

Actualización

Uso de fármacos antihipertensivos en pediatría: ¿Existe evidencia suficiente?

Dres. Camilo Lis,* Pedro Forcada,** Prof. Pedro Lipszyc,* Pablo Calabro,* Luciano Goldsman,* Matías Iglücki,* Eduardo Pérez* y Ernesto Ylarri*

RESUMEN

El informe del Segundo Grupo de Tareas sobre el control de la presión arterial en los niños estableció guías para el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión infantil. Estas recomiendan un enfoque individualizado para la terapéutica apropiada en cada caso e incluyen la elección de los fármacos más pertinentes.

En este artículo se presenta un análisis de las bases racionales para la selección de un fármaco antihipertensivo en pediatría.

En general, la terapéutica antihipertensiva en niños se caracteriza por la ausencia de estudios clínicos controlados aleatorizados con buen diseño. Por lo tanto, la evidencia disponible es escasa y de baja calidad.

No obstante ello, las nuevas regulaciones están alentando a las compañías farmacéuticas a llevar a cabo estudios en niños para desarrollar fármacos con indicaciones pediátricas.

Palabras clave: antihipertensivos, niño, hipertensión.

SUMMARY

The report of the second Task Force on Blood Pressure Control in Children has set out guidelines for the diagnosis and treatment of high blood pressure in children. An individualized approach is recommended for an appropriate therapy, including in each case the choice of the most suitable antihypertensive agents.

An analysis on the rational basis to the antihypertensive drug selection in pediatrics is presented.

Usually, antihypertensive therapy in children is characterized by a lack of well-designed randomized controlled trials. Therefore, evidence is scarce and of low quality.

However, new regulations are encouraging pharmaceutical companies to carry out studies in children to explore drugs indications in pediatrics.

Key words: antihypertensives, children, hypertension.

INTRODUCCIÓN

En los últimos 20 años se han producido profundos cambios conceptuales sobre la importancia de medir la presión arterial (PA) en los niños para el cuidado de la salud pediátrica y la prevención de la hipertensión (HTA) esencial del adulto. En los años 80, la atención se dirigía hacia la identificación y tratamiento de

formas secundarias de HTA, como enfermedad renal parenquimatosa y estenosis de la arterial renal, que representan la mayoría de los casos. Hoy en día, la medición de la PA se ha incorporado al examen pediátrico de rutina para detectar HTA asintomática.¹ Un gran relevamiento arrojó que la elevación de la PA durante la infancia es más común de lo que se pensaba, particularmente en los adolescentes.² En algunos casos este aumento tensional representa el inicio de una verdadera HTA esencial.³ En el año 1987, el Segundo Grupo de Trabajo (GDT) del Programa Nacional de Educación en Hipertensión de los EE.UU. presentó un informe que permitió desarrollar tablas normativas sobre la presión arterial (PA) en niños y adolescentes.¹ Este informe constituye una guía para el diagnóstico y tratamiento de la HTA en pediatría. En 1996 se publicó una actualización del informe, sobre una base de datos de niños recopilada entre los años 1988 y 1991.⁴ Esta introdujo tablas normativas nuevas que toman en cuenta los efectos del tamaño corporal y la tasa de crecimiento al relacionar la PA con la talla, además de la edad y el sexo.⁴ También adoptó la fase V de Korotkoff para definir la PA diastólica (PAD).⁴

El segundo GDT define como HTA a un nivel de PA, promedio en 3 tomas, mayor al percentilo 95 (Pc95). Así se calcula una prevalencia de HTA en la población pediátrica de los EE.UU. de por menos 1-3%.²⁻⁴ En la Argentina, Dei-Cas y col. señalaron una prevalencia de 4,7% en las mujeres y de 13% en varones en adolescentes del área metropolitana de Buenos Aires.⁵ Estos datos coinciden con los descriptos por Bendersky y col. en Córdoba.⁶

En general, la HTA sostenida en niños y adolescentes se puede clasificar, al igual que en adultos, como secundaria (tiene

* Primera Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires.

** Cardiopsis.

Correspondencia:

Paraguay 2155, piso 15°, (1025) Buenos Aires.
1catfco@fmed.uba.ar y /o camilolis@radar.com.ar

una causa identificable) o esencial (sin causa identificable). Pero a diferencia de lo que ocurre en los adultos, en los que en más del 90% de los casos la HTA es esencial, en pediatría esta forma es rara entre los lactantes y los niños pequeños, aunque su prevalencia aumenta significativamente durante la infancia y la adolescencia. En realidad, un estudio poblacional sugirió que hasta el 88% de los hipertensos adolescentes tienen HTA esencial.³ Una buena regla general a seguir es que la probabilidad de identificar una causa secundaria de HTA está inversamente relacionada con la edad del niño, y directamente relacionada con el grado de elevación de la PA. En la *Tabla 1* se enumeran las causas de HTA más probables en los dife-

rentes grupos etarios. En la *Figura 1* se presenta un algoritmo para la evaluación de la PA en niños y adolescentes.

Tratamiento de la hipertensión en niños: Objetivos, recomendaciones y tendencias

Si bien se calcula que menos del 1% de todos los niños requerirán alguna vez tratamiento antihipertensivo,⁷ esa probabilidad aumenta notablemente en ciertos grupos como los pacientes renales o cardíacos, los pacientes trasplantados, los niños diabéticos, los hijos de padres hipertensos o los adolescentes obesos.⁸ El objetivo del tratamiento es una reducción de la PA por debajo del Pc95 para edad, sexo y talla.⁷ Como ocurre en los adultos, existe una amplia eviden-

TABLA 1. Causas comunes de hipertensión arterial pediátrica

Neonatos (0-30 días)	Lactantes - 6 años	6 -10 años	10 años-Adolescentes
<i>Renovascular</i> Trombosis de la arteria renal Trombosis de la vena renal	<i>Parénquimatosa renal</i> Pielonefritis Glomerulonefritis SUH	<i>Estenosis de la arteria renal</i> Parénquimatosa renal Glomerulonefritis Nefropatía por reflujo Pielonefritis Vasculitis	<i>Cardiovascular</i> Hipertensión esencial
<i>Parénquimatosa renal</i> Uropatía obstructiva Displasia renal Enfermedad renal poliquística	Displasia renal Enfermedad renal poliquística Uropatía obstructiva Enfermedad de Takayasu Enfermedad renal terminal Estenosis de la arteria renal	<i>Endocrina</i> Exceso de corticosteroides Hiperaldosteronismo (adenoma, hiperplasia) Feocromocitoma	<i>Parénquimatosa renal</i> Glomerulonefritis Enfermedad renal terminal Pielonefritis
<i>Neoplasia</i> Neuroblastoma Nefroma mesoblástico	<i>Neoplasias</i> Tumor de Wilms Hipertensión esencial	<i>Cardiovascular</i> Hipertensión esencial	
<i>Cardiovascular</i> Coartación de la aorta	<i>Cardiovascular</i> Coartación de la aorta		
<i>Endocrina</i> Hipertiroidismo			
<i>Fármacos</i> Corticosteroides Gotas oftálmicas de fenilefrina Teofilina Cafeína Consumo moderno de drogas (ejemplo: cocaína)	<i>Endocrina</i> Exceso de corticosteroides Feocromocitoma <i>SNC</i> Lesiones ocupantes de espacio		
<i>Otras</i> Displasia broncopulmonar Hemorragia intracraneal Convulsiones ECMO Sobrecarga de volumen Defectos del cierre de la pared abdominal	<i>Fármacos</i> Anfetaminas Gotas oftálmicas de fenilefrina Glucocorticoides Mineralocorticoides <i>Otros</i> Envenenamientos (plomo, mercurio)		

*Adaptado de: Temple ME, Nahata MC. Treatment of pediatric hypertension. *Pharmacotherapy* 2000; 20(2):140-150.

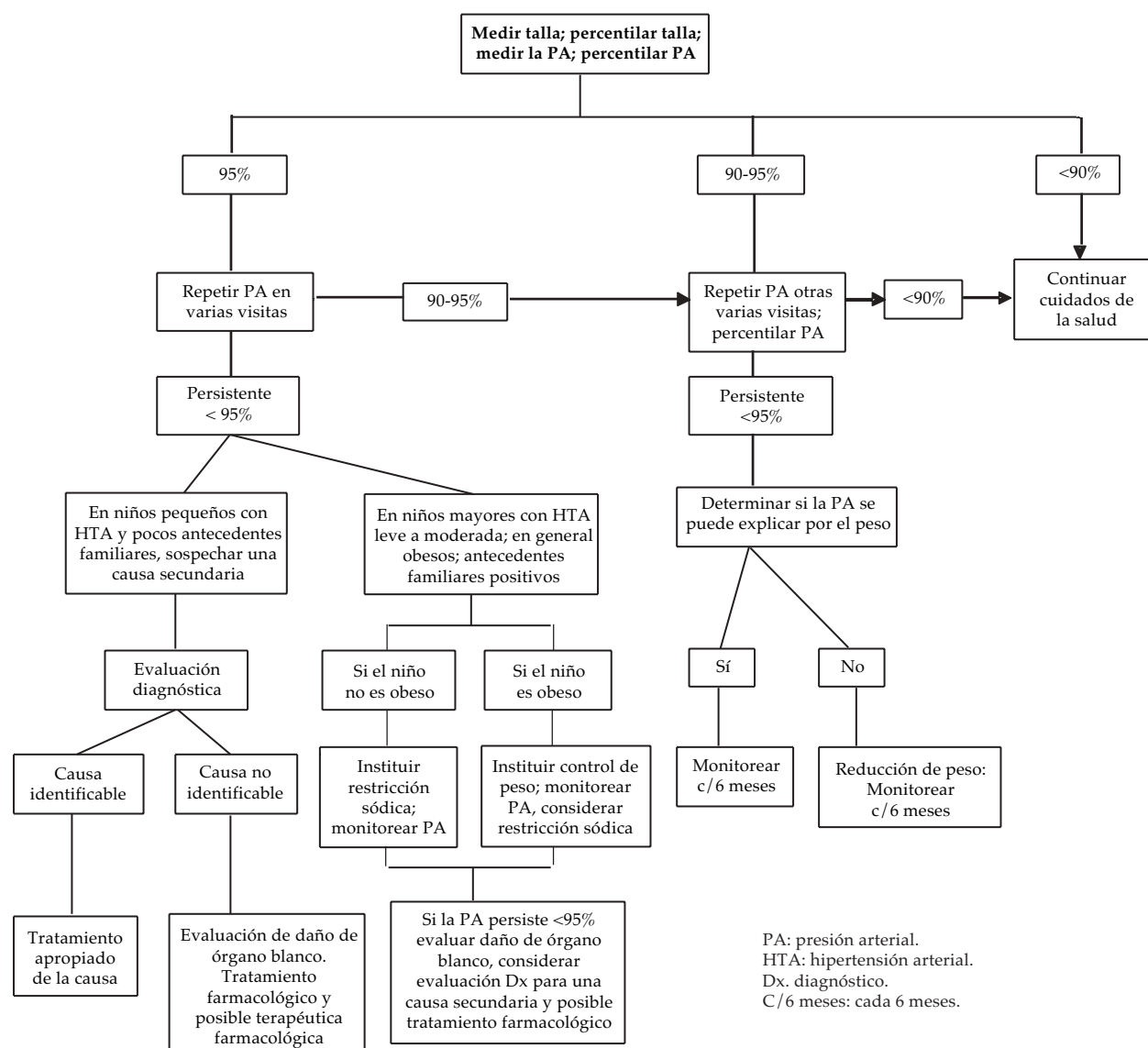
cia para el uso de intervenciones no farmacológicas, como reducción de peso, ejercicio e intervenciones dietarias, para la mayoría de los hipertensos pediátricos.⁴

Sin embargo, en aquellos pacientes no adherentes al tratamiento o en quienes no se alcanza la normotensión al cabo de 3 a 6 meses, especialmente si coexisten antecedentes familiares de HTA, hiperlipidemia, enfermedades cardiovasculares o evidencia de daño de órgano blanco (como hipertrofia ventricular izquierda), se debe considerar el tratamiento farmacológico.^{7,9} En los niños con

HTA grave (PA>Pc99) o sintomática generalmente se comienza con una terapéutica farmacológica simultáneamente con la no farmacológica.^{4,7}

El informe del segundo GDT ofrece guías para el uso de antihipertensivos en los niños. Los fármacos y sus recomendaciones se presentan en la *Tabla 2*, que contiene los medicamentos recomendados para el tratamiento agudo de la HTA, y en la *Tabla 3*, que enumera los utilizados en la terapéutica antihipertensiva crónica.⁴ Se refuerza la necesidad de individualización del tratamiento según los

FIGURA 1. Algoritmo de diagnóstico y tratamiento del niño con hipertensión arterial



Adaptado de Circulation 2002; 106:143-160.

requerimientos de cada paciente, según el nivel de PA, el grado de respuesta y la ocurrencia de efectos adversos, así como de las comorbilidades.⁴ En la actualización de 1996, no se hace más mención específica al enfoque escalonado recomendado por el informe del año 1987 ni se ofrecen alternativas en su reemplazo.⁴ Se señala que los diuréticos y los beta-bloqueantes continúan siendo medicaciones útiles, aunque ahora se dispone también de una gran cantidad de fármacos antihipertensivos de nuevas clases como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los antagonistas del calcio.⁴ Además, ha irrumpido una nueva clase de antihipertensivos, los antagonistas de la angiotensina II y se está definiendo su papel en el tratamiento de la HTA.

La modalidad de enfoque individualizado⁴ también se observa en el último informe del *Joint National Committee* publicado a principios de este año.¹⁰ Los estudios prescriptivos señalan que en los EE.UU., los IECA y los antagonistas del calcio lideran por número de prescripciones. Entonces, se pueden plantear varias preguntas: ¿Sobre qué bases se fundan esas preferencias? ¿Cuál es la evidencia que se dispone para el uso de fármacos antihipertensivos en pediatría, en general? ¿Resulta suficiente?

Estudios con antihipertensivos en pediatría: Limitaciones de los datos actuales

La revisión que aquí se presenta expone los resultados de una búsqueda realizada en Medline y LILACS sobre estudios clínicos con antihipertensivos en pediatría, publicados entre los años 1980 y 2003. Para ella se utilizaron los términos: antihipertensivos,

niños; hipertensión. En Medline la búsqueda se limitó con los siguientes criterios: clinical trials, randomized clinical trials, idioma inglés y castellano y artículos con abstracts. Las referencias encontradas se recogieron y filtraron según su relevancia respecto al sujeto de estudio. *A posteriori* se efectuó un análisis en profundidad de las publicaciones seleccionadas.

Contrariamente a lo que ocurre en los adultos, el tratamiento de la HTA en niños se caracteriza por la escasez de datos provenientes de estudios clínicos controlados y aleatorizados.^{7,8} En nuestra búsqueda sólo se encontraron 10 ensayos de este tipo¹¹⁻²⁰ pertenecientes a 7 antihipertensivos distintos. En su mayoría los datos de eficacia y seguridad provinieron de estudios no controlados o con diseños retrospectivos.⁷ Por ende, la evidencia extractable de esos estudios es cuestionable respecto a su validez interna para demostrar eficacia o seguridad de los fármacos estudiados. También llama la atención la escasez de estudios de farmacocinética en niños. Si se excluyen a los diuréticos, muy pocos antihipertensivos introducidos en los últimos 20 años tienen algún estudio bien diseñado de farmacocinética o información posológica en niños y ninguno tiene indicación pediátrica.²¹ De acuerdo con lo anterior, el Congreso de los EE.UU. promulgó una ley de modernización de la Food and Drug Administration (FDA).²¹ Entre otras previsiones, esta ley le exige a la FDA la publicación de un listado de fármacos aprobados para los cuales haya información adicional que pueda ser beneficiosa para los niños. En términos prácticos, la ausencia de estudios clínicos en poblaciones pediátricas establece la obligación para los fabricantes de anun-

TABLA 2: Terapia antihipertensiva en la emergencia en niños*

Nifedipina	0,25-0,50 mg/kg VO. Puede repetirse 2 veces si no hay respuesta.
Nitroprusiato de sodio	0,5-1 µg/kg/min IV inicial. Puede aumentarse progresivamente a 8 µg/kg/min.
Labetalol	0,2-1 mg/kg/dosis IV. Se puede aumentar de 1 mg/kg/dosis hasta lograr respuesta.
Esmolol	500-600 µg/kg/IV dosis de carga en 1-2 min. Luego 200 µg/kg/min. Se puede aumentar en 50-100 µg/kg c/5-19 min hasta un máximo de 1000 µg/kg.
Minoxidilo	0,1-0,2 mg/kg oral.

* Adaptado de: Update on the 1987 Task Force on High Blood Pressure in children and Adolescents: A working group report from the National High Blood Pressure Education Program. *Pediatrics*, 1996; 98:649-658.

ciarlo a los consumidores en el prospecto, porque la extrapolación de resultados de los fármacos en adultos hacia los niños puede ser errónea al momento de identificar diferencias potenciales en las dosis, eficacia y eventos adversos. También establece una serie de mecanismos por los cuales los fabricantes pueden ganar hasta 6 meses adicionales de protección de mercado, si efectúan ensayos clínicos pediátricos adecuados y bien controlados. Por esta razón, varias empresas farmacéuticas han iniciado trámites para desarrollar ensayos clínicos en pacientes pediátricos.²¹ A pesar de lo anterior, la investigación clínica en niños sigue ofreciendo numerosos desafíos éticos y logísticos para su realización y algunos especialistas han llamado la atención sobre el riesgo de que los futuros ensayos clínicos se concentren sólo en ciertos grupos etarios de interés para la

industria farmacéutica, como los adolescentes.²² Por eso, los pediatras que tratan niños con HTA están en clara desventaja con respecto a sus colegas que tratan hipertensos adultos; tienen que extrapolar las dosis pediátricas de las dosis usadas en adultos y a menudo, adaptarlas empíricamente.

Hipertensión crónica

En la *Tabla 3* se enumeran los fármacos recomendados por el segundo GDT para el tratamiento de la HTA crónica. Aunque los diuréticos y los beta-bloqueantes continúan siendo útiles,⁴ la tendencia actual es a iniciar la terapéutica con antagonistas de los canales del calcio o IECA debido a su eficacia y su bajo perfil de efectos adversos. Además, en el caso de los IECA, se suman sus probados efectos benéficos sobre la función cardíaca, la vasculatura periférica y renal.⁴

TABLA 3: Fármacos antihipertensivos para el tratamiento crónico en niños*

Fármacos	Dosis inicial (mg/kg)	Dosis de mantenimiento (mg/kg)	Intervalo entre dosis (hs)
Agentes bloqueantes adrenérgicos			
Alfa-bloqueantes:			
Prazosin	0,05-0,1	0,5	6-8
Beta-bloqueantes:			
Atenolol	1	8	12-24
Propranolol	1	8	6-12
Alfa-agonistas:			
Clonidina	0,05-0,1 (dosis total)	3 (dosis total)	6
Antagonistas cálcicos			
Nifedipina	0,25	3	4-6
Nifedipina LP	0,25	0,3	12-24
Amlodipina	0,1	3	12
Inhibidor de la enzima convertidora			
Captopril:			
Niños	1,5	6	8
Neonatos	0,03-0,15	2	8-24
Enalapril	0,15	no establecida	12-24
Diuréticos:			
Furosemida	1	12	4-12
Hidroclorotiazida	1	2-3	12
Espironolactona	1	3	6-12
Triamtireno	2	3	6-12
Vasodilatadores			
Hidralazina	0,75	7,5	6
Minoxidilo	0,01-0,02	1	12

* Adaptado de: Update on the 1987 Task Force on High Blood Pressure in children and Adolescents: A working group report from the National High Blood Pressure Education Program. Pediatrics, 1996;98:649-658.

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

La enzima convertidora de angiotensina (ECA), es una enzima circulante que cataliza la conversión de angiotensina I a angiotensina II (ATII) y que hidroliza un amplio espectro de sustratos, entre otros la bradiquinina, un potente vasodilatador endógeno.²³ La ATII aumenta la presión arterial mediante la vasoconstricción directa de la vasculatura arterial y el aumento de la retención de sodio y agua mediada por la aldosterona. La ATII también aumenta la actividad del sistema simpático y tiene un efecto inotrópico directo sobre el corazón. El incremento de la retención de sal y agua, a su vez, aumenta el volumen plasmático y subsecuentemente incrementa el gasto cardíaco, uno de los determinantes principales de la PA.²³

De todos los IECA disponibles, sólo el captopril y el enalapril se han estudiado sistemáticamente en los niños. En un estudio prospectivo con captopril,⁸ se incluyeron 73 niños de varios centros, la mayoría de los cuales, tenían enfermedad renal o renovascular. Generalmente asociado con otros antihipertensivos (generalmente diuréticos o beta-bloqueantes), el captopril resultó eficaz en alrededor del 60% de los pacientes estudiados, con una incidencia de efectos adversos de 49%.⁸ El 48% de los pacientes ya habían experimentado efectos adversos con otros antihipertensivos antes del estudio.⁸ En otros ensayos, la mayoría de ellos monocéntricos o retrospectivos,^{8,14,24} el captopril resultó eficaz tanto en adolescentes²⁵ y niños menores⁸ como lactantes.²⁵ Los lactantes requirieron dosis significativamente menores que los niños mayores en mg/kg de peso.²⁵ El captopril también es eficaz en niños con enfermedad renal, incluidos casos graves.^{8,15} Los efectos adversos potenciales del captopril incluyen riesgos de hipotensión de primera dosis y desarrollo de insuficiencia renal aguda oligúrica.^{8,25} Una desventaja del captopril es que tiene una duración de acción corta. Por eso, es necesario administrarlo 3 veces al día para mantener un control sostenido de la PA. Ello desplazó el interés hacia IECA de acción más prolongada, especialmente el enalapril. Hace poco se publicaron los resultados de tres estudios patrocinados por la industria farmacéutica sobre el uso de enalapril en niños. El primero fue un estudio

de seguridad y eficacia en 110 niños entre 6 y 16 años con HTA diastólica (definida como un PA diastólica [PAD] > Pc95).¹⁶ Demostró que enalapril disminuyó la PA de manera dependiente de la dosis con baja incidencia de efectos adversos.¹⁶ Aunque el estudio utilizó varias dosis diferentes de enalapril, no incluyó una fase de escalonamiento de la dosis; por lo que se desconoce la dosis para alcanzar un nivel deseado de PA. Las principales conclusiones del estudio fueron que existe una relación dosis-respuesta con el enalapril y que las dosis mayores se asociaron con reducciones mayores de la PA.¹⁶ Además, la fase de asignación a tratamiento activo contra placebo, confirmó la eficacia antihipertensiva de las dosis más altas. La dosis inicial de 2,5 mg en los niños con peso < 50 kg y de 5 mg en los que pesan > 50 kg, administradas 1 vez por día, redujeron eficazmente la PA en la mayoría de los pacientes.¹⁶ El segundo y tercer ensayo fueron uno de farmacocinética en lactantes y niños comparados con adultos²⁶ y otro de biodisponibilidad de una suspensión de enalapril comparada con comprimidos de 10 mg.¹⁷ Los mismos investigadores publicaron recientemente los resultados de dos estudios de diseño similar^{27,18} con otro IECA, el lisinopril. A diferencia del estudio con enalapril, en el estudio de eficacia²⁷ se investigó la titulación de dosis en cada uno de los tres rangos de dosis prevista (baja, mediana y alta). Las conclusiones extraídas fueron que se verificó una estrecha relación dosis-respuesta, entre la dosis más baja, 0,625 mg/1,25 mg y cada una de las dosis siguientes, 2,5 mg/5 mg (dosis mediana) y 20 mg/40 mg (dosis alta) en el valle de la PA sistólica, lo que resultó en una pendiente de -0,3 mm Hg por unidad de aumento en el índice de dosis (1:4:32; p<0,001). Asimismo, la diferencia media entre el grupo activo y el placebo fue de 6,2 mm Hg, considerada estadísticamente y clínicamente significativa.²⁷ El ensayo acompañante de farmacocinética demostró la utilidad de una suspensión oral de lisinopril en niños y lactantes.¹⁸

Entre los efectos adversos asociados al uso de IECA se citan: tos, hipercalemia, angioedema, fatiga, neutropenia y alteraciones del gusto.²⁸ Otro efecto adverso significativo de este grupo de fármacos como clase, es una intensa reducción del filtrado glomerular

en pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal en monorrenos o trasplantados.⁴ Además, durante el segundo y tercer trimestre, los IECA están asociados con toxicidad fetal y neonatal, por ende deben utilizarse con precauciones en adolescentes mujeres sexualmente activas.⁴

Antagonistas de los receptores de la angiotensina II

Además de los IECA, una nueva clase de fármacos, los antagonistas de los receptores de la angiotensina II, también ejerce sus efectos a través del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Se trata de inhibidores selectivos de los receptores tipo I de la angiotensina II (AT1).²³ En el hombre se han aislado dos tipos de receptores de la ATII, los llamados receptores AT1 y los receptores AT2. Los AT1 son responsables de los efectos clásicos de la ATII: vasoconstricción, aumento de la producción y liberación de aldosterona, hipertrofia miocárdica, proliferación del músculo liso de la pared arterial, reabsorción de sodio por los túbulos renales, aumento de la actividad adrenérgica periférica, liberación de vasopresina, estimulación de la actividad simpática y menor flujo renal.²³ Los AT2 median los efectos contrarios, antagonizando a los AT1: estimulan la apoptosis, son antiproliferativos, estimulan la neogénesis endotelial vascular y provocan vasodilatación.²³ Por lo tanto, el bloqueo de los AT1 no sólo anula los efectos indeseados de la ATII, sino que estimula los efectos favorables mediados por el AT2. El irbesartán se considera uno de los antagonistas AT1 más eficaces.²³ A diferencia del losartán²⁹ que es una prodroga, no requiere de bioactivación.^{19,30} Se administra por vía oral, una vez al día, manteniendo hasta un 50% de su actividad a las 28 horas de administrado.²³ No produce aumento de la renina plasmática ni de la angiotensina I (ATI), y al no interferir con la bradiquinina u otros péptidos sustratos de la ECA, no se observan efectos indeseables como tos, y también se evita la sobreestimulación adrenérgica reactiva. La incidencia de eventos adversos se sitúa al nivel del placebo en estudios en adultos con una frecuencia de tos que no supera el 3%.²³ En un estudio abierto en 20 niños con enfermedad renal crónica tratados con irbesartán con una dosis media de 3,3 mg/kg/día, se registraron importantes re-

ducciones de la PA al cabo de 2 a 4 meses de tratamiento.¹⁹ La frecuencia de eventos adversos fue la misma antes y después de la administración de irbesartán.¹⁹ Además, se observó un efecto beneficioso sobre la proteinuria, presente en casi la mitad de los sujetos investigados.¹⁹ Resultados positivos similares se informaron en un estudio de farmacocinética con irbesartán realizado en niños y adolescentes.³⁰ Las dosis utilizadas fueron de 2 mg/kg, con un máximo de 150 mg diarios. La reducción media de la PAS y la PAD al día 28 fue de 16/10 mm Hg en monoterapia.³⁰

Antagonistas de los canales del calcio

Los antagonistas de los canales del calcio son un grupo de compuestos farmacológicamente diversos que inhiben el flujo intracelular de calcio, del cual depende el proceso contráctil del músculo liso vascular y cardíaco.²⁸ Ello conduce en una vasorrelajación e inhibición de la contracción del músculo cardíaco (por ejemplo: efecto inotrópico negativo).²⁸ El diltiazem y el verapamilo afectan la velocidad de recuperación de los canales lentos de calcio y deprimen el automatismo del nódulo sinusal y la conducción aurículoventricular.²⁸

Los antagonistas del calcio se agrupan de acuerdo con su estructura química. Las dihidropiridinas (nifedipina, amlodipina, felodipina, isradipina) son las más extensamente utilizadas para la hipertensión porque tienen una gran selectividad por el músculo liso vascular y poco efecto sobre la conducción cardíaca y la contractilidad.²⁸ Esto se debería a un aumento reflejo de la actividad simpática que acompaña la vasodilatación periférica.²⁸

En general, los antagonistas del calcio son bien tolerados. Los efectos adversos más comunes asociados con estos fármacos están relacionados con la vasodilatación e incluyen mareos, fatiga, acaloramiento, cefalea y edema periférico. En adultos tratados con nifedipina de acción corta, una dihidropiridina de primera generación, se notificaron hipotensión prolongada, infarto de miocardio y muerte,²⁸ lo que ha generado una gran controversia en cuanto a su uso.

Casi toda la información disponible sobre nifedipina en HTA pediátrica proviene de publicaciones sobre su uso en el tratamiento

de la HTA aguda grave. Sólo 3 estudios⁸ documentan su uso crónico en niños hipertensos; los que recibieron la preparación de liberación sostenida y luego fueron cambiados a otros antagonistas del calcio. Debido a ello, no hay información específica respecto a la dosis/kg, la frecuencia posológica y el perfil de eventos adversos con nifedipina y seguramente continuaremos ignorándolos.

Por esta razón, la investigación se ha volcado hacia otros análogos estructurales dihidropiridínicos, como la amlodipina, una dihidropiridina de tercera generación, que ha recibido una gran atención por parte de los investigadores en pediatría. Las propiedades lipofílicas de este fármaco le confieren dos propiedades farmacocinéticas únicas en comparación con otros antagonistas del calcio: un comienzo de acción lento y una prolongada duración de acción. Debido a que estas propiedades son inherentes a la molécula e independientes de la formulación, se conservan independientemente de que el comprimido se administre entero, aplastado o emplazado en una suspensión. Por eso, se han publicado varios estudios monocéntricos de eficacia y seguridad de la amlodipina en los últimos años.^{8,31-33}

Hace poco, se publicó el primer ensayo clínico aleatorizado y controlado de amlodipina.¹¹ Se trata de un estudio de diseño cruzado, que evaluó la eficacia antihipertensiva y el cumplimiento del tratamiento de amlodipina en comparación con nifedipina o felodipina en 11 niños hipertensos postrasplante renal.¹¹ La cohorte incluyó 6 varones y 5 mujeres con un promedio de edad de 16 años (rango 9-17 años). La dosis media inicial de amlodipina fue 0,09 mg/kg/día. En 4 pacientes se requirió aumentar la dosis de amlodipina, por lo que la dosis media máxima llegó a 0,12 mg/kg/día. No se observaron diferencias entre los grupos comparados respecto a los efectos sobre la PAS y la PAD. La adherencia al tratamiento fue similar en ambos grupos. Otro estudio prospectivo no controlado reclutó 21 pacientes (edad media: 13,1 años; 10 varones, 11 niñas).³¹ Cinco pacientes tenían HTA nefrógena y 16, HTA primaria. Las dosis de amlodipina se fijaron empíricamente con relación al peso corporal: 5 mg/día para >70 kg; 2,5 mg/día para 50-70 kg y 0,05 mg/kg/día para <50 kg. Diecinueve pacientes completaron el estudio. La

monoterapia con amlodipina fue efectiva en 14 pacientes, pero 7 requirieron más de un fármaco para mantener la PA por debajo del Pc95 para la edad y sexo. La dosis inicial promedio fue $0,07 \pm 0,04$ mg/kg/día y el tiempo medio hasta la estabilización de la presión arterial fue de $44,2 \pm 29,6$ días por monitoreo domiciliario. La dosis máxima requerida para controlar la presión arterial dependió de la edad. En niños < 13 años se necesitó una dosis media de $0,29 \pm 0,11$ mg/kg/día, significativamente más alta que los $0,16 \pm 0,11$ mg/kg/día en niños de 13 años o mayores ($p=0,005$). Todos los pacientes con HTA primaria alcanzaron el control de la PA. Todos los pacientes con HTA nefrógena alcanzaron el control de la PAD; no obstante ello, sus presiones sistólicas excedieron el Pc95. Algunos pacientes experimentaron efectos adversos como fatiga, cefaleas, mareos, dolor abdominal, edema periférico y dolor torácico.³¹ La relación inversa entre dosis y edad también se confirmó en un estudio prospectivo en 55 niños HTA secundaria.⁸ Además, contrariamente a lo que se observa en adultos, en ese estudio muchos niños parecieron requerir una dosificación de 2 veces al día para alcanzar un control efectivo de la PA.⁸

Por último, se han estudiado otros dos antagonistas del calcio, la felodipina y la isradipina, aunque de manera limitada en los niños. La isradipina administrada en suspensión extemporánea produce una significativa reducción tanto de la PAS como PAD, con una incidencia relativamente baja de efectos adversos (9,5%).^{34,35} Sin embargo, no se dispone de datos farmacocinéticos para isradipina y la breve duración de su acción limitan un tanto su utilidad.

La información es más completa para la felodipina.^{12,13,36} La administración una vez al día de felodipina de liberación extendida a 21 niños con HTA nefrógena resultó en un mejor control de la PA comparada con la nifedipina de acción prolongada, como lo demuestra en la presurometría ambulatoria un menor nivel diurno de carga tensional.¹³

Contrariamente, el control nocturno de la PA fue algo mejor con nifedipina, lo que sugiere que la dosificación de felodipina 1 vez por día sería insuficiente. La controversia aumenta con los resultados de otro estudio aleatorizado, controlado con placebo, rea-

lizado en 113 niños con HTA esencial.¹² Felodipina no mostró diferencias con el placebo. Tampoco se pudo verificar la presencia de una relación dosis-respuesta para felodipina. Por lo tanto, se requiere de más estudios para aclarar el rol de la felodipina en el tratamiento de la HTA pediátrica.

Beta-bloqueantes

Los beta-bloqueantes tienen menos partidarios que los IECA o los antagonistas del calcio en el terreno del tratamiento de la HTA pediátrica. Esto puede deberse a varios interrogantes sobre sus efectos a largo plazo y sobre los perfiles lipídicos, así como su tendencia a causar somnolencia.³⁷ Además, los pacientes con asma no deben recibir estos fármacos.⁴ Los beta-bloqueantes disminuyen el gasto cardíaco, inhiben la secreción de renina, reducen el volumen plasmático, la resistencia periférica y reprograman los niveles de los barorreceptores.³⁷

Hay un gran número de fármacos disponibles en esta clase; no obstante ello, la información respecto a su eficacia y seguridad en niños es extremadamente limitada. Sólo unos pocos beta-bloqueantes han sido estudiados en niños como propranolol, atenolol, metoprolol y labetalol. En general se los considera como tratamiento de primera o segunda línea cuando los antagonistas del calcio y los IECA son ineficaces.³⁷

El propranolol se ha utilizado extensamente para tratar la HTA pediátrica.³⁷ En nueve niños con enfermedad renal, niveles elevados de renina y HTA que no había respondido a otros antihipertensivos, el propranolol a 2,5 mg/kg/día, redujo la PA media de 152/110 a 126/90 mm Hg.³⁸ Los 11 pacientes, con edades de 7 meses a 16 años, tratados con propranolol a 1,8-16 mg/kg/día, presentaron una reducción de la PAD de 101 mm Hg a menos de 90 mm Hg.³⁷ Los pacientes con HTA secundaria a enfermedad renal requirieron dosis más altas que aquellos con HTA primaria.³⁷

Los efectos adversos en niños tratados con propranolol son poco frecuentes.^{1,38} Se describen bradicardia, hipoglucemia, asma, terrores nocturnos y bloqueo cardíaco.³⁸ Los agentes cardioselectivos como atenolol y metoprolol se pueden dar a pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia cardíaca cuando otros fármacos fallaron o no están

disponibles.³⁷ Además, ambos fármacos pueden ser alternativas en pacientes que experimentan terrores nocturnos con propranolol.³⁹ Aunque la información sobre el tratamiento de la HTA pediátrica a largo plazo con atenolol y metoprolol es limitada, ambos agentes son eficaces en el tratamiento de corto plazo y pueden resultar una alternativa útil para tratar la HTA crónica por su cardioselectividad y su administración de una toma diaria. Además, el metoprolol atemperó la respuesta de la PAS y de la frecuencia cardíaca al ejercicio aeróbico y el estrés mental en niños.³⁹ En un estudio observacional³⁹ de 12 meses que incluyó adolescentes, el metoprolol a 100-200 mg diarios redujo la PA de manera significativa. La media de la PAS descendió de 155 a 129 mm Hg en varones y de 142 a 130 mm Hg en las niñas; la PAD se redujo de 102 a 82 y de 96 a 86 mm Hg, respectivamente. El metoprolol no se asoció con ninguna limitación de la capacidad de resistencia medida por pruebas de ejercicio bajo estrés ni con aumento de la frecuencia cardíaca a niveles máximos. Los resultados indican que este agente podría ser efectivo en niños atletas.³⁹ Sin embargo, hay consenso que en adolescentes es preferible evitar el uso de beta-bloqueantes.⁴

Otras clases de medicaciones antihipertensivas

En esta revisión no se discuten en detalle otros antihipertensivos importantes como los diuréticos, los antagonistas alfa-adrenérgicos, los agonistas de acción central y los vasodilatadores directos. Aunque se dispone de información de eficacia para algunos de ellos, principalmente con el minoxidilo;²⁸ para el resto, no hay información sobre su eficacia en niños hipertensos. Incluso, en el caso de los diuréticos, la mayor parte de la información disponible pertenece al tratamiento del edema. Por ejemplo, se desconocen los efectos potenciales de una depleción crónica de sodio en niños tratados con diuréticos. Los diuréticos tiazídicos (excepto la indapamida) son ineficaces cuando la tasa de filtración glomerular está por debajo del 30% del valor normal. Aunque en general son bien tolerados, se debe evitar su uso en nefropatías perdedoras de sodio, trastornos suprarrenales y en adolescentes atletas debido a la posibilidad de calambres y deshidratación.³⁷

Por último, se está evaluando la posible utilidad de combinaciones fijas de fármacos con efectos sinérgicos. Por ejemplo, un ensayo aleatorizado, a doble ciego, controlado con placebo, investigó la eficacia y seguridad de una combinación de bisoprolol e hidroclorotiazida (HCTZ) en 140 niños hipertensos.²⁰ Los resultados señalaron la seguridad de la asociación. Sin embargo, el estudio no pudo demostrar una ventaja del tratamiento activo. Esto se atribuyó a problemas en el diseño del trabajo, con un gran efecto placebo y a la falta de control de la PA en la mayoría de los sujetos, en especial en los pacientes adolescentes con HTA leve a moderada.

Tratamiento de la HTA en la emergencia y en la urgencia

La emergencia hipertensiva (EH) es un evento que puede comprometer la vida del paciente, por lo que requiere un manejo médico de urgencia para prevenir o limitar el daño orgánico.²³ Es relativamente poco frecuente en pediatría y casi siempre se presenta en la HTA secundaria.²³ Los signos y síntomas de compromiso orgánico pueden ser: encefalopatía, convulsiones, accidente cerebrovascular (ACV) o insuficiencia ventricular izquierda con edema pulmonar. El paciente con EH debe ser ingresado a una unidad de tratamiento intensivo (UTI) y manejado con tratamiento endovenoso (IV). La mayoría de los autores señala que se requiera una reducción de la PA del 25% pero no mayor al 50% dentro de la hora, bajo estrecho monitoreo de la PA y otros parámetros clínicos de importancia (presión intracraneal, función renal, función respiratoria).³ En la *Tabla 2* se enumeran los fármacos y las dosis recomendadas por el GDT para el tratamiento de la emergencia y la urgencia hipertensiva.

Por sus características farmacocinéticas y farmacodinámicas, el nitroprusiato de sodio es uno de los agentes más utilizados. Disminuye la resistencia vascular periférica (RVP) a través de la vasodilatación arterial y venosa.⁴⁰ Tiene un rápido inicio de la acción, de duración breve (30–60 segundos), pero su manipulación debe ser cuidadosa debido a su fotosensibilidad. Además, su rápido efecto vasodilatador causa una estimulación refleja del sistema nervioso simpático que resulta en taquicardia. Se metaboliza a tiocianato, cuya acumulación produce sínto-

mas neurológicos, vómitos, náuseas, desorientación, alucinaciones, anorexia y acidosis metabólica, especialmente frecuentes en pacientes con insuficiencia renal.⁴⁰

El labetalol es un antagonista adrenérgico selectivo alfa₁ y no selectivo beta,⁴⁰ que se puede administrar por vía IV o en bolo y que tiene un rápido inicio de acción entre los 5 y 10 minutos.²³ Se obtiene una acción hipotensora más prolongada cuando se usa en infusión continua. Es seguro en pacientes renales, ya que se metaboliza en el hígado.⁴⁰ En un estudio retrospectivo en 13 pacientes de 3 a 15 años con hipertensión grave,⁴¹ su administración IV continua disminuyó significativamente la PA sin causar eventos adversos. La dosis promedio de carga y de mantenimiento fueron de $0,55 \pm 0,43$ mg/kg y de 0,78/kg por hora, respectivamente. Un factor limitante en su utilización es la inducción de broncoespasmo, por lo que está contraindicado en asmáticos.²³

Más recientemente se cuenta con la nicardipina, el primer antagonista de los canales del calcio dihidropiridínico de administración IV.^{28,42-44} Su efecto fisiológico primario es la vasodilatación (más arterial que venosa).⁴³ A diferencia de otros antagonistas de los canales del calcio, como el verapamilo o el diltizem, la nicardipina tiene limitados efectos cronotrópicos, dromotrópicos e inotrópicos sobre la función del miocardio.⁴³ Como el nitroprusiato o el labetalol, se pueden titular sus efectos antihipertensivos según el ritmo de infusión.⁷ En general, es bien tolerada y resultó eficaz y segura en pretérminos⁴⁵ neonatos⁴⁶ y en la EH pediátrica de origen renal.⁴³ En un estudio prospectivo en 20 neonatos con HTA sistémica secundaria, la nicardipina indujo una reducción marcada de la PA sistólica cercana al 20% entre las 3 y 48 horas de su administración.⁴⁶ No se observó hipotensión ni otro efecto colateral clínico.⁴⁶ La dosis inicial fue de 0,5 µg/kg/min. La dosis máxima fue de 0,75 µg/kg/min.⁴⁶

Los pulsos de diazóxido ya no se usan por lo imprevisible de su acción y su frecuente asociación con complicaciones hemodinámicas como hipotensión y daño neurológico irreversible.²³ Además, el diazóxido tiene un efecto hiperglucemiante que puede complicar el control metabólico en pacientes diabéticos.⁴⁰ Complicaciones hemodinámicas si-

milares también se han asociado con el uso de hidralazina.^{40,47} Otras alternativas incluyen el esmolol y el enalaprilat. El esmolol es un antagonista beta-adrenérgico selectivo IV de acción corta.²⁸ Es muy bueno y seguro en niños con HTA secundaria a coarctación aórtica y en niños no hipertensos sometidos a cateterización cardíaca.²⁸ La dosis requerida para alcanzar un beta-bloqueo en los niños es más alta que en los adultos²⁸ y se relaciona con su vida media de eliminación más breve.²⁸ El enalaprilat es un IECA de administración IV, que demostró ser eficaz en el tratamiento de la HTA renovascular neonatal.^{48,49} Sus efectos antihipertensivos dependen del estado de volemia y de los niveles de renina del paciente. Debe administrarse con precaución en neonatos por el riesgo de inducir hipotensión y oliguria aun con las dosis menores.⁴⁹

Se define como urgencia hipertensiva a aquella situación donde la PA es muy alta, en un paciente asintomático pero con riesgo de desarrollar las complicaciones que definen la EH y que requiere una disminución de la PA entre un 25-33% en forma mediata (6 hs.).⁷ La corrección final a valores normales puede llevar varios días.⁷ Si bien algunos autores preconizan como seguro el uso de nifedipina de acción corta en este cuadro,^{37,47-53} si se comienza con dosis < 0,25 mg/kg,⁵⁴ existe un creciente consenso de que la administración oral o sublingual de nifedipina no es recomendable por su respuesta imprevisible⁵⁵ y muchos centros han abandonado su utilización.⁴⁹ Como se mencionó antes, su utilización puede asociarse con hipotensión y shock, como se observa en los adultos. En alrededor del 10% de los pacientes que respondieron se notificaron eventos adversos graves relacionados con la ingestión oral de nifedipina.⁵⁶ Otros informes señalan, asimismo, la aparición de eventos neurológicos graves por hipertensión de rebote.⁵⁷ Incluso en nuestro medio, la Sociedad Argentina de Cardiología (SAC) ha publicado un artículo de posición donde urge a desterrar su utilización de la práctica diaria.⁵⁸ En conclusión, el uso de nifedipina de acción corta es desaconsejable en el tratamiento de la HTA aguda y está contraindicado en los pacientes con compromiso neurológico. Si se quiere administrar un tratamiento oral diferente a la nifedipina, tanto

el captopril como el minoxidilo son eficaces para los pacientes con urgencia hipertensiva.^{59,28} Las dosis recomendadas para ambas drogas se presentan en la *Tabla 2*.

Por último, existen situaciones particulares que requieren un enfoque diferente en el manejo inmediato de la fase postaguda de la EH, como es el caso de la glomerulonefritis aguda postestreptocócica, donde se utiliza furosemida IV 5 mg/kg IV, dosis que se puede repetir a los 30 minutos y después cada 8 horas, hasta la estabilización de la PA.²³ Otra situación es la crisis aguda de un feocromocitoma, que puede requerir de fentolamina, administrada a dosis de 0,5 mg por minuto, suministrada por bomba de infusión con estricto monitoreo de signos vitales.²³ La sobredosis se puede manejar con atropina y adrenalina.²³

CONCLUSIONES

El pediatra o especialista que debe tratar a un niño hipertenso dispone de un conjunto de evidencias limitadas y de poca calidad para elegir el fármaco antihipertensivo apropiado para su paciente. Además son escasas las formulaciones y dosificaciones de fármacos que se adaptan a la población pediátrica.

Sin embargo, se espera que en los próximos años la calidad y cantidad de la evidencia mejore como resultado del estímulo brindado a la industria farmacéutica por las nuevas regulaciones internacionales.

El informe actualizado en 1996 del segundo GDT ofrece una guía útil, general, para el diagnóstico y tratamiento del paciente hipertenso pediátrico, sosteniendo un enfoque individualizado para la selección del fármaco más apropiado. El pediatra deberá juzgar cuál es el tratamiento más adecuado para su paciente de acuerdo con su la edad, su estilo de vida, las enfermedades concomitantes, la eficacia potencial, los efectos adversos y el costo.

En muchos casos será necesaria la intervención de un especialista en HTA o un nefrólogo infantil, puesto que la mayoría de los niños hipertensos presentarán una causa renal para su HTA; en tales situaciones se deberán considerar tratamientos más invasivos, como cirugía o uso de corticoides, inmunosupresores o ambos.

Las nuevas clases de fármacos antihiper-

tensivos como los antagonistas de los receptores de la ATII ofrecen perspectivas prometedoras en cuanto a su seguridad y eficacia antihipertensiva, así como una buena adherencia a su uso por parte del paciente. No obstante ello, se requieren más estudios controlados, aleatorizados y de largo plazo. Actualmente el uso de IECA y antagonistas cálcicos ofrece una buena opción para la mayoría de los casos en función de la seguridad que ofrecen y, en particular, de los efectos benéficos de los primeros sobre la función cardíaca y la vasculatura periférica y renal. ■

BIBLIOGRAFÍA

- Task Force on Blood Pressure Control in Children. Report of the Second Task Force on Blood Pressure Control in Children-1987; National Heart Lung and Blood Institute, Bethesda, Maryland. *Pediatrics* 1987; 79:1-25.
- Adrogué HE, Sinaiko AR. Prevalence of hypertension in junior high school-aged children: effect of new recommendations in the 1996 updated task force report. *Am J Hypertens* 2001; 14(5):412-4.
- Sinaiko AR. Hypertension in children. *N Eng Med J* 1996; 335(26):1968-1973.
- National High Blood Pressure Education Program Working Group on Hypertension Control in Children and Adolescents. Update on the 1987 Task Force on High Blood Pressure in children and adolescents: A working group report from the National High Blood Pressure Education Program. *Pediatrics* 1996; 98:649-658.
- Dei-Cas SA, Dei-Cas IJ, Dei-Cas PG, Szyrma ME, Ciancia L, Comas JP, Gomez ML, González MG, Pereira ML, Umansky AA. Estudio de la presión arterial en adolescentes de 15 años. Su relación con características antropométricas y factores de riesgo de hipertensión arterial. *Arch. argent. pediatr* 2000; 98(3):161-170.
- Bendersky M, Resk J, Kushnir E, et al. Blood pressure control in children of Córdoba. *Hypertension* 1992; 19(sup II):273-8.
- Wells T, Stowe C. An approach to the use of antihypertensive drugs in children and adolescents. *Current Ther Res Clin Exp* 2001; 62:239-350.
- Flynn JT. Pediatric use of antihypertensive medications: much more to learn. *Curr Ther Res Clin Exp* 2001; 62:314-328.
- Williams CL, Hayman LL, Daniels SR, Robinson TN, Steinberg J, Paridon S, Bazzarre T. Cardiovascular Health in childhood. A statement for health professionals from the Committee on Atherosclerosis, Hypertension and Obesity in the Young (AHOY) of the council on cardiovascular disease in the young, American Heart Association. *Circulation* 2002; 106:143-160.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC et al. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The JNC7 Report. *JAMA* 2003; 289:2560-2572.
- Rogan JW, Lyszkiewicz DA, Blowey D, Khattak S, Arbus GS, Koren G. A randomized prospective crossover trial of amlodipine in pediatric hypertension. *Pediatr Nephrol* 2000; 14(12):1083-7.
- Trachtman H, Frank R, Mahan JD, Portman R, Restaino I, Matus TK, Tou C, Klibaner M. Clinical trial of extended-released felodipine in pediatric essential hypertension. *Pediatr Nephrol* 2003; 18:548-553.
- Moncica I, Oh PI, Ul Qamar I, Scolnik D, Arbus GS, Hebert D, Balfe D, Balfe JW, Koren G. A cross-over comparison of extended release felodipine with prolonged action nifedipine in hypertension. [Abstract] *Arch Dis Child* 1995; 73(2):154-6.
- Morsi MR, Madina EH, Anglo AA, Soliman AT. Evaluation of captopril versus reserpine and furosemide in treating hypertensive children with acute post-streptococcal glomerulonephritis. [Abstract] *Acta Paediatr* 1992; 81(2):145-9.
- Sinaiko AR, Mirkin BL, Hendrik DA, Green TP, O'Dea RF. Antihypertensive effect and elimination kinetics of captopril in hypertensive children with renal disease. *J Pediatr* 1983; 103(5):799-805.
- Wells T, Frame V, Soffer B, Shaw W, Zhang Z, Herrera P, Shanhinfar S; Enalapril Pediatric Hypertension Collaborative Study Group. A double-blind, placebo-controlled, dose-response study of the effectiveness and safety of enalapril for children with hypertension. *J Clin Pharmacol* 2002; 42(8):870-80.
- Rippley RK, Connor J, Boyle J, Bradstreet TE, Hand E, Lo MW, Murphy MG. Pharmacokinetic assessment of an oral enalapril suspension for use in children. [Abstract] *Biopharm Drug Dispos* 2000; 21(9):339-44.
- Herrera P, Soffer B, Zhang Z, Miller K, Cano F, Hernandez O, Simsolo R, Shanhinfar S. Effects of the ACE inhibitor, lisinopril (L), in children aged 6-16 years with hypertension. *Am J Hypertens* 2002; 15(4):A32.
- Von Vigier RO, Zberg PM, Teuffel O, Bianchetti MG. Preliminary experience with the angiotensin II receptor antagonist irbesartan in chronic kidney disease. *Eur J Pediatr* 2002; 159(8):590-3.
- Sorof JM, Cargo P, Graepel J, Humphrey D, King E, Rolf C, Cunningham RJ. Beta-blocker/thiazide combination for treatment of hypertension children: a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatr Nephrol* 2002; 17(5):345-50.
- Blumer JL. Labeling antihypertensive agents for children. *Curr Ther Res Clin Exp* 2001; 62(4):281-282.
- Unknown. Panel Discussion. *Curr Ther Res Clin Exp* 2001; 62(4):361-370.
- Lagomarsino EF. Tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial en pediatría. *Rev Chil Pediatr* 2000; 71(5):380-9.
- Bouissou F, Meguiria B, Rostin M, Fontaine C, Charlet JP, Barthe P. Long term therapy by captopril in children with renal hypertension. [Abstract] *Clin Exp Hypertens* 1986; 8(4-5):841-5.
- Sinaiko AR, Kashtan CE, Mirkin BL. Anti-hypertensive drug therapy with captopril in children and adolescents. [Abstract] *Clin Exp Hypertens* 1986; 8(4-5):829-39.
- Wells T, Rippley R, Hogg R, Sakarcian A, Blowey D, Walson P, Vogt B, Delucchi A, Lo MW, Hand E, Panebianco D, Shaw W, Shahinfar S. The pharmacokinetics of enalapril in children and infants with hypertension. *J Clin Pharmacol* 2001;

- 41(10):1064-74.
27. Shaw W, Hogg R, Delucchi A, Shakira G, Wells T, Tenny F, Batsky D, Blumer J, Vogt B, Murphy G, Lo M, Hand E, Panebianco D, Rippley R, Shahinfar S. Lisinopril pharmacokinetics in hypertensive children and infants. *Am J Hypertens* 2002; 15(4):A46.
 28. Blowey DL. Antihypertensive agents: Mechanisms of action, safety profiles, and current uses in children. *Curr Ther Res Clin Exp* 2001; 62(4):298-313.
 29. Soffer B, Santoro E, Herrera P, Zhang Z, Miller K, Cano F, Blumer J, Briazgounov I, Shahinfar S. Effects of the angiotensin II receptor antagonist, losartan, in children aged 6-16 years with hypertension. *Am J Hypertens* 2002; 15(4):A204.
 30. Sakarcan A, Tenney F, Wilson JT, Stewart JJ, Adcock KG, Wells TG, Vachharajani NN, Hadjilambri OW, Slugg P, Ford NF, Marina MR. The pharmacokinetics of irbesartan in hypertensive children and adolescent. *J Clin Pharmacol* 2001; 41(7):742-9.
 31. Tallian KB, Nahata MC, Turman MA, et al. Efficacy of amlodipine in pediatric patients with hypertension. *Pediatr Nephrol* 1999; 13:304-310.
 32. Von Vigier RO, Francini LM, Bianda ND, Pfister R, Casaulta Aebischer C, Bianchetti MG. Antihypertensive efficacy of amlodipine in children with chronic kidney diseases. [Abstract] *J Hum Hypertens* 2001; 15:387-91.
 33. Lyszkiewicz DA, Levichek Z; Kozer E, Yagev Y, Moretti M, Hard M, Gideon K. Bioavailability of a pediatric suspension. *Pediatr Nephrol* 2003; 18:675-678.
 34. Flynn JT, Warnik SJ. Isradipine treatment of hypertension in children: a single-center experience. *Pediatr Nephrol* 2002; 17:748-753.
 35. Strausser LM, Groshong T, Tobias JD. Initial experience with isradipine for the treatment of hypertension in children. [Abstract] *South Med J* 2000; 93(3):287-93.
 36. Blowey DL, Moncica I, Scolnik D, Arbus GS, Hebert D, Balfe JW, Koren G. The pharmacokinetics of extended release felodipine in children. *Eur J Clin Pharmacol* 1996; 50:147-148.
 37. Temple ME, Nahata MC. Treatment of pediatric hypertension. *Pharmacotherapy* 2000; 20(2):140-150.
 38. Boertl RC. Effect of propranolol in the treatment of hypertension in children. [Abstract] *Pediatr Res* 1976; 10:328-32.
 39. Falkner B, Lowenthal DT, Affrime MB. The pharmacodynamic effectiveness of metoprolol in adolescent hypertension. [Abstract] *Pediatr Pharmacol* 1982; 2:49-52.
 40. Oates JA, Brown NJ. Antihypertensive Agents and Drug Therapy of Hypertension. En: Hardman JG and Limbird LE eds. Goodman and Gilman's: The pharmacological basis of therapeutics, 10th ed. New York: Mc Graw-Hill, 2001:889-890.
 41. Bunchman TE, Lynch RE, Wood EG. Intravenously administered labetalol for treatment of hypertension in children. *J Pediatr* 1992; 120(1):140-4.
 42. Flynn JT, Mottes TA, Brophy PD, Kershaw DB, Somyer WE, Bunchman TE. Intravenous nicardipine for treatment of severe hypertension in child renal. *J Pediatr* 2001; 139(1):38-43.
 43. Michel J, Groshong T, Tobias JD. Nicardipine for hypertensive emergencies in children with renal disease. *Pediatr Nephrol* 1998; 12(1):40-2.
 44. Buttet C, Chochat P, Floret D, Malfroy J, David L. Treatment of hypertensive attacks in children with nicardipine. [Abstract] *Pediatrie* 1988; 43(5):447-50.
 45. Guyon JB, Geneste B, Semama DS, Francoise M, Germain JF. Intravenous nicardipine in hypertensive preterm infants. [Abstract] *Arch Dis Fetal Neonatal Ed* 1997; 76(2):F126-7.
 46. Milou C, Debuche-Benouachkou V, Semama DS; Germain JF, Gouyon JB. Intravenous nicardipine as a first-line antihypertensive drug in neonates. [Abstract] *Intensive Care Med* 2000; 26(7): 956-8.
 47. Adelman RD, Coppo R, Dillon MJ. The emergency management of severe hypertension. *Pediatr Nephrol* 2000; 14:422-427.
 48. Wells TG, Bunchman TE, Kearns GL. Treatment of neonatal hypertension with enalaprilat. *J Pediatr* 1990; 117:664-667.
 49. Flynn JT. Neonatal hypertension: Diagnosis and management. *Pediatr Nephrol* 2000; 14:322-341.
 50. Calvetta A, Martino S, von Vigier RO, Schmidtko J, Fossali E, Bianchetti MG. What goes up must immediately come down! Which indication for short-acting nifedipine in children with arterial hypertension? *Pediatr Nephrol* 2003; 18:1-2.
 51. Egger D, Deming DD, Hamada N, Perkin R, Sahney S. Evaluation of the safety of short-acting nifedipine in children with hypertension. *Pediatr Nephrol* 2002; 15:35-40.
 52. López-Herce J, Dorao P, de la Oliva P, Delgado MA, Martínez MC, Ruza F. Dosage of nifedipine in hypertensive crises of infants and children. *Eur. J. Pediatr.* 1989; 149:136-7.
 53. Dilmen U, Caglar MK, Senses DA, Kinik E. Nifedipine in hypertensive emergencies of children. [Abstract] *Am J Dis Child* 1983; 137:1162-5.
 54. Blaszkak RT, Savage JA, Ellis EN. The use of short-acting nifedipine in pediatric patients with hypertension. *J Pediatr* 2001; 139(1):34-7.
 55. Truttman AC, Zehnder-Schlapach S, Bianchetti MG. A moratorium should be placed on sublingual nifedipine capsules given for hypertensive crises. *Pediatr Nephrol* 1998; 12:259.
 56. Gauthier B, Trachtman H. Short acting nifedipine. *Pediatr Nephrol* 1997; 11:786-787.
 57. Leonard MB, Kasner SE, Feldman HI, Schulman SL. Adverse events associated with rebound hypertension after using short-acting nifedipine in childhood hypertension. [Abstract] *Pediatr Emerg Care* 2001; 17(6):435-7.
 58. Rodríguez, PD. Hipertensión arterial severa en servicios de emergencia: una forma diferente de hablar de crisis hipertensiva. [en línea] CEPARI, SAC, www.sac.org.ar/actualizacion_hta/hta_emergencias.htm [Consulta: Diciembre de 2003]
 59. Oberfield SE, Case DB, Levine LS, et al. Use of angiotensin I-converting enzyme inhibitor (captopril) in childhood malignant hypertension. *J Pediatr.* 1979; 95:641-644.