126	128	129	130	79	79	80	81	82	83	83
	99	128	130	131	133	135	136	137	87	87	88	89	90	91	91
14	90	120	121	123	125	126	128	128	75	76	77	78	79	79	80
	95	124	125	127	128	130	132	132	80	80	81	82	83	84	84
	99	131	132	134	136	138	139	140	87	88	89	90	91	92	92
15	90	122	124	125	127	129	130	131	76	77	78	79	80	80	81
	95	126	127	129	131	133	134	135	81	81	82	83	84	85	85
	99	134	135	136	138	140	142	142	88	89	90	91	92	93	93
16	90	125	126	128	130	131	133	134	78	78	79	80	81	82	82
	95	129	130	132	134	135	137	137	82	83	83	84	85	86	87
	99	136	137	139	141	143	144	145	90	90	91	92	93	94	94
17	90	127	128	130	132	134	135	136	80	80	81	82	83	84	84
	95	131	132	134	136	138	139	140	84	85	86	87	87	88	89
	99	139	140	141	143	145	146	147	92	93	93	94	95	96	97

TA = presión arterial

\*Modificado de Hofman *et al.*<sup>4</sup>

Continúa de la página S54

## Definición de hipertensión arterial

La hipertensión arterial se define como la presión sistólica o diastólica igual o mayor que el percentil 95 (medida en tres o más ocasiones en un lapso de 4 a 6 semanas) para edad, género y estatura (cuadro II).

La presión arterial normal se define como la presión sistólica o diastólica < el percentil 90 para género, edad y estatura; cuando los rangos se encuentran entre el percentil 90 y 95 se considera presión arterial “normal alta” y el paciente tendrá mayor riesgo para desarrollar hipertensión.

Esta designación es la que se ha descrito como prehipertensión en el adulto. El JNC-7 define como prehipertensión aquel valor igual o mayor de 120/80 mm Hg y recomienda la aplicación de medidas preventivas relacionadas con la modificación en el estilo de vida.<sup>5</sup>

## Epidemiología

La hipertensión arterial no es un problema muy frecuente en pediatría; sin embargo, cuando se presenta las consecuencias pueden ser muy graves. La prevalencia de hipertensión arterial en niños en edad escolar en México se ha estimado aproximadamente en 1 %, <sup>6</sup> con un incremento en los adolescentes de hasta 5.5 % para el género masculino y 6.4 % para el femenino. En Estados Unidos se presenta entre el 1 y el 5 % de la población infantil y este número se incrementa hasta un 17 % cuando la medición se realiza en niños obesos.<sup>7</sup> La obesidad ha tenido un papel predominante en el desarrollo de la hipertensión arterial y constituye el problema nutricional más frecuente en los países desarrollados. En 1998 la OMS reconoció que la obesidad se había convertido en una de las mayores epidemias a nivel mundial, tanto en población infantil como en adultos<sup>8,9</sup> y su frecuencia se incrementa según la edad; en niños de cero a 23 meses es de 10.4 %, de 2 a 5 años de 15.3 % y en aquellos de 6 a 11 años del 15.5 %.<sup>3</sup> La

asociación entre obesidad e hipertensión en niños ha sido demostrada en numerosos estudios entre diferentes grupos étnicos y raciales; en el estudio Bogalusa,<sup>9</sup> por ejemplo, se observó que los niños con sobrepeso tenían entre 4.5 y 2.4 veces más posibilidades de presentar cifras elevadas de presión arterial sistólica y diastólica, respectivamente. La Ensanut 2006<sup>10</sup> muestra que la prevalencia en México de sobrepeso y obesidad en niños de 5 a 11 años y en adolescentes asciende a 26 % (4.1 millones de escolares) y 31 % (5.7 millones de adolescentes), respectivamente, y señala la urgencia de aplicar medidas de prevención para la obesidad en los escolares para reducir la comorbilidad de la hipertensión arterial. La evolución clínica de la hipertensión arterial en la obesidad parece estar caracterizada inicialmente por un predominio de hipertensión sistólica aislada que representa un estadio temprano de hipertensión esencial. En los estudios de Sorof *et al.*,<sup>11</sup> los niños obesos hipertensos tuvieron una mayor variabilidad de las presiones sistólicas y diastólicas en el día sin que ninguno de ellos presentara una hipertensión diastólica aislada.

Las elevaciones de ambas presiones arteriales se producen sobre todo en la hipertensión secundaria, mientras que se ha comprobado que la hipertensión sistólica aislada aparece fundamentalmente en la hipertensión arterial primaria. En la fisiopatología de la hipertensión en la obesidad se mencionan tres mecanismos que actúan de manera combinada: las alteraciones de la función autonómica (hiperactividad del sistema nervioso simpático), la resistencia a la insulina y las anomalías de la estructura y la función vascular; sin embargo, no todo está dicho en esta asociación. Es necesario que el médico esté familiarizado con las posibles causas de la hipertensión arterial, el diagnóstico y su tratamiento adecuado en la población infantil para mejorar el pronóstico a largo plazo, ya que el impacto que tiene se verá reflejado en la etapa adulta. La NHANES III reportó un incremento promedio de 1.4 mm Hg

**Cuadro II** Clasificación de hipertensión arterial en niños y adolescentes a partir de un año de edad

Tipo	Descripción
Presión arterial normal	Presión arterial sistólica y diastólica por debajo del percentil 90 para edad, género y estatura
Prehipertensión	Presión arterial sistólica o diastólica $\geq$ percentil 90, pero < percentil 95 (presión arterial de 120/80 mm Hg)
Hipertensión arterial	Es la presión arterial sistólica o diastólica $\geq$ percentil 95
Hipertensión arterial del estadio I	Es la presión arterial sistólica o diastólica cuyos valores van del percentil 95 al percentil 99, o > 5 mm Hg
Hipertensión arterial del estadio II	Es la presión arterial sistólica o diastólica > percentil 99, o con más de 5 mm Hg

en la presión arterial sistólica y de 3.3 mm Hg en la presión arterial diastólica entre los años 1988 a 1994 y de 1999 al 2000, respectivamente.<sup>1,3</sup> Esta inocente variación en la presión sistólica puede tener un impacto epidemiológico importante en adultos jóvenes en la próxima década, con un incremento del 10 % en la población adulta.<sup>12</sup>

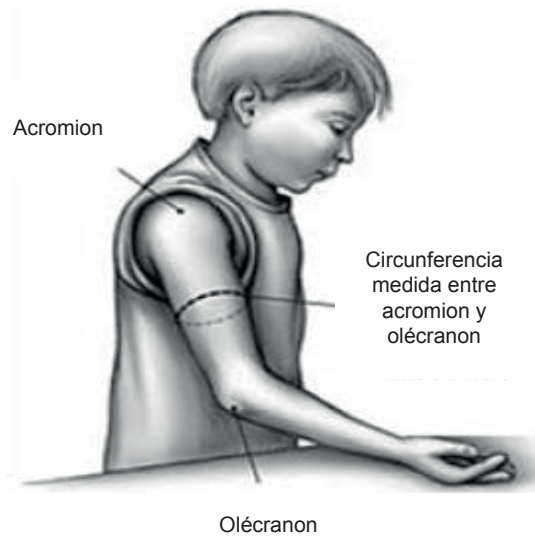
### Método para medir la presión arterial en niños<sup>1</sup>

Se debe medir la presión arterial a todos los niños mayores de tres años que son evaluados clínicamente.<sup>2</sup> El método preferido es el auscultatorio, ya que los manómetros aneroides son muy exactos cuando se calibran cada seis meses.<sup>5</sup> Es muy relevante que el tamaño del brazalete sea el adecuado (figuras 1 y 2, cuadro III). Las mediciones obtenidas con aparatos oscilométricos que exceden el percentil 90 deben repetirse nuevamente por auscultación.<sup>6</sup>

En mediciones repetidas de presión arterial se prefiere el brazo derecho por la posibilidad de coartación de aorta, que puede crear lecturas falsas en el brazo izquierdo.<sup>7</sup> En niños menores de tres años la presión arterial se debe medir solo en circunstancias especiales (cuadro IV).

### Etiología

En un gran número de casos, la presencia de HTAS en la infancia es consecuencia de una serie de patologías subyacentes, cuya primera manifestación puede ser la elevación de la presión arterial. En general, cuanto más joven sea el niño y más altos sean los valores, mayor posibilidad hay de que la hipertensión arterial sea secundaria; las causas más frecuentes de esta podrían ser de origen renal, parenquimatoso o vascular (cuadro V).



**Figura 1** La circunferencia del brazo debe ser medida entre las regiones del acromion y el olécranon. Las dimensiones del brazalete deben cumplir 2/3 partes del brazo, dejando espacios suficientes para palpar el pulso de las extremidades elegidas



**Figura 2** Estimación del tamaño del brazalete en relación con la circunferencia del brazo. Las dimensiones de la bolsa inflable del brazalete deben cubrir del 80 al 100 % de la circunferencia del brazo

**Cuadro III** Dimensiones del manguito recomendadas según la edad

Rango de edad	Ancho (en cm)	Largo (en cm)	Circunferencia máxima (en cm)
Recién nacido	4	8	10
Niño menor de tres años	6	12	15
Niño/niaña	9	18	22
Adulto pequeño	10	24	26
Adulto	13	30	34
Muslo	20	42	52

**Cuadro IV** Indicaciones especiales para medir la presión arterial en niños menores de tres años de edad

Ser prematuro, tener bajo peso al nacer, haber estado en terapia intensiva por otras complicaciones neonatales
Ser portador de cardiopatía congénita
Padecer infecciones recurrentes de vías urinarias, hematuria o proteinuria
Tener enfermedad renal conocida o malformaciones urológicas
Tener historia familiar de enfermedad congénita renal
Haber sido sujeto a trasplante de médula
Estar en tratamiento con drogas conocidas que aumenten la presión arterial
Tener otras enfermedades sistémicas asociadas con hipertensión arterial (neurofibromatosis, esclerosis tuberosa, etcétera)
Presentar evidencia de presión intracraneal elevada

**Hipertensión arterial sistémica esencial o primaria**

Hoy en día se sabe que la HTAS esencial o primaria no solo está presente en la infancia, sino que además puede ser precursora de HTAS en el adulto. Su presentación antes de los 10 años de edad es rara y el diagnóstico se hace por exclusión; la predisposición genética (observada aproximadamente en el 30 % de la población hipertensa) y el incremento del índice de masa corporal (IMC) son los factores que más influyen para su desarrollo, aunque existen otros factores que también son determinantes, como la raza y los desórdenes del sueño. Los datos obtenidos en adolescentes sanos han demostrado que la prevalencia de hipertensión se incrementa progresivamente con el IMC y que está presente en el 30 % de los niños con sobrepeso<sup>13</sup> (IMC > el percentil 95). Ambos factores de riesgo son parte del síndrome metabólico que se encuentra presente entre el 4.2 y el 8.4 % de la población infantil,<sup>14</sup> y que tendrá importante predisposición para enfermedad coronaria en la edad adulta. Como se sabe, los desórdenes del sueño están asociados a hipertensión arterial. Los estudios sugieren que los

niños que roncan (13 %) tienen mayor predisposición para desarrollar apnea obstructiva del sueño, la cual ocurre en el 17 % de la población infantil.<sup>15</sup> Una forma práctica para poder identificar a los niños con este problema estriba en obtener una breve historia clínica utilizando un instrumento llamado BEARS,<sup>16</sup> que consiste en valorar cinco condiciones mayores que deben ser tomadas en cuenta: si el niño tiene problemas para conciliar el sueño, si presenta sueño excesivo durante el día, si despierta durante la noche, la regularidad y duración del sueño, y si tiene alteraciones en la respiración (si ronca). La hipertensión esencial es una causa común de hipertensión leve o moderada en el niño y el adolescente, pero existen muy pocos estudios acerca de los mecanismos fisiopatológicos que influyen en su desarrollo.

Modelos experimentales sobre hipertensión y la eficacia del tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) indican que el sistema renina-angiotensina (SRA) está probablemente involucrado en muchos estados de la hipertensión.<sup>17</sup> Clásicamente el SRA está considerado como un sistema hormonal peptidérgico y sus péptidos precursores son transformados en productos activos a

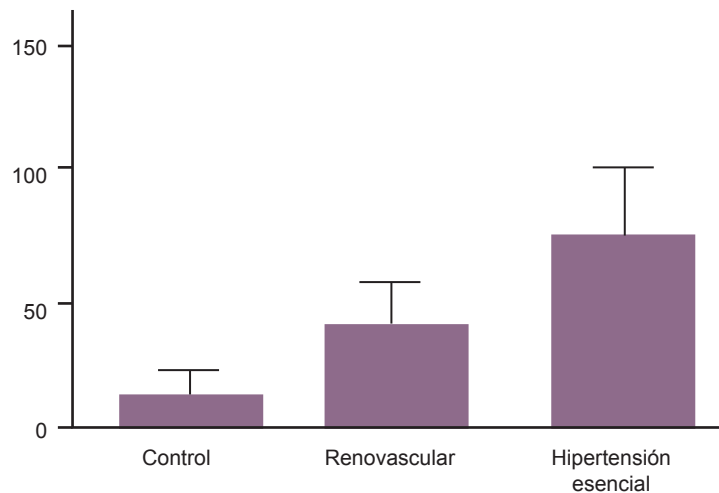
**Cuadro V** Causas de hipertensión arterial en la infancia según el grupo de edad

Edad (en años)	Causas*
De 1 a 6	Enfermedad del parénquima renal, enfermedad vascular renal, causas endocrinas, coartación de la aorta, hipertensión esencial <sup>18</sup>
De 6 a 12	Enfermedad del parénquima renal, hipertensión arterial esencial, enfermedad vascular renal, causas endocrinas, coartación de aorta, enfermedad por iatrogenia <sup>19</sup>
De 12 a 18	Hipertensión esencial, enfermedad por iatrogenia, enfermedad del parénquima renal, enfermedad vascular renal, causas endocrinas, coartación de la aorta <sup>20</sup>

\*La lista de causas está en orden de prevalencia

través de un proceso enzimático para convertir angiotensinógeno en angiotensina II. Sin embargo, cada vez existe mayor evidencia que indica que las acciones del SRA también son mediadas por otros péptidos de la angiotensina.<sup>21,22</sup> Entre estos mediadores, la angiotensina-(1-7) es particularmente interesante porque puede ser formada directamente por la angiotensina I por endopeptidasa neutral (NEP) o propil-endopeptidasa (PEP) o de angiotensina II vía PEP, propil-cardioxipeptidasa, o por medio de la enzima ACE-2, un homólogo de ACE en humanos y ratas. Existe evidencia que sugiere que la angiotensina-(1-7) participa en el control del balance hidroelectrolítico y que juega un papel importante de contrarregulación dentro del SRA. La angiotensina-(1-7) generalmente se opone a los efectos vasculares y proliferativos de la angiotensina II<sup>23,24</sup> y ejerce complejas acciones renales. Su relevancia fisiológica es sostenida por el uso de antagonistas específicos como A-779<sup>25</sup> y D-Pro,<sup>26</sup> y más recientemente por la demostración de que es un ligando endógeno de la unión de la proteína G y el receptor *mas*, que está involucrado como mediador de las acciones biológicas de este péptido. Los niveles en plasma de angiotensina-(1-7) se encuentran elevados en niños con hipertensión esencial y este incremento persiste aun después de tener cifras de presión arterial normales. La explicación de estos niveles elevados en los niños incluye disfunción del receptor de este heptapéptido a nivel vascular y renal, o alteraciones en su formación y degradación. Simoes *et al.*<sup>27</sup> examinaron la actividad de angiotensina en tres grupos diferentes: en niños normotensos, en niños con hipertensión arterial esencial y en niños con hipertensión renovascular; sus resultados demostraron que los niveles circulantes de angiotensina-(1-7) fueron más altos que los de angiotensina I y angiotensina II en los niños con hipertensión esencial que en los de enfermedad renovascular o en los del grupo control (figura 3).

Los estudios futuros deberán estar encaminados a establecer las enzimas involucradas en la determinación de niveles elevados de angiotensina-(1-7) en los niños con hipertensión arterial. Las consecuencias clínicas de la elevación de la angiotensina-(1-7) no son del todo conocidas, pero se mencionan dos mecanismos que pueden estar involucrados en la fisiopatología de la hipertensión: 1) la disfunción de la angiotensina y 2) su acción como agente antihipertensivo. Esta angiotensina estimula la síntesis y la liberación de vasodilatadores, como las prostaglandinas y el óxido nítrico, y potencia la acción biológica de la bradicinina. Todas estas interacciones fisiológicas producen vasodilatación y antagonizan la vasoconstricción ocasionada por la angiotensina II. La elevación de la angiotensina-(1-7) puede tener como efecto una disminución de la presión arterial de tal manera que puede ser parte de un mecanismo compensatorio secundario al



**Figura 3** Comparación de los niveles de angiotensina-(1-7) en el grupo control (normotensos), en pacientes con hipertensión arterial secundaria a enfermedad renovascular y en pacientes con hipertensión esencial no tratados

incremento de la presión arterial. El uso de bloqueadores de los canales de calcio no altera la expresión periférica de ningún componente del SRA (angiotensina I, II y 1-7) en sujetos con hipertensión arterial primaria. Contrario al control de la hipertensión arterial, la circulación de los niveles de angiotensina-(1-7) permanecen elevados. Este resultado contrasta con la normalización de los niveles de plasma después de corrección quirúrgica en la hipertensión renovascular. Estos hallazgos indican que los cambios de angiotensina-(1-7) en niños con hipertensión esencial son consecuencia de una alteración de la presión arterial que depende del movimiento vascular o renal de este péptido.

### Sodio, potasio y calcio

Otros factores adicionales que tienen influencia genética y que tienen un efecto potencial sobre la presión arterial en la población joven son el sodio, el potasio y el calcio. Existe una correlación entre la ingesta de sodio y la prevalencia de hipertensión, pero el mecanismo no está bien establecido. La restricción de sodio durante los primeros seis meses de vida disminuyó de manera importante la presión sistólica en un estudio realizado por Hofman *et al.*,<sup>4</sup> pero la restricción de sodio durante 24 días no tuvo efecto sobre la presión arterial en pacientes normotensos. También se ha valorado la respuesta de la presión arterial al sodio en pacientes obesos y se ha observado correlación con las altas concentraciones de insulina en plasma, altos niveles de aldosterona y un incremento en la actividad del sistema nervioso simpático. Finalmente se considera que la sensibilidad al sodio tiene relación con la raza, la historia familiar



y la obesidad. El potasio juega un papel importante en la regulación de la presión arterial por inducción de natriuresis y la supresión en la producción o liberación de renina. Existe una correlación inversa del calcio en la dieta y la presión arterial en el niño, esto debido al incremento del calcio intracelular que al mismo tiempo aumenta el tono muscular y las resistencias vasculares periféricas.

### Hipertensión arterial sistémica secundaria

La hipertensión secundaria es más común en niños que en adultos. La historia clínica y el examen físico

son los primeros pasos en la evaluación de cualquier niño con hipertensión arterial persistentemente elevada. Así, es importante buscar los signos y síntomas que sugieran enfermedad renal (hematuria, edema y fatiga), enfermedad cardíaca (dolor torácico, disnea al ejercicio y palpitaciones) y enfermedad de otros sistemas (endocrinológico, reumatológico). Hay que preguntarle a los familiares del paciente si hubo hospitalizaciones previas, trauma, infecciones del tracto urinario y desórdenes del sueño. Asimismo, hay que investigar si hay historia familiar de diabetes mellitus, obesidad, apnea del sueño y enfermedad renal, enfermedad cardiovascular (hiperlipidemias, accidente vascular cerebral) o endocrinopatías. Muchas drogas

**Cuadro VI** Hallazgos del examen físico que son de utilidad en el diagnóstico de hipertensión

Órgano o zona afectada	Síntomas	Consecuencias
Corazón	Taquicardia	Hipertiroidismo, feocromocitoma, neuroblastoma, hipertensión primaria
	Disminución de los pulsos en extremidades inferiores	Coartación de aorta
Ojos	Cambios en la retina	Hipertensión severa (que es más probable que esté asociada con hipertensión secundaria)
Oídos, nariz y garganta	Hipertrofia adenotonsilar	Sugiere asociación con desórdenes del sueño
Estatura y peso	Retardo en el desarrollo	Insuficiencia renal
	Obesidad (IMC alto)	Hipertensión primaria
	Obesidad troncal	Síndrome de Cushing, síndrome de resistencia a la insulina
Cuello y cabeza	Facies de luna	Síndrome de Cushing
	Facies de Elfin	Síndrome de Williams
	Cuello halado	Síndrome de Turner
	Tiromegalia	Hipertiroidismo
Piel	Palidez, rubor, diaforesis	Feocromocitoma
	Acné, hirsutismo, estrías	Síndrome de Cushing, abuso de esteroides
	Manchas cafés	Neurofibromatosis
	Adenoma sebáceo	Esclerosis tuberosa
	<i>Rash</i> malar	Lupus eritematoso sistémico
	<i>Acantosis nigricans</i>	Diabetes mellitus tipo 2
Tórax	Levantamiento apical	Hipertensión crónica, hipertrofia ventricular
	Soplo en dorso	Coartación de aorta
	Frote pericárdico	Lupus eritematoso sistémico (pericarditis), insuficiencia renal (uremia)
Abdomen	Masa	Tumor de Wilms, neuroblastoma, feocromocitoma
	Epigastrio/soplo en flancos	Estenosis de arteria renal
	Riñones palpables	Riñones poliquísticos, hidronefrosis

pueden alterar la presión arterial; es importante investigar el uso de drogas ilícitas. También es importante investigar el uso de suplementos alimentarios.

### Examen físico

Se debe calcular el IMC. Un pobre crecimiento indica enfermedad crónica. Cuando la hipertensión arterial esté confirmada, debe medirse en ambos brazos y en ambas piernas; normalmente la presión es de 10 a 20 mm Hg más alta en las piernas que en los brazos; si la presión es menor, debe considerarse el diagnóstico de coartación de aorta. Se debe incluir el examen de retina. En el cuadro VI se mencionan los hallazgos físicos importantes. El examen físico del hipertenso frecuentemente es normal, excepto por la elevación de la presión. La extensión en los exámenes de laboratorio está basada en la evaluación de la edad del niño, la historia clínica, el examen físico y el nivel de la elevación de la presión arterial.

### Evaluación de las causas de la HTAS secundaria

En la hipertensión arterial secundaria la búsqueda debe ir de lo más sencillo a lo más complejo, tal y como mostramos en el siguiente orden:

1. Hay que identificar los síntomas y signos que sugieren una patología determinada.
2. Se debe descartar que esa patología sea secundaria a fármacos o a la ingesta de drogas.
3. Los niveles de renina plasmática o actividad de renina en plasma son una prueba que ayuda a valorar si hay enfermedad relacionada con hormona mineralocorticoide.

En esta última los niveles de renina son bajos o no medibles por laboratorio y pueden estar asociados con hipokalemia relativa. Los niveles altos se presentan en pacientes que tienen estenosis de la arteria renal; sin embargo, se debe tomar en cuenta que el 15 % de los niños con arteriografía evidente de estenosis de dicha arteria tienen niveles normales de renina.<sup>28,29</sup>

### Hipertensión renovascular

La hipertensión renovascular es la consecuencia de una o varias lesiones de la arteria renal que impiden el flujo a uno o a ambos riñones o a uno más segmentos intrarrenales.<sup>30,31</sup> Su presencia ocasiona una marcada

elevación de la presión arterial y es frecuente cuando se tiene el antecedente de neurofibromatosis. Existen nuevas técnicas para valorar la enfermedad renovascular, pero la experiencia en pacientes pediátricos es limitada. En consecuencia se recomienda generalmente el uso de técnicas como la arteriografía renal, la angiografía con sustracción digital y la cintigrafía (con o sin inhibición de la enzima convertidora de angiotensina). La hipertrofia ventricular izquierda es la evidencia clínica más importante de daño a órgano blanco. Se ha demostrado que aproximadamente el 34 % de los niños y adolescentes con hipertensión moderada no tratados tienen hipertrofia ventricular, por lo que se sugiere realizar ecocardiograma transtóraco en forma periódica. El índice de masa del ventrículo izquierdo es una medida estándar; un punto de corte que determina hipertrofia se obtiene cuando la masa ventricular izquierda es  $\geq 51 \text{ g/m}^2$ . Este punto de corte es  $>$  el percentil 99 para niños y adolescentes, y está asociado con un incremento de la morbimortalidad.<sup>32</sup> La presencia de hipertrofia tiene gran importancia, ya que indica el inicio o la intensificación del tratamiento antihipertensivo. Los niños y adolescentes con severa elevación de la presión tienen un riesgo mayor de efectos adversos, entre los cuales se incluyen encefalopatía hipertensiva, convulsiones, accidente vascular cerebral e insuficiencia cardíaca.<sup>33,34</sup> Cuando la hipertensión es menos severa y se establece en forma crónica, contribuye a daño a órgano blanco (los órganos más afectados suelen ser el riñón y el corazón). Dos estudios realizados en adolescentes y adultos jóvenes que fallecieron por trauma demostraron una relación significativa entre los niveles de presión arterial o hipertensión y la presencia de aterosclerosis en aorta y en arterias coronarias, pero no se ha podido determinar ni el grado de hipertensión ni el tiempo requerido para que dicho daño se estableciera. Existe dificultad para valorar el daño de hipertensión arterial sobre el sistema cardiovascular debido a la poca cantidad de estudios no invasivos que hay. Los cambios estructurales y funcionales a nivel vascular se pueden valorar midiendo el espesor íntima-media de la carótida.<sup>35</sup>

#### Cuadro VII Indicaciones para el tratamiento farmacológico en niños con hipertensión arterial

Hipertensión arterial en presencia de síntomas

Hipertensión arterial secundaria

Hipertensión arterial con daño a órgano blanco

Diabetes mellitus, tipos 1 y 2

Hipertensión arterial persistente a pesar de medidas no farmacológicas

**Cuadro VIII** Fármacos hipertensivos utilizados en niños de 1 a 17 años

Clase	Fármaco	Dosis	Intervalo de dosis	Aprobado por la FDA
Inhibidor de la ECA	Benazepril	Inicial: 0.2 mg/kg al día; no más de 40 mg diarios	Cada 24 horas	Sí
		Máxima: 0.6 mg/kg al día; no más de 40 mg diarios		
	Captopril	Inicial: 0.3-0.5 mg/kg/dosis	Tres veces al día	No
		Máxima: 6 mg/kg al día		
	Enalapril	Inicial: 0.08 mg/kg al día; no más de 5 mg diarios	Cada 24 horas o tres veces al día	Sí
		Máxima: 0.6 mg/kg; no más de 40 mg diarios		
	Fosinopril	Niños de más de 50 kg	Cada 24 horas	Sí
Inicial: 5-10 mg al día Máxima: 40 mg al día				
Lisinopril	Inicial: 0.07 mg/kg al día; no más de 5 mg diarios	Cada 24 horas	Sí	
	Máxima: 0.6 mg/kg al día; no más de 40 mg diarios			
Quinapril	Inicial: 5-10 mg al día	Cada 24 horas	No	
	Máxima: 80 mg al día			
Bloqueador de los receptores de angiotensina	Irbesartán	Niños de 6 a 12 años: 75-150 mg al día	Cada 24 horas	Sí
		Niños mayores de 13 años: 150-300 mg al día		
Losartán	Losartán	Inicial: 0.7 mg/kg al día; no más de 50 mg diarios	Cada 24 horas	Sí
		Máxima: 1.4 mg/kg al día; no más de 100 mg diarios		
Alfa- y betabloqueador	Labetalol	Inicial: 1-3 mg/kg al día	Dos veces al día	No
		Máxima: 10-12 mg/kg al día; no más de 1200 mg diarios		
Betabloqueador	Atenolol	Inicial: 0.5-1 mg/kg al día	Dos o tres veces al día	No
		Bisoprolol		
	Metoprolol	Inicial: 1-2 mg/kg al día	Dos veces al día	No
		Máxima: 6 mg/kg al día; no más de 200 mg diarios		
Propranolol	Propranolol	Inicial: 1-2 mg/kg al día	Dos o tres veces al día	Sí
		Máxima: 4 mg/kg al día; no más de 640 mg diarios		

Continúa en la página S63

Clase	Farmaco	Dosis	Intervalo de dosis	Aprobado por la FDA
Bloqueador de los canales de calcio	Amlodipina	Niños de 6 a 17 años: 2.5-5 mg una vez al día	Cada 24 horas	Sí
	Felodipina	Inicial: 2.5 mg al día Máxima: 10 mg al día	Cada 24 horas	No
Agonista alfa central	Clonidina	Niños mayores de 12 años	Dos veces al día	Sí
Diurético	Hidroclorotiazida	Inicial: 1 mg/kg al día	Dos veces al día	Sí
		Máxima: 3 mg/kg al día; no más de 50 mg diarios		
	Clonidina	Inicial: 0.3 mg/kg al día	Dos veces al día	No
		Máxima: 2 mg/kg al día; no más de 50 mg diarios		
	Furosemide	Inicial: 0.5-2.0 mg/kg por dosis	Una o dos veces al día	No
		Máxima: 6 mg/kg al día		
Espironolactona	Inicial: 1 mg/kg al día	Una o dos veces al día	No	
Amilorida	Inicial: 0.4-0.625 mg/kg al día	Cada 24 horas	No	
Alfaantagonistas periféricos	Doxazosina	Inicial: 1 mg/día	Una vez al día	No
	Prazocin	Inicial: 0.05-0.1 mg/kg al día	Tres veces al día	No
		Máxima: 0.5 mg/kg al día		
Vasodilatador	Hidralacina	Niños menores de 12 años	Una o tres veces al día	Sí
		Niños menores de 12 años Inicial: 0.2 mg/kg al día		
	Minoxidil	Máxima: 50 mg al día	Una o tres veces al día	Sí
		Niños mayores de 12 años Inicial: 5 mg/kg al día		

FDA = Food and Drug Administration [de los Estados Unidos]; ECA = enzima convertidora de angiotensina

Continúa de la página S62

## Tratamiento médico

### Modificación del estilo de vida

Reducir el peso es parte del tratamiento primario para la hipertensión relacionada con obesidad. Prevenir el exceso y la ganancia anormal de peso puede ayudar a disminuir el incremento de la presión arterial.

La actividad física regular y la restricción de la vida sedentaria pueden ayudar a mantener el peso ideal y disminuir la presencia de hipertensión arterial.

La modificación de la dieta debe ser fuertemente animada en el niño y el adolescente, sobre todo en aquellos que están en el rango de prehipertensión.

Los pacientes hipertensos se benefician con un incremento de vegetales, frutas y fibra en la dieta y una reducción de sodio. A pesar de que algunos estudios sugieren la administración de suplementos de calcio, la evidencia clínica es muy limitada para soportar esta recomendación. La reducción de sodio se ha asociado con una pequeña reducción en la presión arterial en rangos de 1 a 3 mm Hg.

### Tratamiento farmacológico

El tratamiento farmacológico<sup>1</sup> está indicado en niños con hipertensión arterial secundaria o primaria que no tienen

un control adecuado con las modificaciones en el estilo de vida.<sup>2</sup> Los medicamentos de uso más común para el control de la presión en este grupo de edad son los inhibidores de la ECA, los bloqueadores de los receptores de angiotensina, los betabloqueadores, los bloqueadores de los canales de calcio y los diuréticos.<sup>3</sup> La meta en el tratamiento antihipertensivo es que se logre una reducción de la presión arterial < el percentil 95.

En caso de hipertensión severa, el tratamiento debe ser intravenoso.

En el cuadro VII se enumeran algunas indicaciones para el uso de drogas antihipertensivas en el niño. Estas indicaciones incluyen la presencia de síntomas secundarios, hipertensión secundaria, daño a órgano blanco establecido y falla en el control de la presión con medidas no farmacológicas.

Actualmente existe una gran cantidad de medicamentos que se utilizan para el control de la presión arterial en los niños, pero se prefiere el uso de diuréticos y bloqueadores betaadrenérgicos como medicamentos de primera línea, aunque existen situaciones especiales ante las que se prefieren otros fármacos, por ejemplo, los inhibidores de la ECA o los bloqueadores de los receptores de angiotensina en niños con diabetes mellitus y microalbuminuria, así como el uso de bloqueadores betaadrenérgicos o bloqueadores de los canales de calcio en niños hipertensos con migraña. No se tiene experiencia en el uso de medicamentos

**Cuadro IX** Fármacos antihipertensivos para el tratamiento de hipertensión arterial severa (niños de 1 a 17 años)

Clase	Fármaco	Dosis	Vía de administración
<b>Uso común</b>			
Esmolol	Betabloqueador	100-500 µg/kg/minuto	Infusión intravenosa
Hidralacina	Vasodilatador	0.2-0.6 mg/kg por dosis	Intravenosa o intramuscular
Labetalol	Alfa- o betabloqueador	Bolo: 0.2-1.0 mg/kg por dosis; no más de 40 mg por dosis Infusión: 0.25-3.0 mg/kg por hora	Intravenosa en bolo o en infusión
Nicardipina	Bloqueador de los canales de calcio	1-3 µg/kg por minuto	Infusión intravenosa
Nitroprusiato de sodio	Vasodilatador	0.53-10 µg/kg por minuto	Infusión intravenosa
<b>Uso ocasional</b>			
Clonidina	Alfaagonista central	0.05-0.1 mg por dosis; puede repetirse, pero la dosis total no puede exceder más de 0.8 mg	Vía oral
Enalapril	Inhibidor de la ECA	0.05-0.1 mg/kg por dosis; no más de 1.25 mg por dosis	Bolo intravenoso
Fenoldopam	Agonista del receptor de dopamina	0.2-0.8 µg/kg por minuto	Infusión intravenosa
Minoxidil	Vasodilatador	0.1-0.2 mg/kg por dosis	Vía oral

ECA = enzima convertidora de angiotensina

combinados, excepto en bisoprolol/hidroclorotiazida,<sup>36</sup> por lo que su uso rutinario en niños no se recomienda (cuadro VIII).

## Emergencia hipertensiva

Se considera emergencia hipertensiva cuando la presión arterial se encuentra por arriba del percentil 99 y hay síntomas de daño a órgano blanco, como encefalopatía hipertensiva, la cual se manifiesta en el niño la mayo-

ría de las veces por la presencia de crisis convulsivas. Se recomienda reducir la presión arterial en un 25 % en las primeras ocho horas para llevarla a valores normales en las siguientes 26 a 48 horas. En el cuadro IX están las dosis de los fármacos recomendados para su tratamiento.

**Declaración de conflicto de interés:** los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

## Referencias

- Lomelí C, Rosas M, Mendoza-González C, Mendez A, Lorenzo JA, Buendía A, et al. Hipertensión arterial sistémica en el niño y adolescente. *Arch Cardiol Mex*. 2008;78 Supl 2: S2:82-93.
- Lurbe E, Cifkova R, Cruickshank JK, Dillon MJ, Ferreira I, Invitti C, et al. Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European society of hypertension. *J Hypertens*. 2009;27:1719-42.
- National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Pressure in Children and Adolescents. The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatr*. 2004;114:555-76.
- Hofman A, Hazelbroek A, Valkenburg HA. A randomized trial of sodium intake and blood pressure in newborn infants. *JAMA*. 1983;250(3):370-3.
- Spagnolo A, Giussani M, Ambruzzi AM, Bianchetti M, Maringhini S, Matteucci MC, et al. Focus on prevention, diagnosis and treatment of hypertension in children and adolescents *Italian Journal of Pediatrics* 2013, 39:20: 1-14.
- Muñoz R, Romero B, Medeiros M, Velásquez L. Manejo y tratamiento de la hipertensión arterial en niños. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 1997;54:335-43.
- Matsuoka S, Awazu M. Masked hypertension in children and young adults. *Pediatr Nephrol*. 2004;19(6):651-4.
- US Department of Health and Human Services. Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Health Statistics. National Health and Nutrition Examination Survey. CDC Grown Charts: United States (accessed 2001 June, 4).
- Freedman DS, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. The relation of overweight to cardiovascular risk factors among children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics*. 1999;103:1175-82.
- Olaiz-Fernández G, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Rojas R, Villalpando-Hernández S, Hernández-Avila M et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública; 2006.
- Sorof JM, Poffenbarger T, Franco K, Bernard L, Portman RJ. Isolated systolic hypertension, obesity, and hyperkinetic hemodynamics states in children. *J Pediatr*. 2002;140(6):660-6.
- World Health Organization (WHO). Programme of Nutrition, Family and Reproductive Health. Obesity. Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity. Geneva, 3-5 June, 1997. Geneva: WHO; 1998.
- Sorof J, Daniels S. Obesity hypertension in children: a problem of epidemic proportions. *Hypertension*. 2002;40:441-7.
- Goodman E, Daniels SR, Morrison JA, Huang B, Dolan LM. Contrasting prevalence of and demographic disparities in the World Health Organization and National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III definitions of metabolic syndrome among adolescents. *J Pediatr*. 2004;145(4):445-51.
- Marcus CL, Greene MG, Carroll JL. Blood pressure in children with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157:1098-103.
- Mindell JA, Owens JA. A clinical Guide to Pediatric Sleep: Diagnosis and Management of Sleep Problems. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2003.
- Guillery EN, Robillard JE. The Renin-Angiotensin System and blood pressure regulation during infancy and childhood. *Pediatr Clin North Am*. 1993;40:61-79.
- Flynn JT. Evaluation and management of hypertension in childhood. *Prog Pediatr Cardiol*. 2001;12:177-88.
- Bartsh SM, Aronson AJ. Childhood hypertension. An update on etiology, diagnosis, and treatment. *Pediatr Clin North Am*. 1999;46:235-52.
- Flynn JT. Hypertension in adolescents. *Adolesc Med Clin*. 2005;16:111-29.
- Santos RA, Campagnole-Santos MJ, Andrade SP. Angiotensin -(1-7): a update. *Regul Pept*. 2000;91:45-62.
- Carey RM, Siragy HM. Newly recognized components of the Renin-Angiotensin System: potential roles in cardiovascular and renal regulation. *Endocrine Rev*. 2003;24:261-71.
- Ferrario CM, Chappell MC, Dean RH, Iyer SN. Novel angiotensin peptides regulate blood pressure, endothelial function, and natriuresis. *J Am Soc Nephrol*. 1998;9:1716-22.
- Campbell DJ. The Renin Angiotensin and Kallikrein Kinin Systems. *Int J Biochem Cell Biol*. 2003;35:784-91.
- Simoes e Silva AC, Bello APC, Baracho NCV, Khosla MC, Santos RAS. Diuresis and natriuresis produced

- by long-term administration of a selective Angiotensin-(1-7) antagonist in normotensive and hypertensive rats. *Regul Pept.* 1998;74:177-84.
26. Santos RA, Haibara AS, Campagnole-Santos MJ, Simoes e Silva AC, Paula RD, Pinheiro SV et al. Characterization of a new selective antagonist for Angiotensin-(1-7), D-Pro-Angiotensin-(1-7). *Hypertension.* 2003;41(3 Pt 2):737-43.
  27. Simoes e Silva AC, Diniz JS, Regueira FA, Santos RAS. The renin angiotensin system in childhood hypertension: selective increase of angiotensin-(1-7) in essential hypertension. *J Pediatr.* 2004;145:93-8.
  28. Hiner LB, Falkner B. Renovascular hypertension in children. *Pediatr Clin North Am.* 1993;40:123-40.
  29. Dillon MJ, Ryness JM. Plasma renin activity and aldosterone concentration in children. *Br Med J.* 1975;4(5992):316-9.
  30. Watson AR, Balfe JW, Hardy BE. Renovascular hypertension in childhood: a changing perspective in management. *J Pediatr.* 1985;106:366-372.
  31. Dillon MJ. The diagnosis of renovascular disease. *Pediatr Nephrol* 1997;11:366-72.
  32. Daniels SR, Kimball TR, Morrison JA, Khoury P, Witt S, Meyer RA. Effect of lean body mass, blood pressure, and sexual maturation on left ventricular mass in children and adolescents. Statistical, biological, and clinical significance. *Circulation.* 1995;92:3249-54.
  33. Still JL, Cottom D. Severe hypertension in childhood. *Arch Dis Child.* 1967;42:34-9.
  34. Gill DG, Mendes de Costa B, Cameron JS, Joseph MC, Ogg CS, Chantler C. Analysis of 100 children with severe and persistent hypertension. *Arch Dis Child.* 1976;51(12):951-6.
  35. Davis PH, Dawson JD, Riley WA, Lauer RM. Carotid Intimal-medial thickness is related to cardiovascular risk factors measured from childhood through middle age: the Muscatine Study. *Circulation.* 2001;104:2815-9.
  36. Sorof JM, Cargo P, Graepel J, Humphrey D, King E, Rolf C, et al. Beta-blocker/thiazide combination for treatment of hypertensive children: a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatr Nephrol.* 2002;17:345-50.