

# Hipertension arterial en niños y adolescentes

Isabel Torró y Empar Lurbe

Unidad contra el Riesgo Cardiovascular en Niños y Adolescentes

Servicio de Pediatría

Consorcio Hospital General Universitario Universidad de Valencia

## INTRODUCCIÓN

La perspectiva clínica de la presión arterial (PA) en edad pediátrica ha cambiado en los últimos años como consecuencia de la medida regular de la PA y de un mejor conocimiento de los valores de normalidad que son variables a lo largo del crecimiento y desarrollo. Ello hace posible la detección de hipertensión arterial (HTA) en niños tanto en presencia de sintomatología clínica como en su ausencia. Además de detectar hipertensos subsidiarios de intervención terapéutica el objetivo de la medida de la PA en pediatría es identificar aquellos niños o adolescentes susceptibles de desarrollar HTA en edad adulta.

Una de las peculiaridades más importantes de la PA en la infancia es que es un parámetro variable con una amplia distribución de los valores de PA que aumenta progresivamente en relación al crecimiento y desarrollo corporal a lo largo de los años, comportamiento que además difiere según el sexo. Por este motivo los valores de normalidad tienen que considerar conjuntamente la edad, sexo y tamaño corporal. Los valores de normalidad publicados por la Task Force for Blood Pressure in Children<sup>(1)</sup> han sido modificados considerando junto a la edad cronológica y el sexo el percentil de talla<sup>(2)</sup>, dado que la talla es de los indicadores de maduración el que mejor correlaciona con la edad esquelética.

En condiciones fisiológicas durante el primer mes de vida la PA sistólica aumenta de forma rápida enlenteciéndose posteriormente hasta la edad de cinco años. Entre esta edad y el inicio de la pubertad la PA sistólica aumenta a un ritmo de 1-2 mmHg, y la PA diastólica de 0.5-1 mmHg por año, con mínimas diferencias entre varones y mujeres. La edad comprendida entre 13 a los 18 años se caracteriza por un notable incremento de los valores de PA siendo más evidente en los varones que en las mujeres, alcanzando cifras de PA más elevadas en los niños lo que traduce un desarrollo puberal más tardío y la mayor masa corporal.

Aunque la relación entre valores de PA y enfermedad cardiovascular está establecida en el adulto, no existe una relación definida en los niños y adolescentes, debido a que el desarrollo de complicaciones cardiovasculares se produce por una conjunción de los factores de riesgo y la edad. Como consecuencia la definición de los valores de normalidad en los niños y adolescentes se basa en el percentil de distribución de la PA<sup>(2)</sup>.

## DEFINICIÓN DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL

En base a estas observaciones se define PA normal cuando la PA sistólica y diastólica son inferiores al percentil 90<sup>th</sup> para edad, sexo y talla. Se define HTA cuando la PA sistólica y/o diastólica están por encima del percentil 95<sup>th</sup> específico para edad, sexo y talla, en 3

ó más ocasiones. Los valores de PA sistólica y/o diastólica que son  $\geq$  percentil 90th pero  $<$ percentil 95th se consideran como prehipertensión. Como en los adultos, se recomienda que niños y adolescentes con PA  $\geq 120/80$  mmHg, aún por debajo del percentil

90th deben ser considerados como prehipertensos. La clasificación de HTA en niños y adolescentes se refleja en la Tabla I y el algoritmo diagnóstico en la Tabla II.

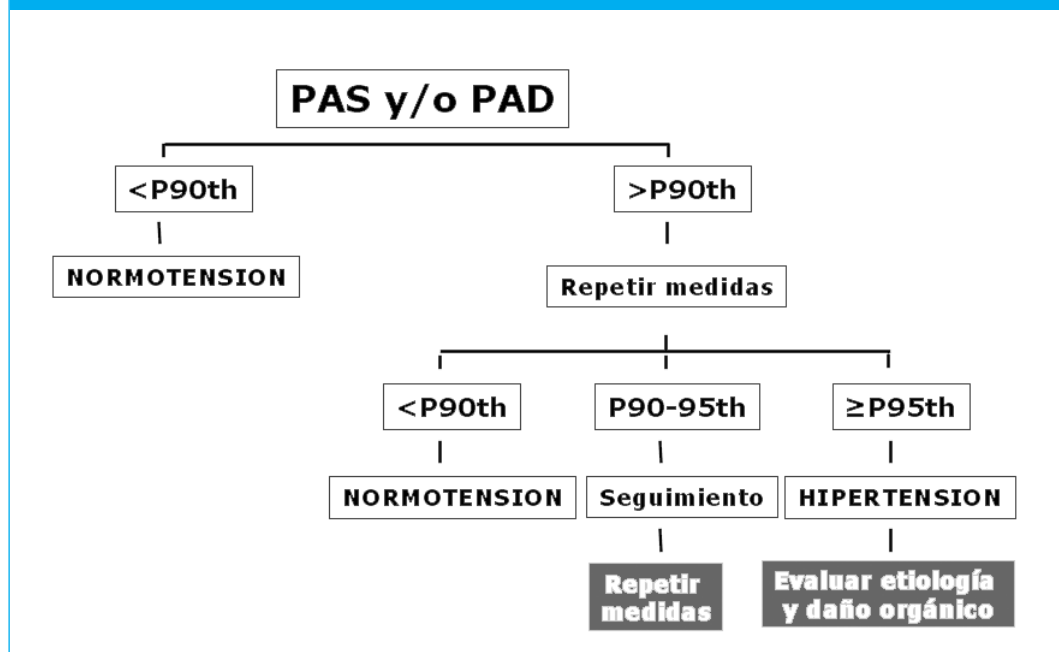
Un punto de interés considerado por la Task Force Report de 2004 es la introduc-

Tabla I. Definición de hipertensión arterial

	Percentil de PAS y/o PAD
Normal	$< 90^{\text{th}}$
Normal-alto (Prehipertensión)	$\geq 90^{\text{th}}$ a $< 95^{\text{th}}$ $\geq 120/80$ aún si $< 90^{\text{th}}$ en adolescentes
Estadio 1 Hipertensión	$95^{\text{th}}$ al $99^{\text{th}}$ más 5 mmHg
Estadio 2 Hipertensión	$> 99^{\text{th}}$ más 5 mmHg

Task Force on High Blood Pressure in Children and Adolescents. Pediatrics 2004

Tabla II. Diagnóstico de la HTA en menores de 18 años



ción de consideraciones respecto al método oscilométrico para la medida de la PA. Las tablas de PA están basadas en medidas auscultatorias por lo tanto el método preferido de medir la PA es auscultatorio. Los aparatos oscilométricos son cada vez más utilizados y minimizan el error del observador pero las medidas no son superponibles al método auscultatorio. Por ello para confirmar el diagnóstico de HTA debe utilizarse el método auscultatorio con el esfigmomanómetro de mercurio utilizando el estetoscopio situado en la flexura del codo sobre la arteria braquial.

## CAUSAS DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL

### A) Hipertensión arterial secundaria.

En un gran número de casos la presencia de HTA en la infancia es consecuencia de una serie de patologías subyacentes, cuya primera manifestación puede ser la elevación de la PA. En general cuando más joven es el niño y más altos son los valores de PA, más

posibilidades de que la HTA sea secundaria, siendo las causas de origen renal, parenquimatoso o vascular, las más frecuentes. La edad de comienzo orienta a las causas más frecuentes. Las causas en el recién nacido y el lactante difieren de las que presentan los niños más mayores y los adolescentes <sup>(1)</sup> (Tabla III y IV).

Una aproximación general a la búsqueda etiológica debe ser escalonada<sup>(3,4)</sup>, de lo más sencillo a lo más complejo y evaluar:

1. Identificación de *síntomas o signos* que sugieran una patología determinada.
2. Descartar que sea secundaria a la *administración de fármacos o la ingesta de drogas*.
3. *Estimación del K+ sérico*. En presencia de hipokaliemia deben tenerse en cuenta aquellos factores que pueden reducir los niveles de K+ (diuréticos, laxantes, corticoides, regaliz) dejando un intervalo libre de un mes desde su consumo, y reevaluarlo con nuevas determinaciones. Es importante recordar que la toma de fármacos que bloquean el sistema renina-

Tabla III. Causas por grupos de edad

<p><b>&lt; 1 mes</b></p> <p>Trombosis de arteria renal tras canalización arteria umbilical Coartación de aorta Lesión renal congénita Displasia bronco-pulmonar</p>	<p><b>&gt; 6 hasta 10 años</b></p> <p>Enfermedad parénquima renal Estenosis arteria renal Esencial</p>
<p><b>&gt;1 mes hasta 6 años</b></p> <p>Enfermedad renal Coartación de aorta Estenosis arteria renal</p>	<p><b>&gt; 10 hasta 18 años</b></p> <p>Esencial Enfermedad parénquima renal Estenosis arteria renal</p>

Tabla IV. Causas de hipertensión en la adolescencia

**MAS FRECUENTES**

- ESENCIAL
- Enfermedad renal

**OTRAS**

- |                           |                                       |
|---------------------------|---------------------------------------|
| • Estenosis arteria renal | • Hipertiroidismo                     |
| • Hipercalcemia           | • Transitoria tras cirugía urológica  |
| • Neurofibromatosis       | • Transitoria por tracción ortopédica |
| • Tumores neurogénicos    | • Coartación de aorta                 |
| • Feocromocitoma          | • Genéticas                           |

angiotensina pueden aumentar los niveles de K<sup>+</sup>, y enmascarar una situación con tendencia a la hipokaliemia. La presencia de hipokaliemia con persistencia de eliminación de K<sup>+</sup> urinario, obliga a un estudio del sistema renina-angiotensina y del túbulo renal.

- Evaluación de la *morfología y función renales* mediante ecografía convencional y/o doppler<sup>(5)</sup>. La evaluación del *riñón* como causa de hipertensión obliga a realizar una ecografía convencional para valorar tamaño renal, asimetrías, quistes, tumores, obstrucción de la vía, etc... El eco-doppler nos ofrece datos directos o indirectos de alteración del flujo. De acuerdo con los resultados obtenidos por estas dos pruebas se procedería a seguir con otras más específicas (isótopos, resonancia nuclear magnética y arteriografía).

**B) Hipertensión arterial monogénica**

Tan solo en un escaso porcentaje de pacientes con HTA se ha podido establecer la asociación familiar de herencia mendeliana, en la que la mutación de un gen lleva al aumento de la PA en una elevada proporción de los miembros de la familia<sup>(6)</sup>. Hasta la actualidad cinco son los síndromes de HTA

con herencia mendeliana reconocida, hiperaldosteronismo remediable con glucocorticoides, síndrome de exceso aparente de mineralocorticoides, pseudoaldosteronismo (síndrome de Liddle), pseudohipoaldosteronismo tipo II (síndrome de Gordon) e hipersensibilidad al receptor de mineralocorticoides.

Estas entidades tienen una prevalencia desconocida y deben sospecharse ante la presencia de HTA familiar, de inicio generalmente durante la adolescencia, con actividad de renina plasmática suprimida y mala respuesta al tratamiento convencional. El estudio molecular altamente sensible y específico permite la confirmación diagnóstica y la detección de los individuos de la familia con riesgo de desarrollar HTA. En la Figura 1 se refleja el algoritmo de sospecha de enfermedad monogénica dentro del grupo de HTA con actividad de renina plasmática suprimida.

**C) Hipertensión arterial esencial en el adolescente**

Durante los últimos años se ha experimentado un creciente interés en el estudio de la PA en adolescentes, periodo en el cual se producen cambios rápidos del tamaño cor-

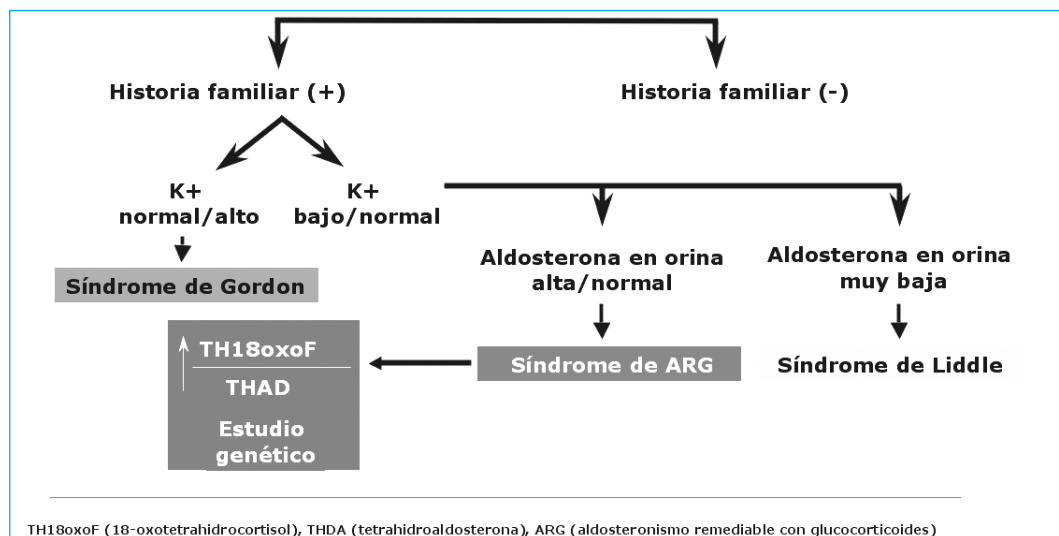


Figura 1. Hipertensión y ARP baja

poral y tienen lugar los fenómenos de maduración sexual. En este grupo de edad, la medida regular de la PA y un mejor conocimiento de sus factores determinantes han llevado a cambios conceptuales que deben ser tenidos en cuenta ante el hallazgo de valores superiores a la normalidad. De entre estos cambios conceptuales cabe destacar:

- En la mayor parte de las hipertensiones arteriales no es posible identificar ninguna causa subyacente por lo que la HTA esencial es la más frecuente. La identificación cada vez mayor de adolescentes con HTA esencial conlleva la aceptación general de que la HTA esencial tiene sus raíces en época pediátrica, por lo que la precoz optimización del control de la PA puede reducir la prevalencia de HTA en la edad adulta con el consiguiente descenso de la morbilidad y mortalidad cardiovascular.
- Los adolescentes con valores de PA mantenidas en los valores cercanos al umbral para definir HTA, representan un grupo

de riesgo para el desarrollo de HTA a lo largo de la vida. Su detección permitirá establecer una vigilancia adecuada y la posibilidad de intervención precoz si fuese necesario.

- En este grupo de edad se produce el debut de la HTA secundaria a trastornos genéticos por alteraciones en un gen y que siguen un patrón de herencia mendeliana, cuyo reconocimiento se encuentra en progresivo aumento.

La PA y el riesgo cardiovascular resultan de la interacción entre factores genéticos y factores fetales sobre los que se suman a lo largo de la vida factores ambientales<sup>(7)</sup>. Estos últimos modularán la predisposición subyacente obtenida mediante herencia, o mediante el influjo de alteraciones acaecidas durante la maduración fetal. La HTA es una situación clínica en la que el factor tiempo juega un papel determinante en su aparición. La detección de HTA en una época tan precoz de la vida indica que los factores

responsables tienen un fuerte impacto y posiblemente traduce la acción combinada de varios de ellos.

Clásicamente se han implicado factores genéticos en el desarrollo de HTA. Múltiples estudios epidemiológicos han demostrado la existencia de agregación familiar para la HTA que no sigue un patrón de herencia mendeliana, sino que corresponde a un patrón de los llamados de “rasgos complejos”. Este patrón de “rasgos complejos”, presente en gran número de enfermedades crónicas, implica que se hereda la predisposición a sufrir un determinado proceso y los factores ambientales a lo largo de la vida acaban determinando el fenotipo.

De entre los factores ambientales destaca uno por su impacto, la obesidad, situación cuya prevalencia está en continuo aumento en los países desarrollados y en vías de desarrollo. Existe una relación continua entre peso corporal y PA, y la distribución de la grasa corporal puede jugar también un importante papel. Para un mismo índice de masa corporal, el mayor cociente cintura/cadera, aumenta los valores de PA<sup>(8)</sup>. La reducción de peso se acompaña de un descenso de los valores de PA.

Junto a la influencia genética y al impacto de ciertos factores ambientales bien conocidos, sobrepeso, consumo de sal y alcohol, en los últimos años se ha descrito el efecto que factores fetales que actúan durante los periodos de crecimiento rápido y desarrollo del organismo pueden tener en el establecimiento de los valores de PA y, por ende, en la aparición de HTA. La relación inversa entre el peso al nacimiento y las PA clínicas se ha puesto de manifiesto en diversos estudios incluyendo gran número de sujetos y destacando la importancia del peso al nacimiento como determinante de los niveles de

PA en época adulta. La PA aumenta a medida que es menor el peso al nacimiento, en ambos sexos y de una forma más evidente para la PA sistólica. Esta relación sería especialmente significativa en los sujetos nacidos con retraso del crecimiento intrauterino. El efecto de estos factores fetales se amplifica a lo largo de la vida, siendo ya notable en el adolescente<sup>(9)</sup>.

## ORIENTACIÓN TERAPEUTICA

El abordaje terapéutico de la HTA debe contemplar no sólo el uso de fármacos sino también la aplicación de medidas no farmacológicas. La consideración de su uso, fármacos y/o medidas no farmacológicas, se realizara en función de los valores de PA, de la presencia de una etiología definida, y de la evaluación de los posibles factores de riesgo asociados.

### Tratamiento de la HTA secundaria.

Existen algunos casos de HTA secundaria que tienen un tratamiento médico específico y selectivo. Entre estos se encuentran dos trastornos tubulares primarios, síndrome de Gordon y síndrome de Liddle que precisan tratamiento diurético selectivo, tiazidas y amiloride respectivamente. En las de origen endocrino, la espironolactona es la indicada para el hiperaldosteronismo primario y el síndrome de Cushing, la hiperplasia adrenal congénita por déficit de 11-betahidroxilasa necesita corticoides, y los tumores secretores de catecolaminas precisan fenoxibenzamina, un bloqueante alfa-adrenérgico, hasta la solución quirúrgica.

El tratamiento de las HTA secundarias que no pueden corregirse mediante maniobras terapéuticas específicas precisan en la mayor parte de los casos, de la introducción de

fármacos<sup>(10,11)</sup> aunque apoyados en medidas no farmacológicas. Actualmente se posee un arsenal terapéutico con gran variedad de mecanismos de actuación, como son:

- *Diuréticos* de diversos mecanismos de acción y composición química: tiazidas y afines (*hidroclorotiacida, clortalidona*) diuréticos de asa (*furosemida, ácido etacrínico, torasemida*), ahorradores de potasio (*spironolactona, amiloride*). En general, salvo los diuréticos de asa que tienen un importante efecto de disminución del volumen intravascular, actúan más que reduciendo el volumen intravascular, disminuyendo la concentración de sodio en el músculo liso vascular con la consiguiente disminución de reactividad ante estímulos presores.
- *Betabloqueantes* (*atenolol, metoprolol, bisoprolol*) cuyo mecanismo de actividad antihipertensiva no es bien conocido pero reducen la PA al mismo tiempo que el gasto cardíaco y aumentan ligeramente las resistencias periféricas inicialmente.
- *Alfabloqueantes* (*doxazosin, prazosin*) reducen la PA al disminuir las resistencias periféricas.
- *Acción central* (*alfa-metildopa, clonidina*) que disminuyen la actividad adrenérgica.
- *Los fármacos de acción múltiple* (*labetalol, carvedilol*) así llamados por combinar en la misma molécula diferentes mecanismos especialmente bloqueo alfa y beta adrenérgico.
- *Los vasodilatadores clásicos* entre los que se encuentran algunos de los más viejos utilizados en HTA (*hidralazina, minoxidil, diazóxido*) y que actúan sobre la fibra lisa muscular de los vasos de resistencia al incrementar las concentraciones de GMP cíclico.

- Los *inhibidores del enzima de conversión de angiotensina (iECA)* (*captopril, enalapril, etc.*) que actúan reduciendo la generación de angiotensina II tanto circulante como en pared vascular e incrementando la concentración de bradiquininas. Recientemente se ha introducido un grupo terapéutico el cual se caracteriza por el *bloqueo selectivo de los receptores AT1 de angiotensina II (ARAI)* (*losartan, ibersartan*). Estos y los bloqueantes del enzima de conversión comparten algunos de los mecanismos de acción antihipertensiva, como es la disminución de la actividad de la angiotensina II.
- Por último está el grupo de los *calcioantagonistas* (*nifedipino, amlodipino, verapamil, diltiazem*) que disminuyen la contractibilidad de la fibra muscular lisa al disminuir las concentraciones intracelulares del calcio.

Cualquiera de estos grupos farmacológicos puede utilizarse bien en monoterapia o en terapia combinada caso de que exista un insuficiente control con un fármaco aislado<sup>(12)</sup>. Cuando utilicemos la combinación existen dos premisas que no debemos olvidar: a) Es imprescindible que los fármacos tengan mecanismos complementarios para que puedan ser sinérgicos en su actividad antihipertensiva, y b) que no se superponga su espectro de efectos secundarios (Figura 2).

Al iniciar el tratamiento antihipertensivo se puede abordar desde un punto de vista clásico mediante la combinación escalonada de diurético, betabloqueante, vasodilatador clásico (o los calcioantagonistas, por su acción vasodilatadora) y un fármaco de acción central apoyándose sobre una base de restricción de sal en la ingesta. Con la progresiva incorporación al campo pediátrico de calcioantagonistas e iECAs o ARAII, la demostración de su efectividad y la escasez

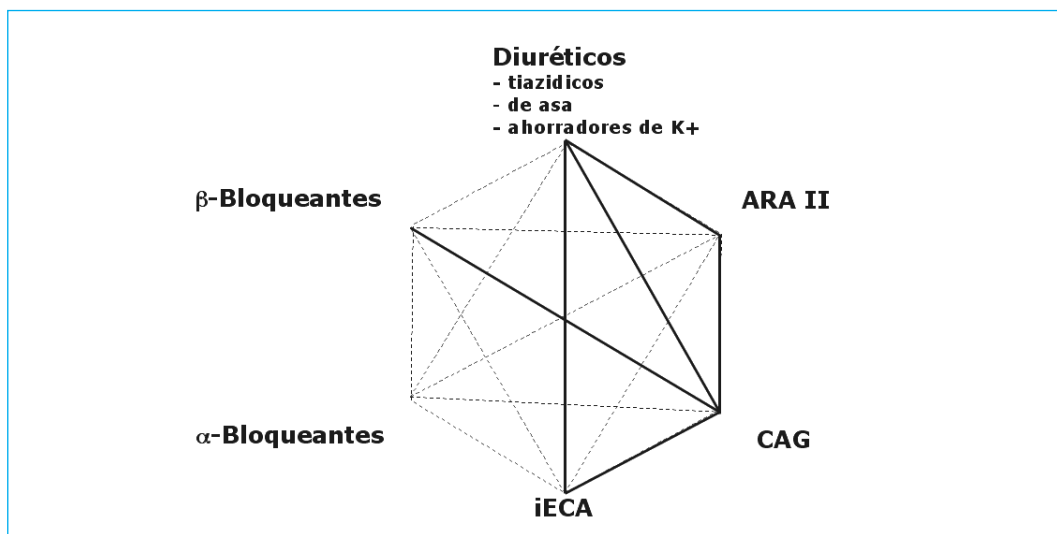


Figura 2. Tratamiento farmacológico y sus potenciales combinaciones

de efectos secundarios, existen hoy en día alternativas de mayor potencia terapéutica a este esquema clásico. Se puede optar por iniciar tratamiento con calcioantagonista, o con iECA o ARAII.

Tras la instauración de un calcioantagonista si no se consigue el control adecuado de PA, el fármaco más adecuado para su combinación es el betabloqueante o el iECA, siendo el diurético del que no cabe esperar una acción sinérgica. Si iniciamos con iECA el último en añadir sería un betabloqueante debido a que no cabe esperar una acción sinérgica.

Resulta de interés señalar que la restricción de sodio es básica en el abordaje terapéutico, especialmente si existe reducción del filtrado glomerular y/o insuficiencia cardiaca. Además, la restricción de sal potencia la actividad antihipertensiva de todos los grupos terapéuticos, exceptuando a los diuréticos y a los calcioantagonistas.

Aunque estos son los esquemas generales de tratamiento es importante la individualización de cada caso y poder iniciar el tratamiento con el fármaco que "a priori" pueda considerarse el más adecuado. Existen circunstancias que aconsejan iniciarlo por un grupo determinado:

- Cuando existe una disminución del filtrado glomerular y/o insuficiencia cardiaca congestiva, hay indicación de comenzar por un diurético de asa.
- En presencia de insuficiencia cardiaca los iECA son de elección, así como en el periodo neonatal, en la enfermedad poliquística y en la enfermedad vasculo-renal si no es bilateral o en riñón único, mientras que se ultima la corrección de la estenosis. En estos casos la elección de los iECA estaría fundamentada en el hecho común a todas ellas de una gran actividad del sistema renina-angiotensina.
- En la HTA del trasplante renal los calcioantagonistas son de elección, especial-



mente efectivos en la HTA inducida por la ciclosporina. En estos casos la HTA está mediada por la vasoconstricción de la arteriola aferente, lugar donde actúan los calcioantagonistas.

Al igual que existen circunstancias que aconsejan iniciar el tratamiento antihipertensivo por un grupo determinado, existen otras que contraindican un grupo farmacológico en concreto. Así:

- Existen tres circunstancias en las que los iECA están especialmente contraindicados, la estenosis de arteria renal bilateral o en riñón único y la coartación aórtica. En todas ellas se puede desencadenar una insuficiencia renal funcional que en cualquier caso es reversible al suprimir el fármaco. No deben utilizarse en las situaciones de hiperkaliemia, dado que la pueden agravar, así como en las colagenosis pues su administración, puede desencadenar fenómenos autoinmunes (neutropenia, proteinuria etc..).
- Los calcioantagonistas y los betabloqueantes, deberán evitarse en los casos de insuficiencia cardiaca congestiva por poder deprimir la función inotrópica del miocardio. En el caso del asma bronquial no deben utilizarse betabloqueantes aunque estos sean cardioselectivos.

### Tratamiento de la HTA esencial

La consideración terapéutica de las elevaciones de PA sin causa conocida, es decir HTA esencial tanto de la sistólica aislada como de la HTA establecida, debe basarse en las medidas no-farmacológicas:

- *Perdida de peso* en presencia de obesidad. La obesidad es uno de los mayores determinantes de la elevación de los valores de PA. La reducción de la obesidad disminu-

ye la hiperactividad adrenérgica y la hiperinsulinemia.

- *Ejercicio físico* que debe realizarse de manera regular y utilizando ejercicios de tipo isométrico, evitando los isotónicos que producen elevaciones bruscas de la PA con mayor esfericidad en la morfología del ventrículo izquierdo. El ejercicio físico cumple una doble misión, por una parte aumentar el consumo calórico y por otra incrementar la vascularización en los territorios musculares, aumentando la superficie efectiva del lecho vascular periférico y reduciendo por tanto las resistencias periféricas.
- Restricción de sal, ampliamente discutida tanto su efectividad como su conveniencia. Estudios de intervención con restricción moderada de sodio no se han mostrado efectivos para reducir los niveles de PA en niños y adolescentes. En cualquier caso aunque la PA no se reduzca de forma significativa, sí que parece aconsejable el mantener una ligera restricción salina por el efecto que la sal puede tener, no sólo sobre la PA, sino por la acción que la sal puede tener sobre la proliferación vascular y el crecimiento de la masa del ventrículo izquierdo.

Hoy en día no existe controversia respecto a iniciar tratamiento farmacológico en pacientes con HTA secundaria debido a la cronicidad del problema y a los efectos beneficiosos para preservar la integridad de los órganos diana. Sin embargo existen dudas de instaurar tratamiento farmacológico en adolescentes con HTA significativa, especialmente sistólica, sin una causa concreta, dado que no existen datos de que ello conlleve una reducción del riesgo cardiovascular. El iniciar tratamiento antihipertensivo en estos adolescentes debe ponderar deteni-

damente los posibles riesgos y beneficios dado que supone administrar fármacos durante una época vulnerable de crecimiento y desarrollo y durante un largo periodo de tiempo. Estos riesgos deben valorarse detenidamente y tener en cuenta que es poco lo que se conoce a cerca de la seguridad a largo plazo de los fármacos antihipertensivos en niños. La presencia de alteraciones precoces en los órganos diana, crecimiento ventricular izquierdo y/o microalbuminuria decantan la decisión hacia la intervención terapéutica.

Una aproximación al tratamiento de los niños con HTA esencial requiere evidencia a partir de ensayos clínicos en este grupo de edad que demuestren que la terapia puede conllevar un beneficio a largo plazo con el descenso de la PA. Sin embargo para reunir evidencia de beneficios debería esperarse un gran número de años. En consecuencia, el estudio de los cambios en marcadores precoces de daño orgánico como son la masa ventricular izquierda y la microalbuminuria pueden proporcionar datos que nos ayuden en las decisiones. La utilización de estos marcadores debe ser considerada como un escalón intermedio en la investigación a largo plazo del tratamiento de la HTA en esta población.

Si con las medidas no farmacológicas no se consigue un control adecuado y precisamos administrar fármacos para el control de la PA en este grupo de edad, los betabloqueantes cardioselectivos han sido los más utilizados y con los que se tiene mayor experiencia aunque la utilización de los fármacos que interfieren la actividad del sistema renina-angiotensina pueden ser una alternativa viable.

## CONCLUSIÓN.

El objetivo de la medida de la PA en niños y adolescentes es además de detectar hiper-

tenso subsidiarios de intervención terapéutica, el identificar aquellos niños o adolescentes susceptibles de desarrollar HTA en edad adulta. La definición de HTA se realiza teniendo en cuenta los percentiles de distribución de la población para edad, sexo y talla. En general cuando más joven es el niño y más altos son los valores de PA, más posibilidades de que la HTA sea secundaria, siendo las causas de origen renal, parenquimatosa o vascular, las más frecuentes. En la valoración de las cifras de PA elevadas en las que no se encuentra ninguna causa deberemos valorar factores de riesgo como historia familiar de HTA, obesidad y peso al nacer que pueden aumentar el riesgo de padecer HTA.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Report of the Second Task Force on Blood Pressure Control in Children. *Pediatrics* 1987;79:1-25.
2. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics* 2004;114:555-576.
3. Sinaiko AR. Measurement of blood pressure in children. *Am J Hypertens* 2001;14:976-977.
4. Sinaiko AR. Hypertension in children. *N Engl J Med*. 1996;335:1968-1973.
5. Dillon MJ. The diagnosis of renovascular disease. *Pediatr Nephrol*. 1997;11:366-372.
6. Lifton RP. Genetic determinants of human hypertension. *Proc Natl Acad Sci* 1995;92:8545-8551.

7. Falkner B, Sadowski R. Hypertension in children and adolescents. *Am J Hypertens* 1995;8:106S-110S.
8. Lurbe E, Alvarez V, Liao Y, Tacons J, Cooper R, Cremades B, Torró I, Redón J. The impact of obesity and body fat distribution on ambulatory blood pressure in children and adolescents. *Am J Hypertens* 1998;11:418-424.
9. Barker DJP, Osmond C, Simmonds SJ, Wield GA. The relation of head circumference and thinness at birth to death from cardiovascular disease in adult life. *BMJ* 1993;306:422-426.
10. Blowey DL. Antihypertensive agents: Mechanisms of action, safety profiles, and current uses in children. *Current Therapeutic Research* 2001;62:298-313.
11. Lurbe E, Redón J. Secondary hypertension in children and adolescents. In Mansoor G, Eds. *Secondary Hypertension*. Totowa, NJ. Humana Press;2004.p. 279-304.
12. Guidelines Committee. 2007 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2007;25:1105-1187.