

Declaración de potenciales conflictos de interés

Hipertensión en pediatría: de la fisiopatología a la clínica

Relativas a esta presentación no existen relaciones que podrían ser percibidas como potenciales conflictos de intereses.



Hipertensión en pediatría: de la fisiopatología a la clínica



Dra. Marlene Aglony Imbarack
Nefróloga Pediatra
2013

Importancia...

- **En adultos, la Hipertensión Arterial (HTA):**

- Trastorno cardiovascular más prevalente, afectando a más de un billón de personas en el mundo.
- Está implicada en más de 7 millones de muertes anuales (AVE e Infarto miocárdico)

Trends in Prevalence, Awareness, Treatment, and Control of Hypertension in the United States, 1988-2000. *JAMA*, 2003; 290:199-206

Pediatric Antecedents of Adult Cardiovascular Disease – Awareness and Intervention
N Engl J Med 2004; 350: 2123-2126

- **Niños americanos 8 – 17 años de edad:**

- PAS aumentó 1 punto y la PAD aumentó 3 puntos respecto a la de hace una década y sin completa relación con obesidad

Trends in Blood Pressure Among Children and Adolescents. *JAMA* 2004; 291: 2107-2113.

- **Presiones arteriales (PA) sistólicas elevadas en niños y adolescentes incrementan el riesgo de enfermedad coronaria en la vida adulta.**

Blood pressure in children and target-organ damage later in life. *Pediatr Nephrol* 2010; 25: 323-328.

Magnitud del problema... Prevalencia

- **Entidad clínicamente subdiagnosticada:** 1 - 2 % pobl < de 17 años

A diagnostic approach for the child with hypertension. *Pediatr Nephrol* (2005) 20: 499-506..

- Estudios en escolares → prevalencia 4.5%

Overweight, ethnicity, and the prevalence of hypertension in school-aged children. *Pediatrics* (2004) 113: 475-482.

- **Tendencia en alza, no sólo en USA:**

– Asia (9.4-24%) – Europa (12.8%) – Latinoamérica (4.8-15%).

Management of blood pressure in Children. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2012; 21: 318-322.

- Estudio de cohorte de 14.187 niños y adolescentes:

– Hipertensión: 3.6%... 26% dg en registro medico electrónico

– Pre-hipertensión: 3.4%... 11% dg en registro medico electrónico

HTA en Chile

- **Mayores de 15 años**

- Total 18.8% → 1/3 desconoce su condición / 35% está en tratamiento
- 1 de cada 3 alcanza cifras de presión normales

(Sociedad Chilena de Hipertensión)

- **HTA en niños y adolescentes chilenos**

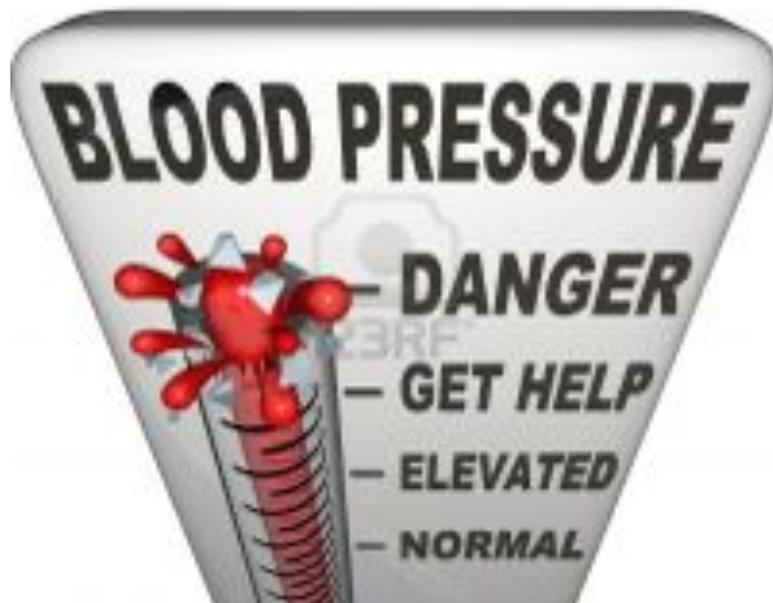
N = 209	PAS - PAD		6-13 años	13-16 años
			%	%
NORMAL	91.4 - 100		95.3	82
Pre-HTA	4.8 - 0		2.7	9.8
HTA estadio 1	3.8 - 0		2	8.2
HTA estadio 2	0 - 0		0	0

Aglony M., Arnaiz P., Acevedo M., Barja S., Marquez S., Guzman B., Berrios X.

¿Qué niños van a ser hipertensos...?



... TODO niño que no se le controle la presión arterial !!!



¿Es la PA elevada la manifestación última del síndrome hipertensivo?



- 85% aprox. cambios estructurales y funcionales arteriales relacionados con HTA → aparecen en etapas subclínicas
- HTA → manifestación tardía de una serie de alteraciones cardiovasculares y de factores de riesgo, presentes por años antes de los aumentos de las cifras tensionales
- Identificación precoz → una mejor oportunidad de revertir la patología o proteger a los pacientes de eventos cardiovasculares

Neutel J, Smith D and Weber M. *AJH* 1999;12:215S

Clasificación PA



TABLE. Classification of Casual BP in Adults and Children

Hypertension Classification	JNC 7, mm Hg	2004 Working Group, Percentile for Age, Height, and Sex
Normotensive	<120/80	<90th
Prehypertensive	120–139/80–89	90th to <95th or if BP \geq 120/80 mm Hg even if <90th percentile
Stage 1	140–159/90–99	95th to 99th + 5 mm Hg (at three separate visits)
Stage 2	\geq 160/100	\geq 99th + 5 mm Hg (at three separate visits)

Abbreviations: BP, blood pressure; JNC 7, the Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure.

Prehipertensión ...



- **No es** una enfermedad
- **No es** “hipertensión”
- **No es** una indicación de Antihipertensivos
- **No** tiene metas de Presión arterial
- **Predice** un alto riesgo de desarrollo de eventos CV
- **Predice** alto riesgo de desarrollo HTA

Aumento Precoz de la PA (PAS)



- **Adherencia de leucocitos**
- **↑ de la permeabilidad endotelial**
- **Proliferación de CML**
- **↑ de la expresión de citoquinas**
- **↑ factores de crecimiento intimal**



DISFUNCION ENDOTELIAL

Juonala M y col. Hypertension. 2006;48:424.

Noninvasive Assessment of Subclinical Atherosclerosis in Children and Adolescents. AHA Scientific Statement



Urbina, E. M. et al. Hypertension. 2009;54:919

- Capacidad de utilizar métodos no invasivos → medir con precisión el daño vascular precoz relacionado con procesos ateroscleróticos
 - Estratificar el riesgo

Estructura

IMT

Función Endotelial

DMF

Rigidez Arterial

VOP

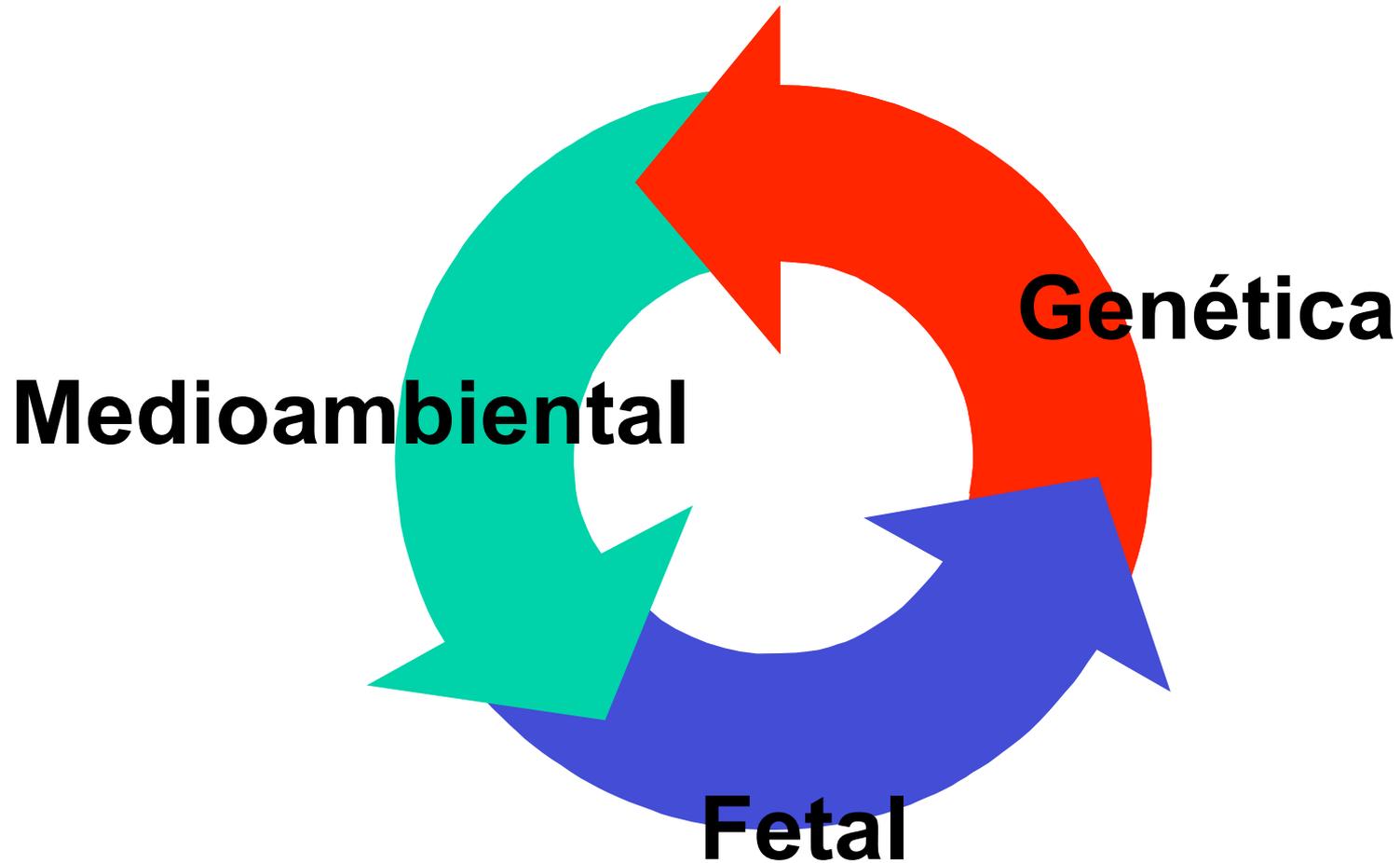


- Evolución asintomática
- Sintomatología escasa e inespecífica
 - Cefalea
 - Tinnitus
 - Taquicardia

Anamnesis (antecedentes perinatales, familiares, medicamentos, historia de sueño, etc)

y **examen físico** (antropometría, medición de PA en las 4 EE, pulsos, soplos, masas abdominales, etc)

Factores de riesgo



Factores de Riesgo



- **Factores clásicos:**

- Fetales:
 - Prematurez
 - Bajo peso de nacimiento
- Genéticos:
 - Ser hijo de padre(s) hipertenso(s)
- Ambientales:
 - Índice de masa corporal aumentado

- **Factores no clásicos:**

- Fetales:
 - Tabaquismo durante el embarazo
- Genéticos:
 - Hiperaldosteronismo familiar tipo 1.
- Ambientales:
 - Tabaco en padres

Factores de Riesgo



Table 4. Increase of Systolic and Diastolic BP by Presence of Defined Prenatal, Parental, or Environmental Risk Factors in Comparison to Children Without the Respective Risk Factor

Risk Factor	Prevalence, %	Difference, mm Hg					
		Systolic BP			Diastolic BP		
		Mean	95% CI	P	Mean	95% CI	P
Prematurity	9.0	+1.4	0.5-2.3	0.002			
Birth weight <2500 g	10.7	+0.9	0.1-1.6	0.04			
Maternal smoking during pregnancy	8.0	+1.1	0.2-2	0.03			
Gestational hypertension	5.6	+2.5	1.4-3.5	<0.0001	+1.2	0.4-2.1	0.01
Obesity (BMI >95th percentile)	5.8	+6.0	5.0-7.0	<0.0001	+3.8	3.0-4.7	<0.0001
Overweight (BMI 85-95th percentile)	6.3	+3.6	2.8-4.3	<0.0001	+1.7	1.0-2.4	<0.0001
Chronic medication (eg, steroids or β -sympathomimetics)	1.0	+2.2	0.5-3.9	<0.01	+2.3	0.9-3.7	0.001
Parental hypertension	12.5	+2.1	1.4-2.9	<0.0001	+1.5	0.9-2.1	<0.0001
Parental obesity	17.7	+1.2	0.5-1.8	0.0003	+1.3	0.8-1.8	<0.0001
Parental smoking	33.4	+1.0	0.5-1.3	0.0001	+0.5	0.03-0.9	0.03
Lower parental educational level	44.3	+1.3	0.8-1.8	<0.0001			

CI indicates confidence interval.

Determinants of Blood Pressure in Preschool Children. The Role of Parental Smoking. *Circulation* 2011; 123: 292-298.



MADRE Y EMBARAZO



FETO



NIÑO



ADULTO

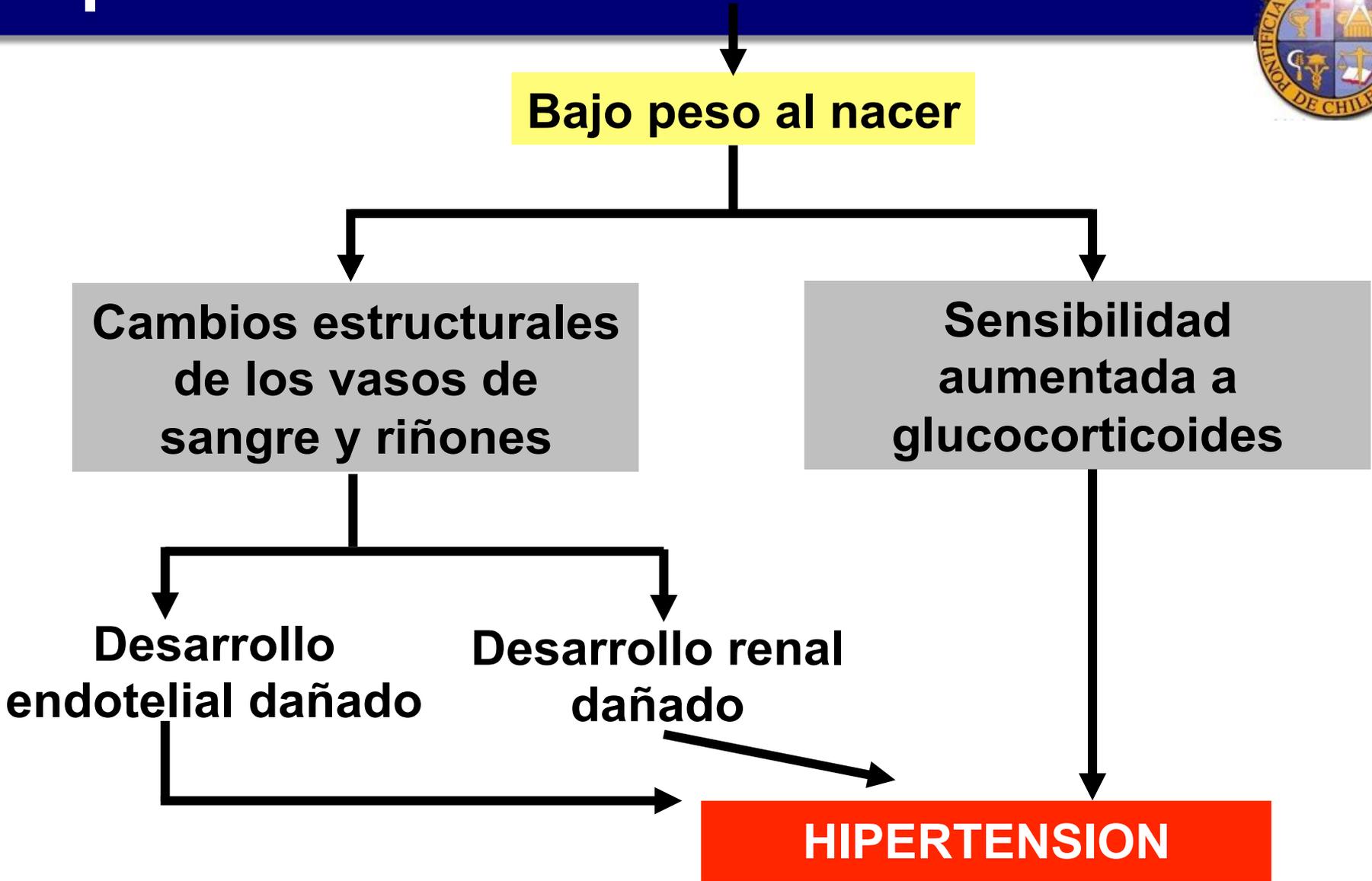
David Barker, M.D.



- **Barker DJP et al. Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life and mortality from cardiovascular disease . *BMJ* 1989; 298: 564 – 567.**



Exposición fetal al ambiente materno



Factor Fetal



TABLE. Stressors and Developmental Origins of Health and Disease

Timing of Stressor	Exposure Type	Effects in Models	Observations in Humans
Preimplantation	Malnutrition/low-protein diet	Cell deficiencies in blastocysts	—
Placental	Placental insufficiency; multiple pregnancies	Models of placental insufficiency associated with intrauterine growth restriction	Infants with intrauterine growth restriction often have small placentas; placental size correlated with birth weight and with future cardiovascular disease in initial Barker studies
Intrauterine	Hormones (folate, glucocorticoids) Methylated compounds	Impaired glucose tolerance test/ diabetes mellitus; reduced β -cell mass Obesity; impaired nephrogenesis	Impaired glucose tolerance test/diabetes mellitus; reduced β -cell mass Obesity; impaired nephrogenesis
	Protein-calorie malnutrition; Hyperglycemia High glucocorticoids Renin-angiotensin system alterations Inflammation Free fatty acids	Increased type 1 angiotensin II receptor expression; cardorenal abnormalities, vascular structural changes; hypertension	Low nephron number, vascular structural changes; hypertension
Perinatal	Malnutrition Overnutrition Toxic substances Hypoxia Oxidative stress Trace metal deficiencies	Epigenetic changes observed Future cardorenal syndrome Future metabolic syndrome	Future cardiovascular disease Future metabolic syndrome

Impact of Fetal Programming, Birth Weight, and Infant Feeding on Later Hypertension.
J Clin Hypertens (Greenwich) 2012; 14: 365-371.

Peso al Nacer y RCV



- A menor peso de nacimiento > PA → niños / adultos

AJH (2002) 15: S43- S45
Birth weight as a predictor of future hypertension

AJH (2004) 17: S98.
Steep blood pressure increase in low birth weight newborns

J Pediatr (2010) 156: 54-59 e1.

Ambulatory blood pressure in young adults with very low birth weight.

- La detección precoz de la HTA → inicio en el período neonatal.
- La PA en RN no suele registrarse en forma habitual a diferencia de otros signos vitales, ya que es una práctica difícil y que requiere usar métodos oscilométricos.
- Existen pocos datos de PA neonatal que permitan un diagnóstico adecuado.

Peso al Nacer y RCV

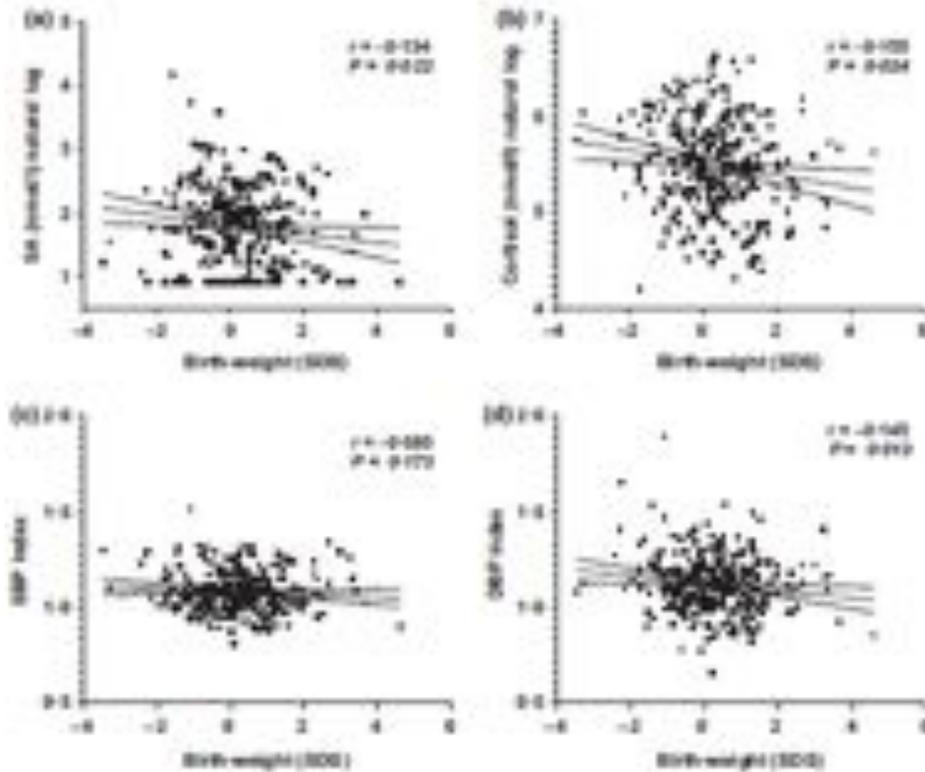


Table 1. Multiple regression analysis between birth weight (SDS) and serum aldosterone and cortisol levels and systolic and diastolic blood pressure indices

	Birth weight (SDS)	
	β	P-value
Serum aldosterone ^{a,b}	-0.045	0.019
Serum cortisol ^{a,b}	-0.064	0.009
SBP index ^b	-0.012	0.020
DBP index ^b	-0.023	0.002

SDS, standard deviation score; SBP index, systolic blood pressure index; DBP index, diastolic blood pressure index.

^aNatural log transformed.

^bAfter adjusting for body mass index (SDS) and Tanner.

Fig. 1. Associations between birth weight (SDS) and serum aldosterone (a) and cortisol (b) levels and systolic (c) and diastolic (d) blood pressure indices. SA, serum aldosterone; SDS, standard deviation score; SBP index, systolic blood pressure index; DBP index, diastolic blood pressure index. Continuous lines represent the linear regression, and segmented lines represent 95% CI.

Birth weight is inversely associated with blood pressure and serum aldosterone and cortisol levels in children.
Martinez-Aguayo A., Aglony M., et al. *Clinical Endocrinology* 2012; 76: 713-718.

Factor Genético y RCV



- Hijos de padres hipertensos, probabilidad de ser hipertenso aumenta:
 - 30% con un padre
 - 50% con ambos padres

✓ Ambulatory blood pressure and family history of hypertension in healthy men and women. Am J Hypertens. 2006 May;19(5):486-91
- 112 escolares chilenos sanos, 6 – 13 años de edad:
 - 3.6% Pre-HTA y 2.7% HTA
 - Antecedente familiar de HTA 11.2% (25/224 padres):
 - Todos los niños hipertensos y 1 de los Pre-hipertensos
 - Ninguno con ambos padres hipertensos

✓ Perfil de Presión Arterial e historia familiar de hipertensión en población de niños escolares sanos de Santiago de Chile. Aglony M., Arnaiz P., Acevedo M., Barja S. et cols. Rev Med Chile 2009; 137: 39-45.

Factor Genético y RCV



Variable	Población total (n =112)	Normotensos (n =105)	PA anormal (n =7)	HF (-) (n =87)	HF (+) (n =25)
Sexo masculino	52%	53%	28,0%	56%	36 %
Edad (años) ± DS	10,6 ± 1,9	10,6 ± 1,8	9,8 ± 2,6	10,6 ± 1,9	10,3 ± 1,8
PN (g) ± DS	3.316 ± 601	3.363 ± 615	3.576 ± 356	3.288 ± 631	3.147 ± 486
EG (sem) ± DS	40 ± 6,0	40 ± 6,2	39 ± 2	39 ± 6,6	36 ± 2,2
zIMC ± DS	0,5 ± 1,0	0,48 ± 1,0	0,63 ± 0,97	0,45 ± 0,98	0,66 ± 0,9
Obesidad (% IMC >Pc95)	13,4	11	14	9,8	12
PAS (%) ± DS ^a	-1,2 ± 7,4	-2,4 ± 6,0 [*]	+16 ± 4,0 [*]	- 2,3 ± 6,5 [#]	+ 2,5 ± 9,2 [#]
PAD (%) ± DS ^a	-8,9 ± 9,4	-9,7 ± 8,6 [*]	+3,8 ± 12,5 [*]	-10,3 ± 8,1 [#]	- 4,0 ± 12 [#]

Variable	Población total (n =112)	Normotensos (n =105)	PA anormal (n =7)	HF (-) (n =87)	HF (+) (n =25)
Colesterol total (mg/dl) ± DS	149 ± 24,4	148,8 ± 24,5	156,0 ± 22,0	145,0 ± 25,0 [#]	161,0 ± 16,5 [#]
Colesterol HDL (mg/dl) ± DS	56,0 ± 11,2	56,2 ± 11,5	56,0 ± 5,0	55,9 ± 11,0	57,0 ± 11,9
Colesterol LDL (mg/dl) ± DS	79,5 ± 21,5	79,4 ± 21,1	82,0 ± 25,0	76,8 ± 22,0	88,9 ± 16,4
Triglicéridos (mg/dl) ± DS	66,0 ± 32,2	65,9 ± 30,8	71,0 ± 49,0	63,4 ± 32,0	76,0 ± 31,5
PCRus ± DS	1,03 ± 1,95	0,89 ± 1,5 [*]	3,02 ± 5,0 [*]	0,83 ± 1,4	1,7 ± 3,2
Glicemia (g/dl) ± DS	84,0 ± 5,4	84,4 ± 5,5	85,0 ± 5,0	84,5 ± 5,6	84,0 ± 4,9

Perfil de Presión Arterial e historia familiar de hipertensión en población de niños escolares sanos de Santiago de Chile.
 Aglony M., Arnaiz P., Acevedo M., Barja S. et cols. Rev Med Chile 2009; 137: 39-45.

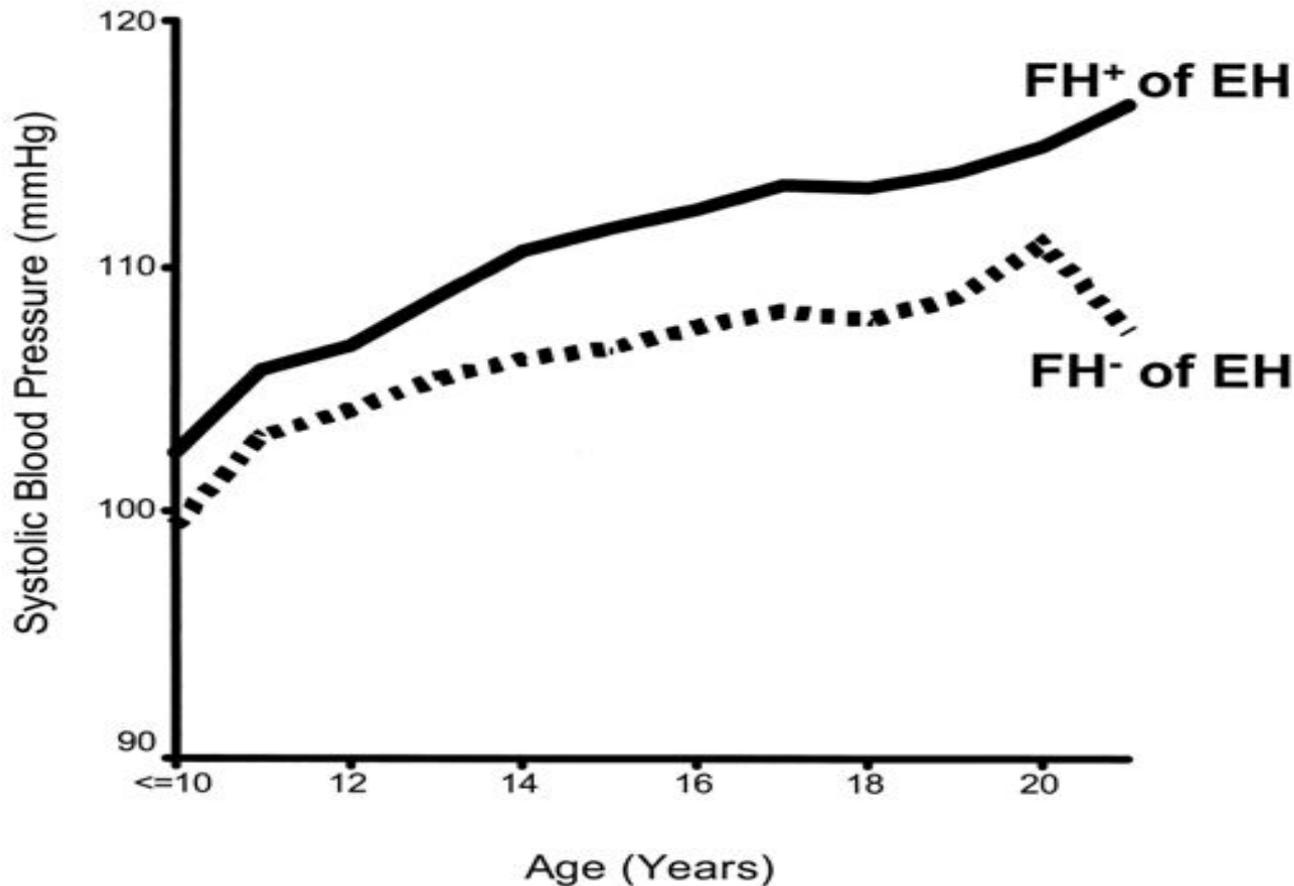
Alteraciones cardiovasculares tempranas en hijos normotensos de padres hipertensos



- **↑ valores de la PAS, PAD y FC en forma persistente**
- **↑ Índice de masa corporal**
- **↑ de la masa ventricular izquierda**
- **↓ de la elasticidad arterial**
- **↑ de la rigidez arterial**
- **↓ de la vasodilatación mediada por el flujo**
- **↑ del espesor de la íntima-media carotídea**
- **Menor diámetro carotídeo**
- **Alteraciones relacionadas con el síndrome metabólico**

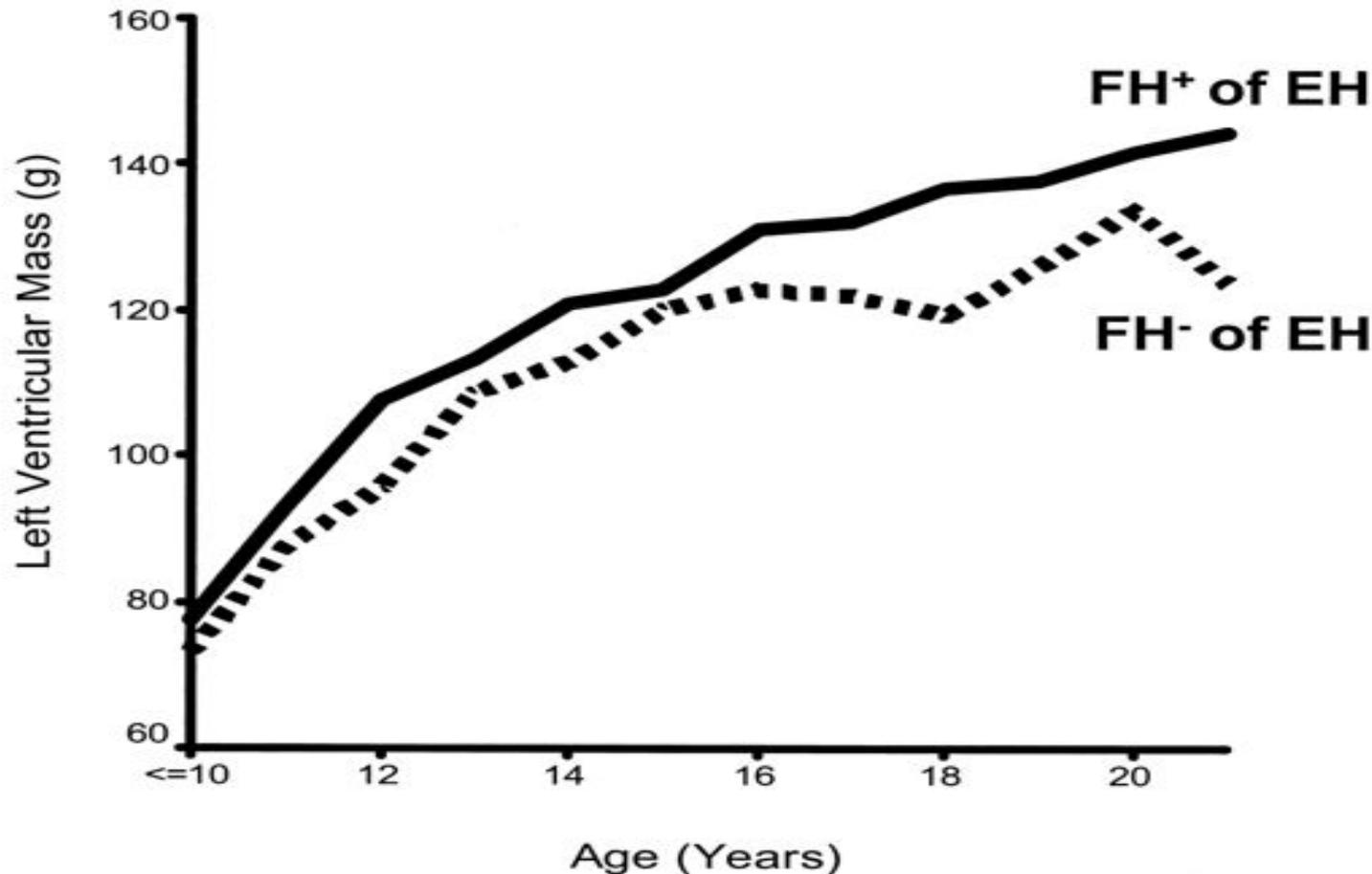
Calentano A. J Hypertens 1988;6:S107-S109
Meaney E. Pediatr Cardiol 1999;20:203-205
Shengxu Li. Hypertension 2004;43:541

Valores de PAS de acuerdo al antecedente familiar de HTA



Dekkers, J. C. et al. Pediatrics 2003;111:1387-1393

Masa ventricular izquierda versus antecedente familiar de HTA



Dekkers, J. C. et al. Pediatrics 2003;111:1387-1393

Factor Ambiental

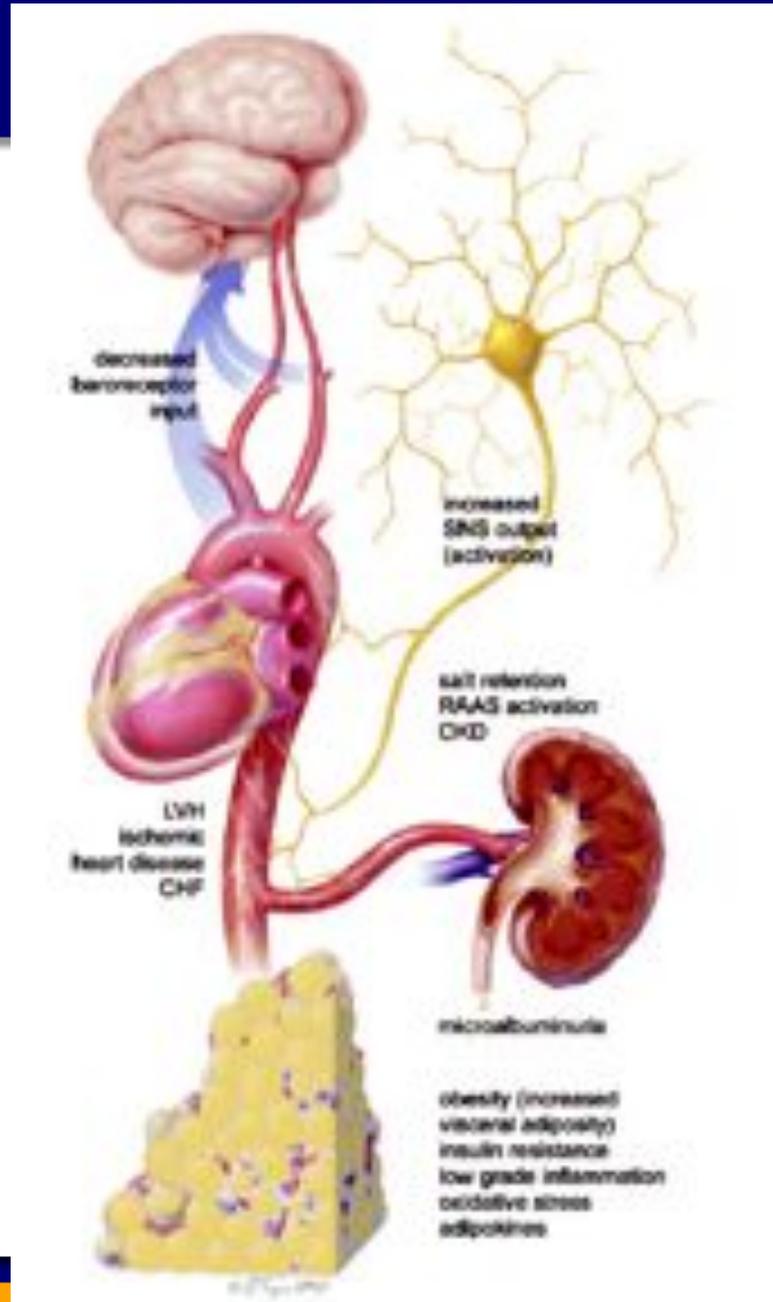
- “Vuelco” epidemiológico en la población pediátrica:

Enfermedad secundaria
(renal)



HTA primaria

OBESIDAD



Obesidad



2980 escolares chilenos, 6 a 14 años de edad.

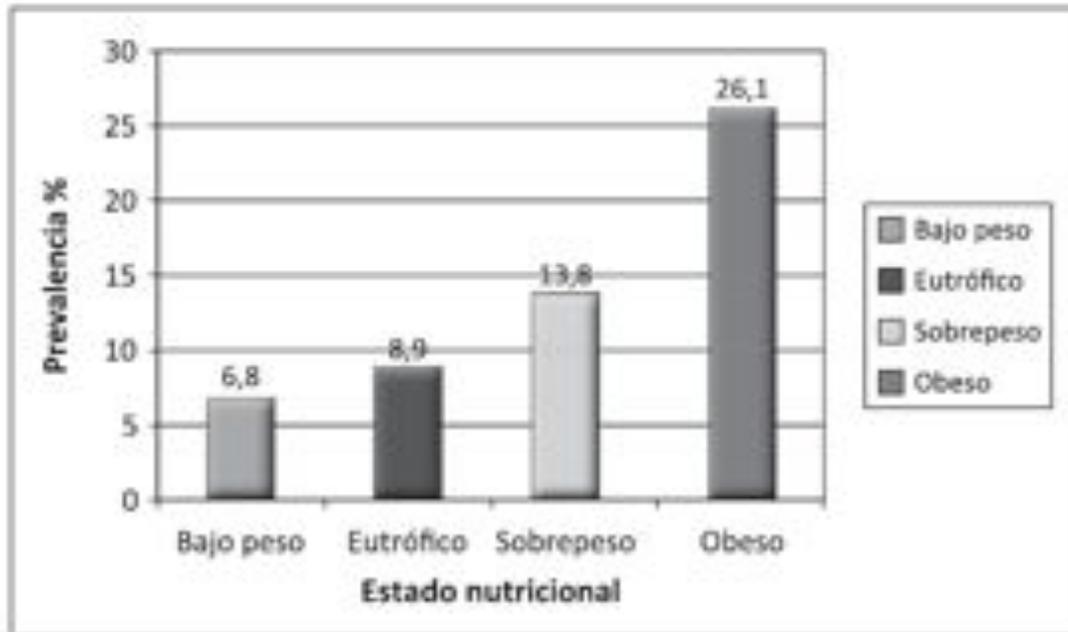


Figura 1. Prevalencia (%) de HTA (sistólica y/o diastólica) según estado nutricional.

Prevalence of hypertension in school age children and its association with obesity
Bancalari R., Diaz C., Martinez-Aguayo A., Aglony M., et al. Rev Med Chile 2011; 139: 872-879.

Obesidad



- **Sorof, estudia 2460 estudiantes (12 a 16 años)**
 - **Prevalencia de 33% de HTA en niños obesos v/s 11% no obesos. (p < 0.0001)**
 - **Estudiantes hipertensos obesos tienen mayor frecuencia cardiaca de reposo (p<0.001)**
- **Al realizar en un subgrupo de estos niños Holter de presión arterial:**
 - **HTA sistólica aislada aumentó de 51% con toma de presión arterial en la consulta del especialista a un 62% con el uso de monitorización continua.**
 - **Variabilidad circadiana de la PA fue mayor en el grupo obeso: PAS (p<0.01) y PAD (p<0.05).**

➤ **Hiperactividad del sistema nervioso simpático en obesos**

*Isolated systolic hypertension, obesity, and hyperkinetic hemodynamic states in children.
J Pediatr 2002; 140(6): 660-666*

Etiología



HTA

2°

1°



> edad

Causas



- HTA en niños es mayormente “secundaria”
- 70 - 80 % de origen renal
- A menor edad, mayor posibilidad HTA secundaria

• Recién nacido:

- Trombosis arteria renal
- Coartación aórtica
- Estenosis arteria renal
- Malformación renal congénita
- Displasia broncopulmonar

• Lactante y Preescolar:

- Coartación aórtica
- Enfermedad parénquima renal
- Estenosis arteria renal

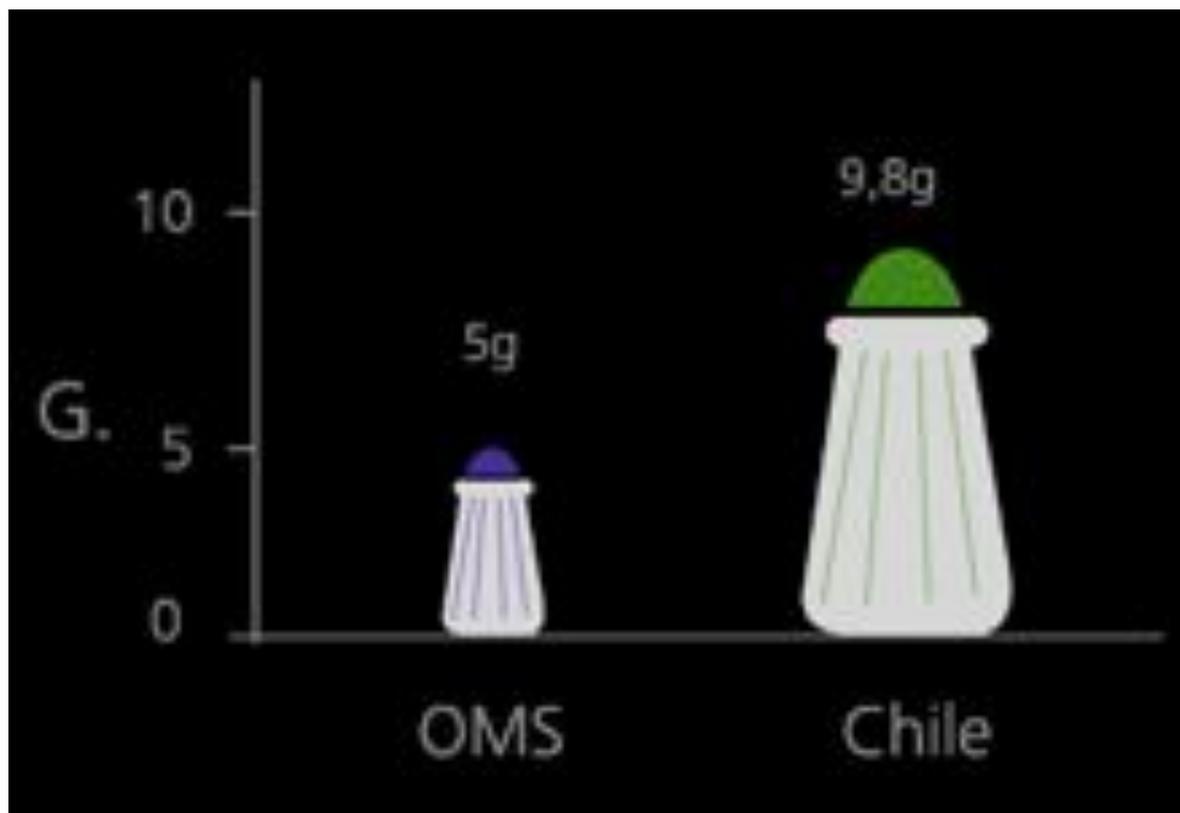
• Escolar:

- Estenosis arteria renal
- Enfermedades del parénquima renal
- Hipertensión esencial

• Adolescente:

- Hipertensión esencial
- Enfermedades del parénquima renal

Consumo real de sal



HTA sal sensible



- 1991: International Study of Salt and Blood Pressure (INTERSALT) → aumentos de PA relacionados a la edad se observan en sociedades desarrolladas que se caracterizan por alta ingesta de sal

Stamler J et al. Findings of the International Cooperative INTERSALT Study. *Hypertension*. 1991;17(Suppl):19 – 15.

- 1997: restricción de sal durante los primeros 6 meses de vida ↓ PA a los 15 años de edad

Geleijnse JM et al. Long-term effects of neonatal sodium restriction on blood pressure. *Hypertension*. 1997; 29:913 – 7

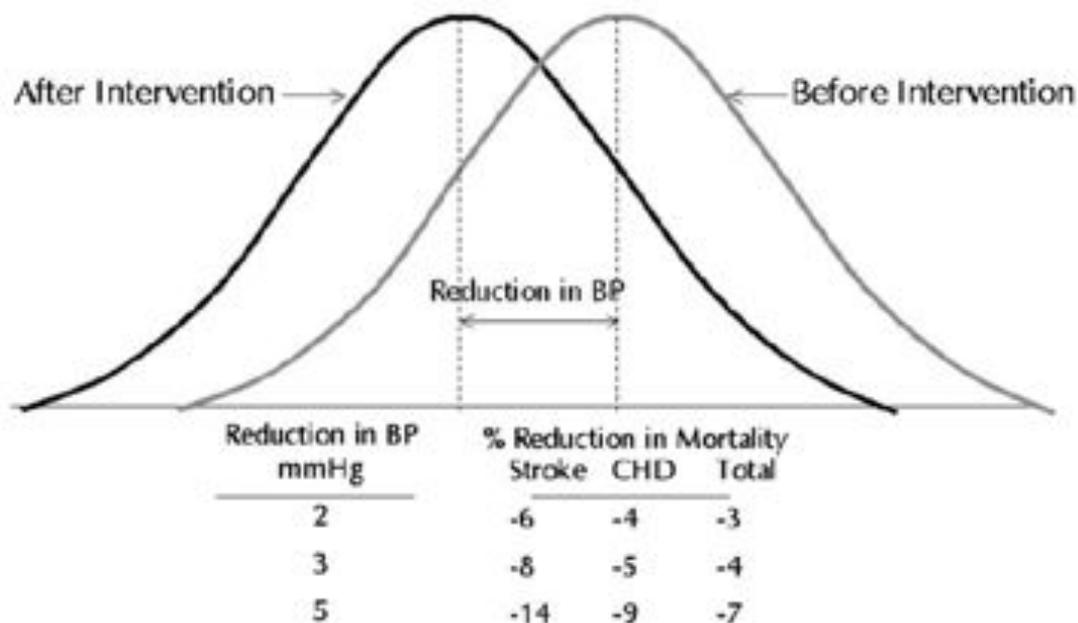
- 2012: Elevado consumo de sal a edades tempranas → daño renal progresivo → alteración excreción de sodio → edad adulta aumenta susceptibilidad a HTA sal sensible

Ando K., Fujita T. Pathophysiology of salt sensitivity hypertension. *Annals of Medicine*, 2012; 44(Suppl 1): S119–S126

HTA y sal en Pediatría



Fig. 1 Estimated effects of population-wide shifts in systolic BP distributions on mortality. Reprinted with permission from Appel et al. [40]. Dietary approaches to prevent and treat hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. Hypertension 2006; 47: 296–308



Sodium Intake and Blood Pressure in Children

Curr Hypertens Rep (2013) 15:417–425



Desarrollo de HA sal sensible

Aumento de la ingesta de sodio



Aumento del sodio plasmático

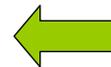


sed, ingesta de agua

Aumento del volumen intravascular



Hipertensión arterial



Daño estructural y/o funcional renal

HTA y sal en Pediatría

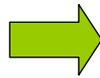


Aumento de la ingesta de sodio Alteraciones independientes de la expansión de volumen

Aumento de la
ingesta de sodio

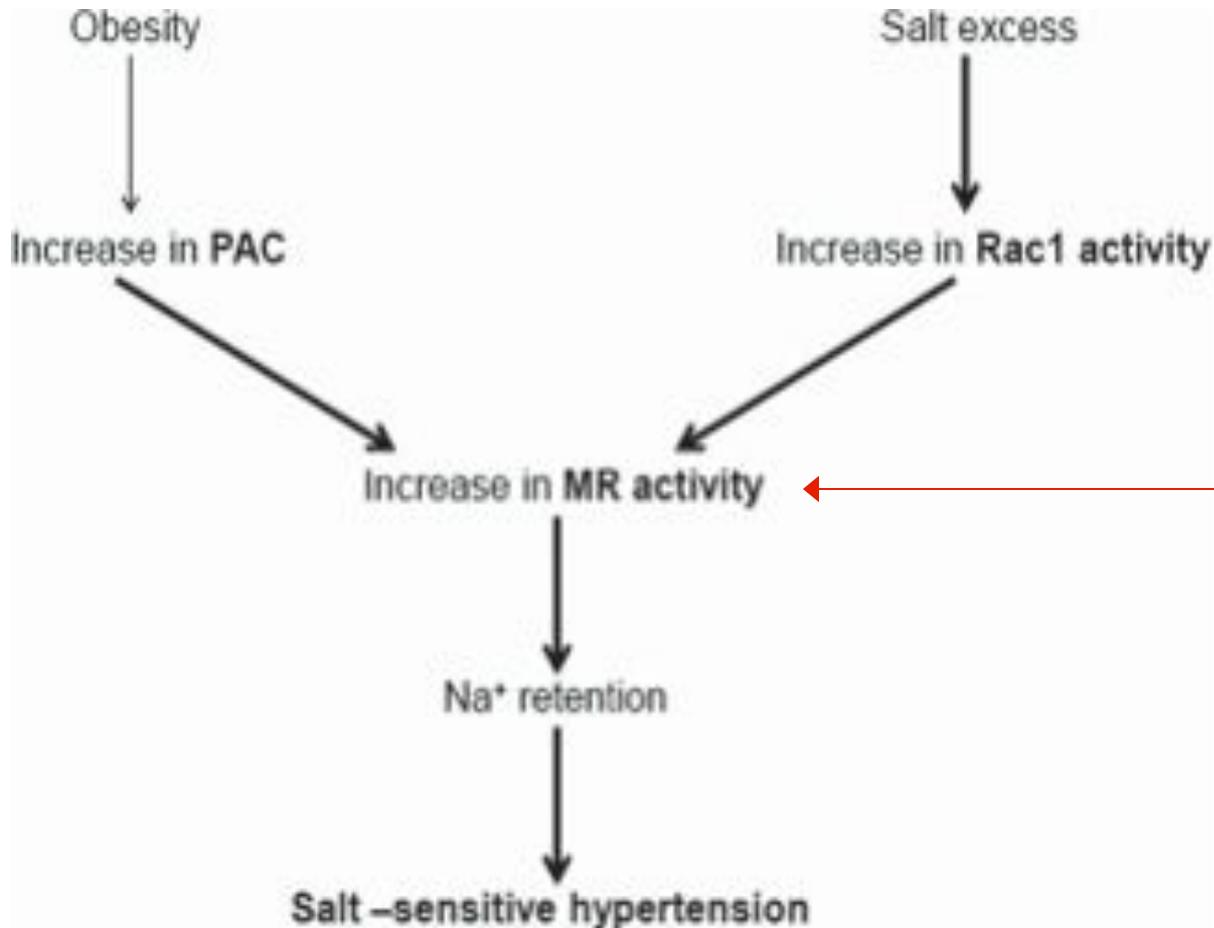


Aumento del
sodio en plasma



- Disfunción endotelial
- Aumento de la resistencia vascular periférica
- Hipertrofia ventricular izquierda
- Hiperactividad simpática
- Estimulación SRAA

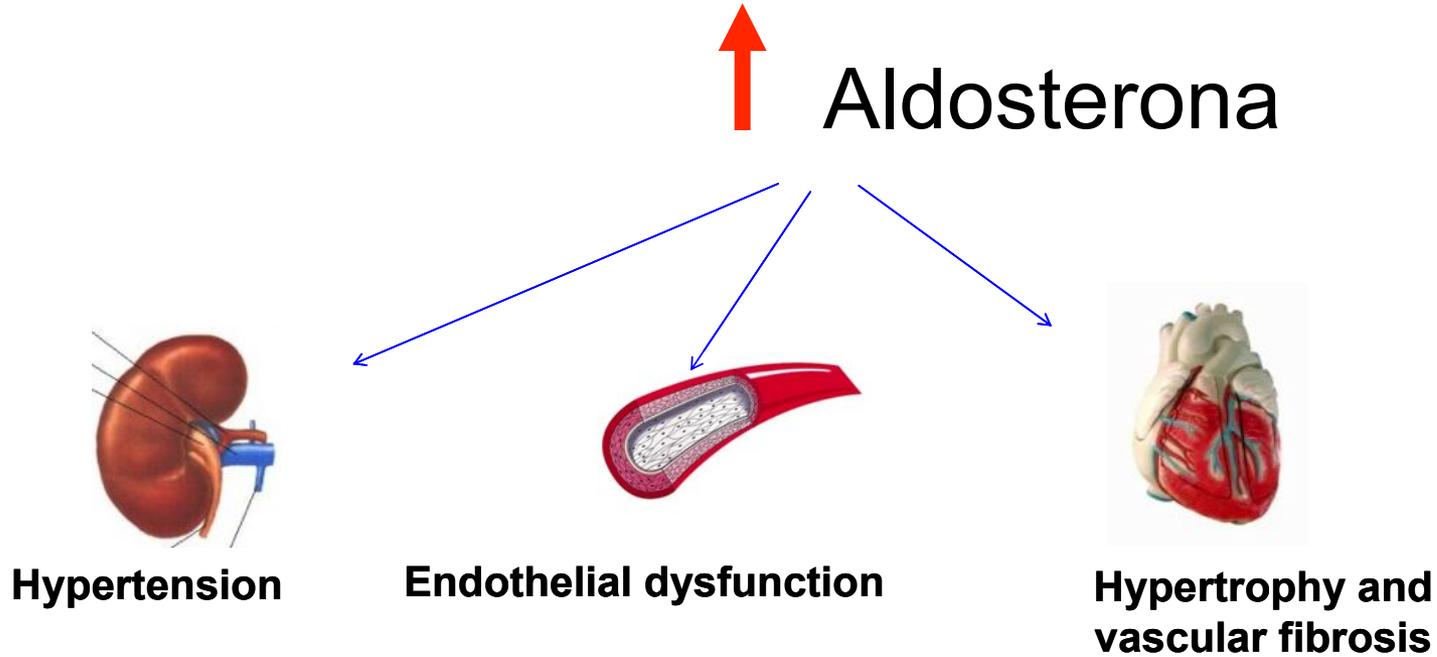
HTA sal sensible



¿?

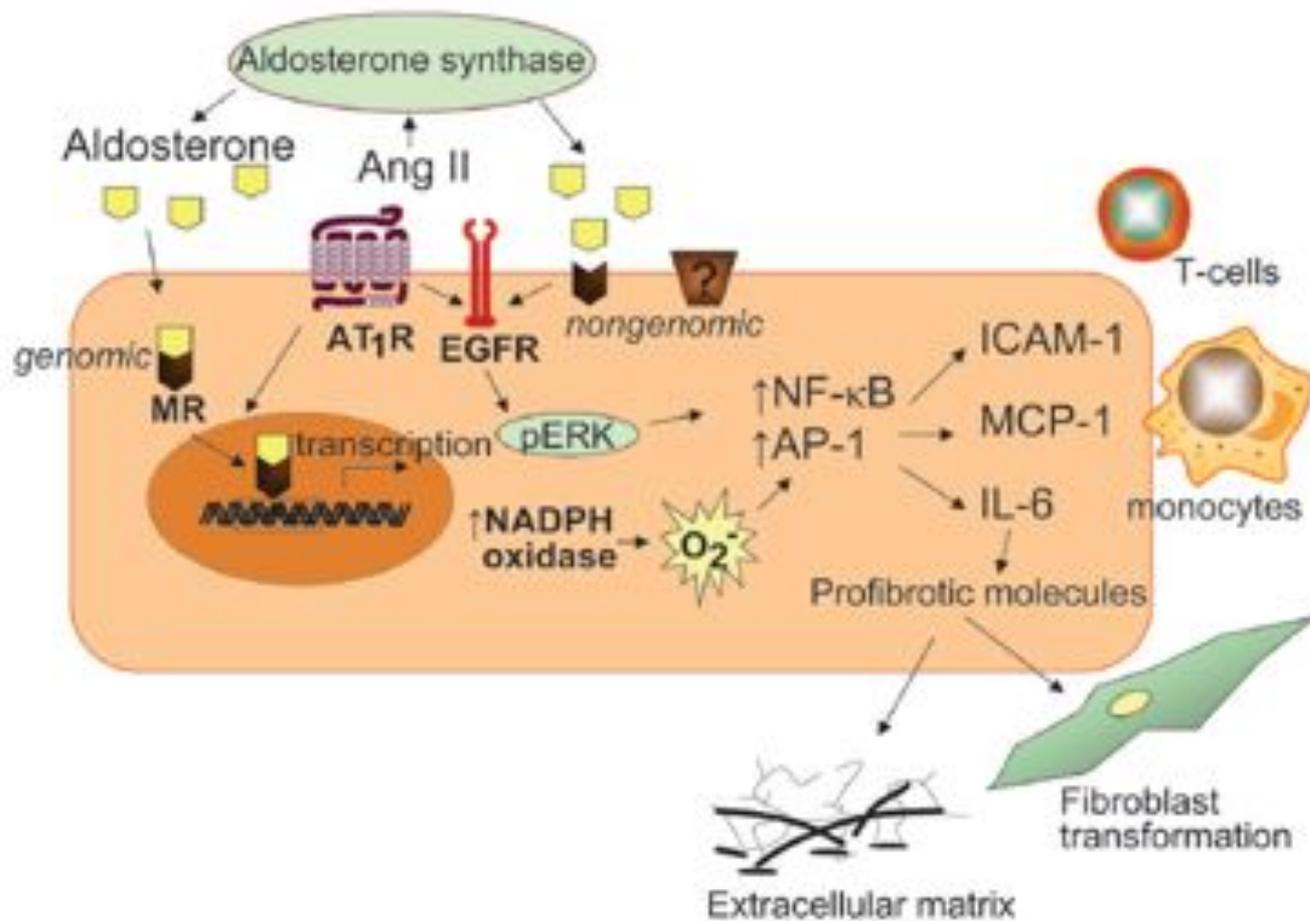
Ando K., Fujita T. Pathophysiology of salt sensitivity hypertension.
Annals of Medicine, 2012; 44(Suppl 1): S119–S126

Hiperaldosteronismo



- Alteraciones del perfil glicémico
- Alteración de la inmunidad tisular.

MECANISMOS MEDIADOS POR ALDOSTERONA EN LA INFLAMACION Y FIBROSIS VASCULAR



» Brown N. Hypertension 2008

Primary Aldosteronism and its Impact on the Generation of Arterial Hypertension, Endothelial Injury and Oxidative Stress

Alejandro Martinez-Aguayo¹, Cristian A. Carvajal², Carmen Campino², Marlene Aglony³, Lillian Bolte³, Hernán García¹ and Carlos E. Fardella²

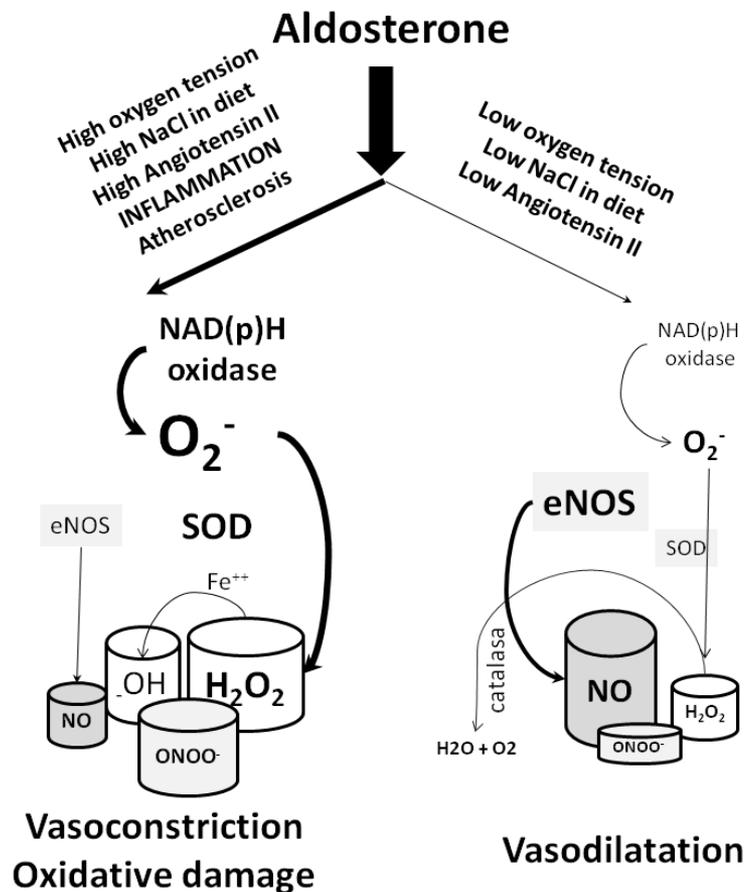




Table 1. Effects of Mineralocorticoids plus a High-Sodium Diet or a High-Sodium and Low-Potassium Diet Alone in Laboratory Animals.^a

Kidneys

Sodium retention

Potassium deficit

Potentialization of the pressor response to angiotensin II

Glomerulosclerosis, tubulointerstitial disease

Heart

Myocardial ischemia, necrosis, fibrosis, hypertrophy, failure

Arteries

Hypertension

Hypertrophy of smooth muscle

Fibrinoid necrosis of the media

Perivascular-cell infiltration

Endothelial dysfunction

Reduction in vascular compliance

Atherogenic action

Central nervous system

Autonomic imbalance

Stimulation of sympathetic outflow

Depressed baroreceptor sensitivity

Stroke

Metabolism and other effects

Insulin resistance, glucose intolerance

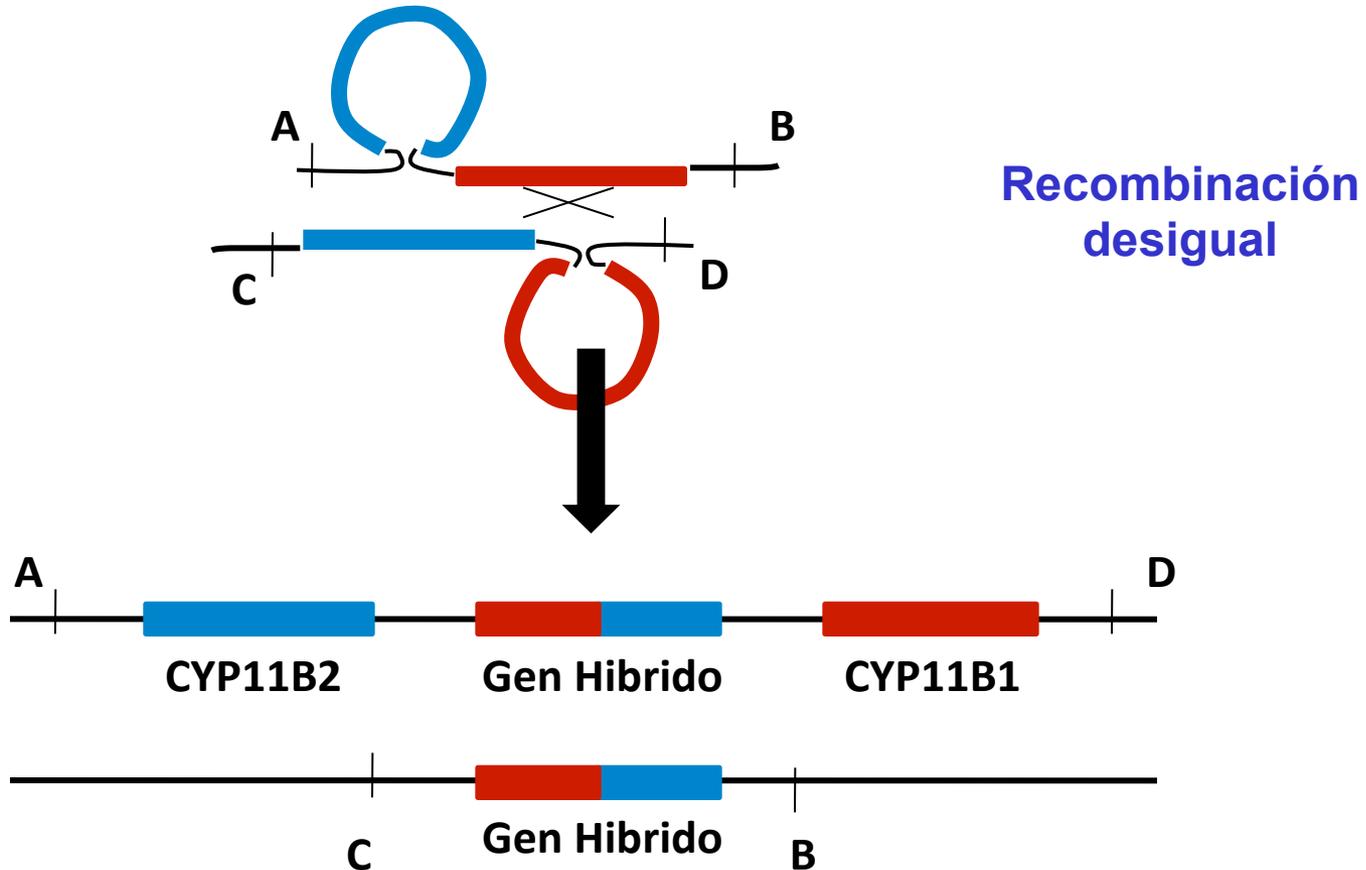
Stimulation of the formation of reactive oxygen species

Stimulation of the synthesis of transforming growth factor β

Adverse action on fibrinolysis

N Engl J Med 2007;356:1966-78.

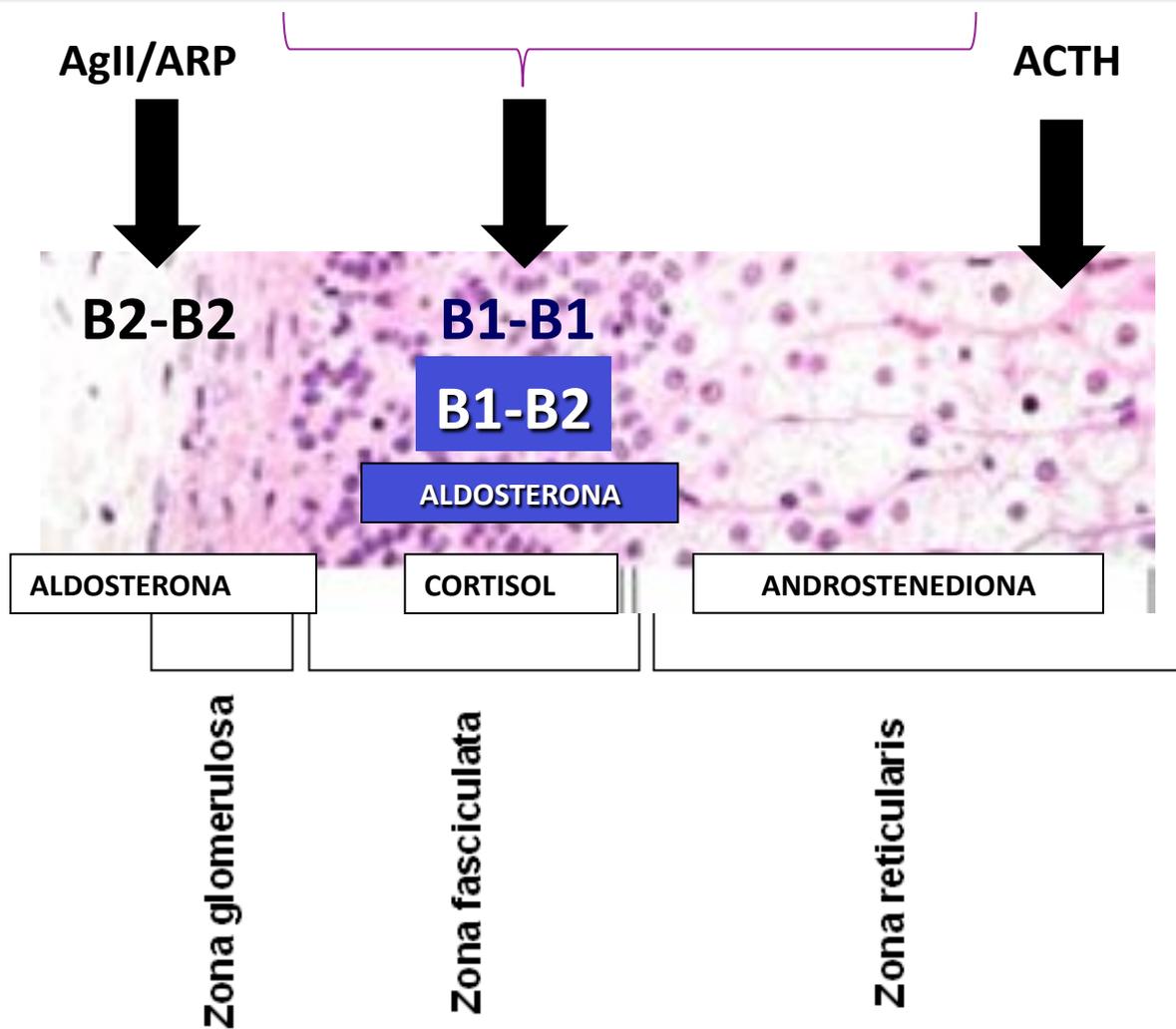
El HF-I es producido por un “gen quimérico”



Las secuencias reguladoras del CYP11B1 están fusionadas con la región codificadora del CYP11B2 [B1-B2 (GQ)]



En presencia de gen quimérico CYP11B1/B2,
la producción de aldosterona es regulada
por ACTH



HF-I: Presentación clínica en pediatría



- En adultos: da cuenta de 0.5 - 1 % de los HAP

Pizzolo F. et al. Glucocorticoid remediable aldosteronism (GRA) screening in hypertensive patients from a primary care setting. J Hum Hypertens 2005; 19: 325–327

- Últimos años mayor diagnóstico en la infancia debido al análisis genético de familiares de primer grado con HF-1
→ índice de sospecha es aún insuficiente
- Registro Internacional de HF-1:
 - 80% de los niños afectados son hipertensos al momento del diagnóstico o desarrollarán HTA antes de los 13 años de edad

Dluhy R, Anderson B., Harlin B., Ingelfinger J., Lifton R. Glucocorticoid-remediable aldosteronism is associated with severe hypertension in early childhood. J Pediatr 2001; 138:715-720

HF-I: Caracterización presión arterial



- HTA grave
- Usualmente causa daño cerebrovascular → AVE hemorrágicos
- Sugiere HF-1 :
 - HTA sistodiastólica
 - HTA sistólica aislada severa
- No se describe PA diastólica elevada en forma aislada

Litchfield WR et al. Intracranial aneurysm and hemorrhagic stroke in glucocorticoid-remediable aldosteronism. Hypertension. 1998; 31 (part 2): 445-450

Dluhy R, Anderson B., Harlin B., Ingelfinger J., Lifton R. Glucocorticoid-remediable aldosteronism is associated with severe hypertension in early childhood. J Pediatr 2001; 138:715-720

HF-I: Manejo farmacológico dirigido



- Normalización de los niveles de AP → prevenir morbilidad y mortalidad asociada con HTA, hipokalemia y daño cardiovascular
- Tratamiento con glucocorticoides no siempre normaliza la PA y es necesario sumar un antagonista del receptor de mineralocorticoides (Ej: Espironolactona)
- Excelente respuesta en niños con CG:
 - control de cifras de presión arterial
 - Normalización de ARR

Takeda Y et al. Hypertension 2000; 36:495-500.

HF-I: Estudio genético



- Se sugiere:
 - niños o adultos jóvenes
 - hipertensión severa y resistente
 - historia familiar positiva de HTA de aparición temprana y/o accidente cerebrovascular hemorrágico

Dluhy RG, Lifton RP. Steroids 1995; 60:48–51

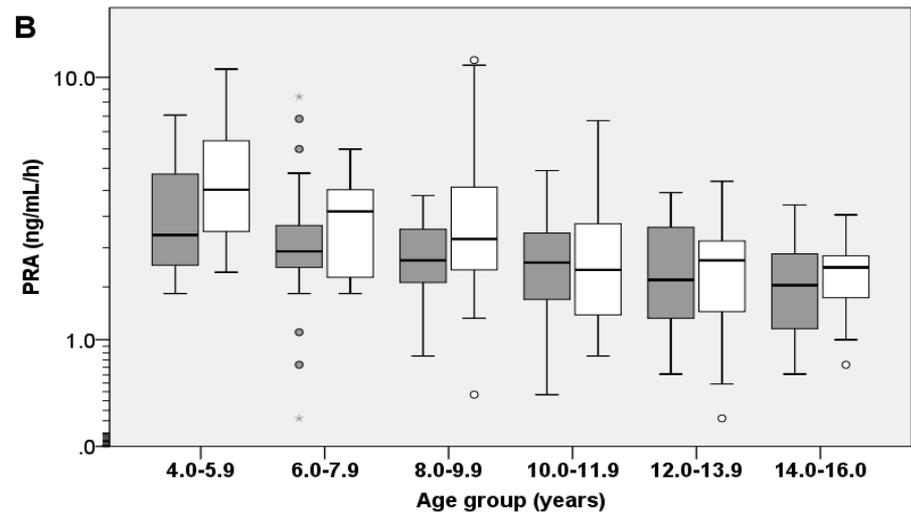
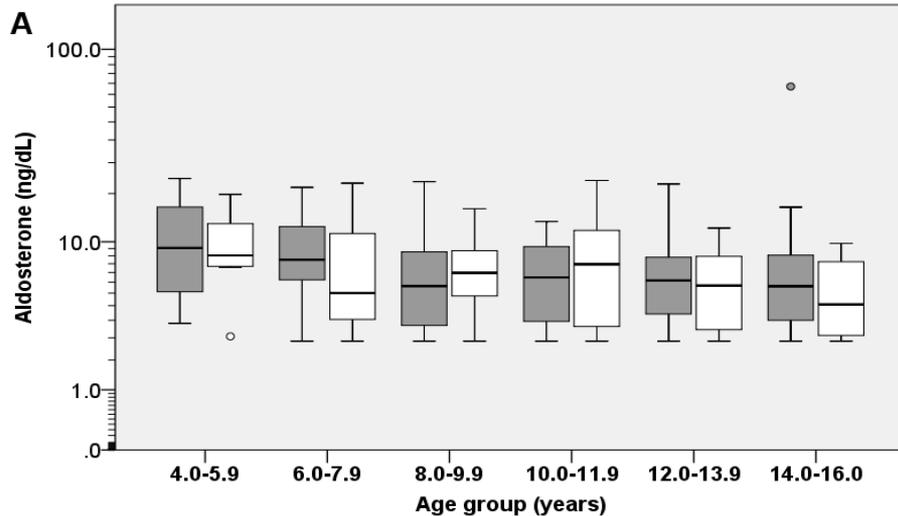


Hypertension

ALDOSTERONE, PLASMA RENIN ACTIVITY AND ALDOSTERONE-TO-RENIN RATIO IN A NORMOTENSIVE HEALTHY PEDIATRIC POPULATION.

Alejandro G Martinez-Aguayo, Marlene Aglony, Carmen Campino, Hernan Garcia, Rodrigo Bancalari, Lillian Bolte, Carolina Avalos, Carolina Loureiro, Cristian Carvajal, Alejandra Avila, Viviana Perez, Andrea Z Inostroza, and Carlos E Fardella

(*Hypertension*. 2010;56:391-396.)



Nivel Aldosterona pl elevada: > 17.7 ng/dL

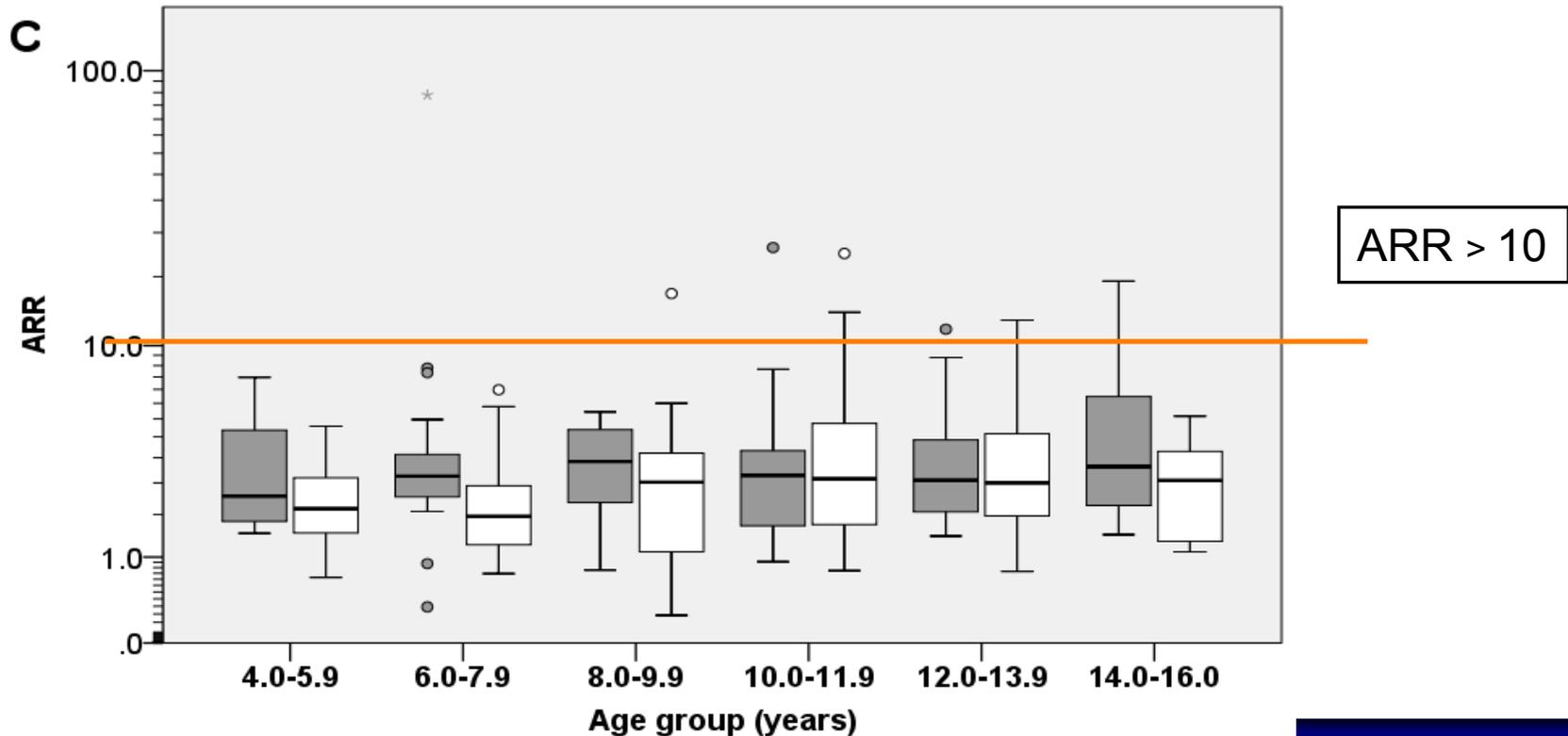
ARP suprimida: ≤ 0.5 ng/mL por hora



Hypertension

ALDOSTERONE, PLASMA RENIN ACTIVITY AND ALDOSTERONE-TO-RENIN RATIO IN A NORMOTENSIVE HEALTHY PEDIATRIC POPULATION.

Alejandro G Martinez-Aguayo, Marlene Aglony, Carmen Campino, Hernan Garcia, Rodrigo Bancalari, Lillian Bolte, Carolina Avalos, Carolina Loureiro, Cristian Carvajal, Alejandra Avila, Viviana Perez, Andrea Z Inostroza, and Carlos E Fardella



Hypertension

JOURNAL OF THE AMERICAN HEART ASSOCIATION



Frequency of Familial Hyperaldosteronism Type 1 in a Hypertensive Pediatric Population Clinical and Biochemical Presentation

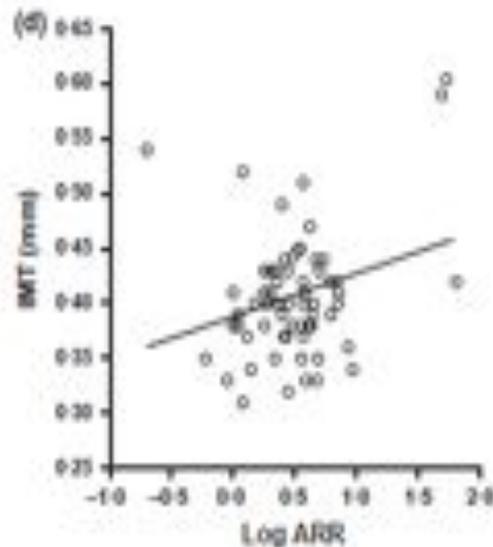
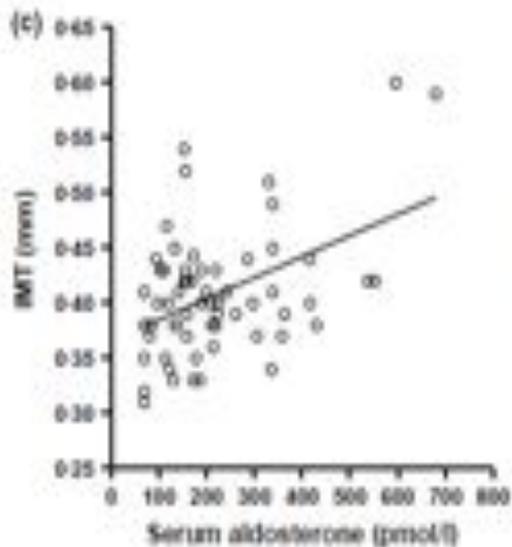
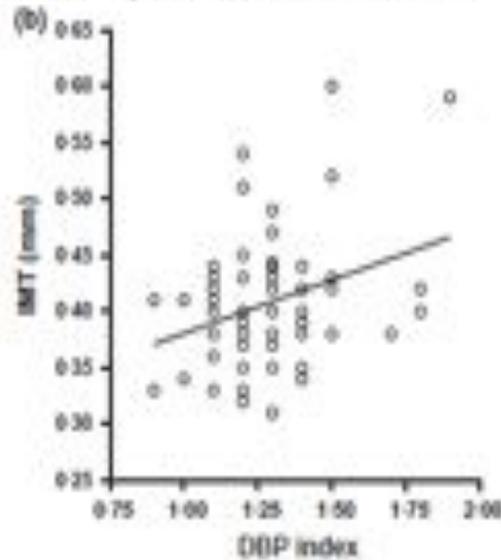
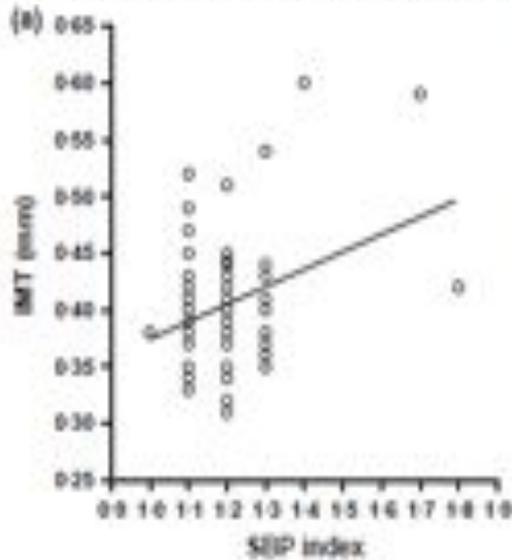
Marlene Aglony, Alejandro Martínez-Aguayo, Cristian A. Carvajal, Carmen Campino, Hernán García, Rodrigo Bancalari, Lillian Bolte, Carolina Avalos, Carolina Loureiro, Pamela Trejo, Karin Brinkmann, Vinka Giadrosich, Verónica Mericq, Ana Rocha, Alejandra Avila, Viviana Perez, Andrea Inostroza, Carlos E. Fardella

See Editorial Commentary, pp 1053–1055

(Hypertension. 2011; 57:1117-1121.)

Positive association between aldosterone-renin ratio and carotid intima-media thickness in hypertensive children

Carolina Loureiro*, Carmen Campinot, Alejandro Martinez-Aguayo*, Ivan Godoy†, Marlene Aglony§, Rodrigo Bancalari*, Hernan Garcia*, Cristian A. Carvajal† and Carlos Fardellat



- 64 niños HTA
- Sin diferencias en DMF

Noninvasive Assessment of Subclinical Atherosclerosis in Children and Adolescents. AHA Scientific Statement



Urbina, E. M. et al. Hypertension. 2009;54:919

- Mejorar los perfiles de riesgo permitirá la orientación de los jóvenes de más alto riesgo a intervenciones más agresivas
 - Prevenir el infarto de miocardio y accidente cerebrovascular en el futuro

El énfasis debe estar en la prevención en base a una mejor identificación de los individuos de alto riesgo décadas antes que la enfermedad cardiovascular se haga clínicamente presente.



Validación de un puntaje de riesgo cardiovascular en niños españoles aplicado a una población de escolares de Santiago de Chile

PILAR ARNAIZ^{1,2}, FELIPE PINO³, ARNALDO MARÍN⁴,
SALESA BARJA¹, MARLENE AGLONY¹, BERTA CASSIS¹,
CARLOS NAVARRETE⁵, MÓNICA ACEVEDO²

Rev Med Chile 2010; 138: 1226-1231



Variable	Valor	Puntuación
Edad	2 a 5 años	0 puntos
	6 a 12 años	2 puntos
	> 13 años	3 puntos
Sexo	Mujer	0 puntos
	Varón	2 puntos
Antecedentes familiares	Ausentes	0 puntos
	(+) Bioquímicos	2 puntos
	(+) Clínicos	4 puntos
Ejercicio	> 2 hr/día y TV < 3 hr/día	0 puntos
	< 2 hr/día y TV > 3 hr/día	1 punto
Tabaco/alcohol	No	0 puntos
	Sí	1 punto
Obesidad (IMC)	< Percentil 95	0 puntos
	> Percentil 95	1 punto
Presión arterial	< Percentil 95	0 puntos
	> Percentil 95	1 punto
Colesterol	CT: 150-199, LDL 100-109	0 punto
	CT: 200-220, LDL 110-130	1 punto
	CT: 221-230, LDL 131-160	2 puntos
	CT: 231-280, LDL 161-190	3 puntos
	CT > 281, LDL > 190	6 puntos

Puntaje Bajo
(0 a 6 puntos)

Puntaje Medio
(7-8 puntos)

Puntaje Alto
(9 o más puntos)

Medición de PA clínica v/s MAPA



- El dg de HTA en mediciones de oficina falla en casos de HTA transitoria o elevación inducida por estrés (Ej: HTA de delantal blanco)
- **MAPA:**
 - Superior a las tomas de PA clínicas en predecir daño a órgano blanco
 - Util en detección de cambios de PA nocturna → predictor de mortalidad CV en ERC
 - Readequación de terapia medicamentosa

Hypertension (2000) 36: 894-900
Nephrol Dial Transplant (2003) 18: 563-569

- **Medición de PA en casa (HBP):**
 - Estudios sugieren correlación similar a al de la MAPA en daño a órgano blanco
 - Muy poco realizada en pediatría

J Cardiovasc Risk (2002) 9: 123-129

Holter de Presión Arterial

HTA Delantal Blanco... RCV



- Aunque se sugiere que ocurre comúnmente en niños, esta no es una situación benigna y puede representar un estado de prehipertensión.
- En adultos 37% de HTA DB evoluciona a HTA en una período de 0,5 a 6,5 años... No existen datos en niños.
- 27 pac (10-17 años) con HTA delantal blanco al parearlos con un grupo normotenso y otro de hipertensos sostenidos → valores de masa ventricular izquierda fueron intermedios a los otros grupos.

Left ventricular mass index in children with white coat hypertension.

J Pediatr 2008; 153: 50-54.

Holter de Presión Arterial

HTA Enmascarada... RCV



- **HTA enmascarada:**
 - Aprox. 10% → persistente 40%
 - Sospechar en:
 - Adolescentes
 - Antec RN BPN
 - Obesos
 - HVI sin causa clara
 - Antecedentes familiares: HTA, DM, AVE, Hipercolesterolemia
 - En adultos, mayor masa ventricular izquierda y peor pronóstico cardiovascular

Prevalence, Persistence, and Clinical Significance of Masked Hypertension in Youth. *Hypertension* (2005) 45: 493 – 498.

Masked Hypertension in adolescents. *AJH* (2003) 16 (5): 551.

Holter de Presión Arterial

RN BPN



630 niños, 4 – 18 años

TABLE 2. Office and Ambulatory BP in the Study Population Grouped by Birth Weight

	Birth Weight Group				
	<2,500 kg	2,500–2,999 kg	3,000–3,299 kg	3,300–3,599 kg	>3,599 kg
Average weight, kg	2,217	2,712	3,115	3,405	3,932
Subjects, n	35	126	100	142	177
Office BP					
SBP, mm Hg	102.7±6.7	105.3±3.6	94.4±3.3	103.8±3.4	103.2±3.0
DBP, mm Hg	65.1±4.3	66.2±2.3	59.9±2.1	65.3±2.2	65.3±1.9
HR, bpm	79.9±5.6	80.1±2.9	74.9±2.7	78.9±2.8	82.7±2.5
Ambulatory BP					
24-h BP					
SBP, mm Hg	115.6±1.4	112.4±2.8	110.5±2.7*	108.4±2.7*	111.9±0.7*
DBP, mm Hg	68.2±1.0	68.9±2.5	65.6±2.5*	64.9±2.5*	65.7±0.4
HR, bpm	85.5±1.4	84.9±2.7	85.1±2.7	82.3±2.7	85.1±0.8
Daytime BP (8:00 AM to 10:00 PM)					
SBP, mm Hg	118.8±1.5	116.2±2.8	114.3±2.8*	112.9±2.8*	114.3±0.7*
DBP, mm Hg	72.5±1.0	71.8±2.5	68.5±2.5*	68.7±2.5*	69.1±0.5*
HR, bpm	90.9±1.6	89.6±2.8	90.1±2.8	88.8±2.8	89.2±0.7
Nighttime BP (midnight to 6:00 AM)					
SBP, mm Hg	106.5±1.5	102.8±2.8	101.1±2.7*	100.5±2.7*	102.8±0.7*
DBP, mm Hg	69.6±1.1	67.8±2.8	66.5±2.5*	66.0±2.5*	67.7±0.5
HR, bpm	76.4±1.4	75.2±2.8	74.8±2.7	73.5±2.7	76.5±0.8
Daynight ratio					
SBP	1.12±0.01	1.13±0.01	1.13±0.01	1.12±0.01	1.12±0.01
DBP	1.23±0.02	1.23±0.01	1.24±0.01	1.23±0.01	1.23±0.01

Sin dif

Values are mean ± SD or as indicated. Average of each group was adjusted by gender and current age, weight, and height.
*P<0.05 vs group with lowest birth weight.

Padres con HTA



No se encontró diferencias
en PA clínicas,
pero si con MAPA

Ambulatory blood pressure monitoring
in healthy children with
parental hypertension.

Pediatr Nephrol 2009; 24: 155-161.

Table 2 Ambulatory blood pressure data

Variables	Hypertensive parents	Normotensive parents	P values
Day BP (mmHg)			
Systolic	112.3±9.9	107.6±7.3	<0.001
Diastolic	70.1±5.8	67.9±5.3	0.007
MAP	84.9±6.3	81.9±5.4	0.003
Day BP (SDS)			
Systolic	-0.49±1.09	-0.92±0.98	0.006
Diastolic	-0.37±0.96	-0.71±0.83	0.01
MAP	-0.13±0.90	-0.50±0.80	0.004
Night BP (mmHg)			
Systolic	99.5±8.4	96.3±6.7	0.002
Diastolic	57.1±4.3	55.7±4.6	0.03
MAP	73.1±5.0	71.2±4.5	0.009
Night BP (SDS)			
Systolic	-0.12±0.88	-0.39±0.84	0.04
Diastolic	0.23±0.70	0.00±0.79	0.03
MAP	0.43±0.71	0.17±0.68	0.01
HR (beats/min)			
Day	89.7±11.3	87.8±10.3	0.19
Night	74.0±11.2	71.8±8.7	0.19
HR (SDS)			
Day	-0.06±0.96	-0.36±0.91	0.03
Night	0.34±0.99	0.06±0.83	0.04
Dip (%)			
Systolic	11.3±4.4	10.4±5.1	0.24
Diastolic	17.9±6.0	17.6±6.8	0.75

Data are shown as mean ± SD and SDS ± SD. P values refer to comparison of children with hypertensive and normotensive parents. BP blood pressure, SD standard deviation, SDS standard deviation score, SBP systolic blood pressure, DBP diastolic blood pressure, HR heart rate, MAP mean arterial pressure, Dip dipping.

Holter de Presión Arterial

Obesidad



**Se reafirma la necesidad de estudio complementario
con Holter de PA en obesos**

Abnormal blood pressure conditions in obese youth Lurbe et al. 1561

Table 3 Prevalence of blood pressure (BP) conditions, using both office and ambulatory BP measurements in the study population

BP conditions	Non-obese (n = 180)	Overweight (n = 165)	Moderately obese (n = 96)	Severely obese (n = 24)	Total (n = 465)
Normotension	177 (98.3%)	156 (94.5%)	81 (84.4%)	14 (58.3%)	428 (92.0%)
Whitecoat hypertension	1 (0.6%)	2 (1.2%)	3 (3.1%)	6 (20.8%)	11 (2.4%)
Masked hypertension	2 (1.1%)	7 (4.3%)	10 (10.4%)	1 (4.2%)	20 (4.3%)
Hypertension	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (2.1%)	4 (16.7%)	6 (1.3%)

(), Percentage among the non-obese, overweight and obese groups.

The impact of the degree of obesity on the discrepancies between office and ambulatory blood pressure values in youth. Lurbe et al. J Hypertens 2006; 24(8): 1557-1564.

Holter de Presión Arterial

Obesidad



Estudio transversal, 113 niños y adolescentes chilenos

Factores de Riesgo	PA clínicas elevadas	MAPA alteradas (70.8%)
Obesidad	NS	OR 3,49 (1,02–13,11; p<0,05)
Historia Familiar	OR 3,33 (1,31–8,66; p<0.01)	OR 3,60 (1.40–9;35; p<0.01)
Peso de Nacimiento	NS	NS
Lactancia materna	NS	NS

Subgrupo de 30 pacientes obesos (26,5%)

- 26 MAPA alteradas: 11 HTA / 7 DIP ausente / 8 ambas alteraciones
- PA clínica vs MAPA:
 - Normotensos 8 (26.7%) / - Hipertensos sostenidos 15 (50%)
 - HTA enmascarada 4 (13.3%) / - HTA delantal blanco 3 (10%)

**Presión Arterial en Pediatría medida por Clínica y Monitorización Ambulatoria
Continúa: Correlación con Factores de Riesgo Cardiovascular.
Aglony M., Peredo S., Cerda J. Perez V.**

Holter de Presión Arterial

Obesidad



- Asociación entre circunferencia de cintura e insulinoresistencia con aumento de PAS nocturna.
- Perdida de DIP se asoció a:
 - Grado de obesidad
 - Grado de insulinoresistencia

Added impact of obesity and insulin resistance in nocturnal blood pressure elevation in children and adolescents.

Hypertension 2008; 51: 635-641.

Obesity, insulin resistance and nocturnal systolic blood pressure.

Hypertension 2008; 51: 620-621.

Perdida de la reducción de la presión arterial sistólica nocturna en el niño obeso.

Nefrología 2008; 28: 517-524.

Adolescentes



- Grupo etario de características especiales:
 - Alcohol
 - Tabaco
 - Drogas
 - Anticonceptivos
- Prevalencia de HVI en hipertensos: 14% - 42%.
- Uso de Inhibidores de enzima convertidora (IECA).
- Dieta / sal – Ejercicios.

Aglony M, Acevedo M, Ambrosio G. Hypertension in adolescents.
Expert Rev Cardiovasc Ther. 2009;7(12):1595-603

Lurbe et al. Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension. J Hypertens. 2009;27(9):1719-42.

Adolescentes



- Adolescentes con PA elevada tienen riesgo aumentado de llegar a ser realmente hipertensos durante este período → 4 veces más posibilidades que sus pares normotensos.
- Estrategias efectivas de prevención en esta etapa.
 - Obesidad / Alcohol / Tabaco / Drogas / Anticonceptivos
- Estudio > 1000 adolescentes:
 - Incidencia global de progresión a HTA por año: 0.7%
 - Adolescentes catalogados como normotensos al inicio del estudio → 0.3% por año.
 - Adolescentes prehipertensos al inicio del screening → 1.1% por año.

Development of Hypertension in Adolescents with Pre-Hypertension.

J Pediatr. 2012,; 160: 98-103.

Enfoque

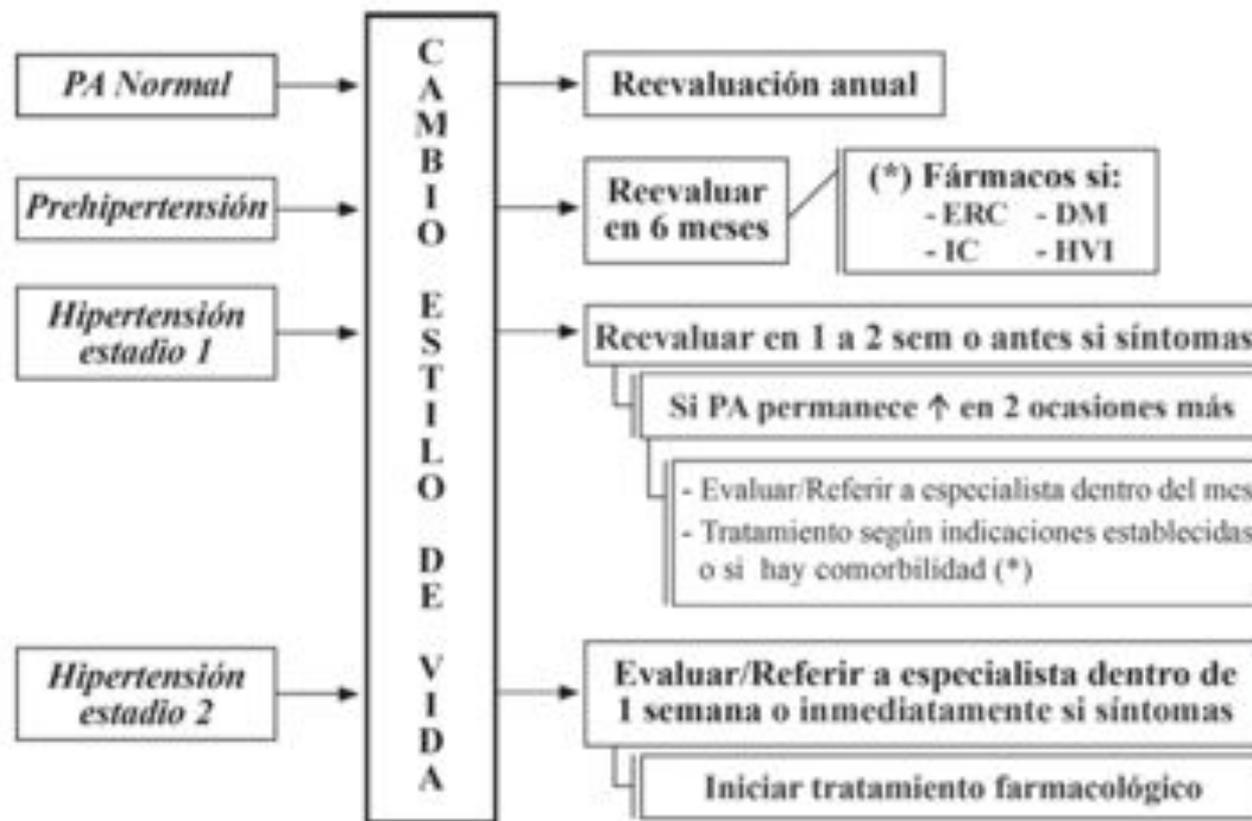


Figura 1. Algoritmo de tratamiento de la Hipertensión Arterial. *ERC= Enfermedad Renal Crónica, DM= Diabetes Mellitus, IC= Insuficiencia Cardíaca, HVI= Hipertrofia Ventrículo Izquierdo.

Recomendación de Ramas: Actualizaciones en el diagnóstico y tratamiento de la Hipertensión Arterial en Pediatría. Rama de Nefrología, Sociedad Chilena de Pediatría.

Rev Chil Pediatr 2008; 79 (1): 63-81

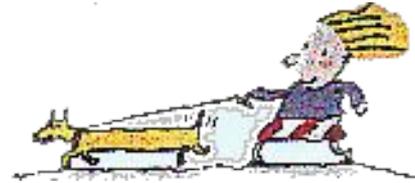
EDDA LAGOMARSINO F.¹, CARLOS SAIIEH A.², MARLENE AGLONY I.³

Tratamiento no farmacológico



CAMBIO DE ESTILOS DE VIDA

- Bajar de peso
- Aumentar actividad física
- Consumo de:
 - ↓ Sal y calcio
 - ↑ Potasio y fibras
- Evitar drogas hipertensivas:
 - Anticonceptivos orales
 - Anfetaminas
 - Esteroides
 - Descongestionantes nasales
- No fumar





¿Son los niños hipertensos españoles huérfanos terapéuticos?

C. Morales-Carpí^a, L. Estañ Yago^b, I. Torró Doménech^a, E. Lurbe Ferrer^a y F.J. Morales-Olivas^b

^aUnidad Riesgo Cardiovascular. Servicio de Pediatría. Consorcio Hospital General Universitario. Valencia.

^bDepartamento de Farmacología. Universidad de Valencia. España.

TABLA 4. Fármacos antihipertensivos autorizados por la FDA para uso en niños

Grupo farmacológico	Principios activos	Situación en España (V-I)
Diuréticos	Hidroclorotiazida	Dosis
Bloqueadores β	Propranolol	No hay información
Antagonistas del calcio	Amlodipino	No hay estudios
IECA	Benzapril	No aparece en el V-I
	Enalapril	Dosis
	Fosinopril	No hay estudios
	Lisinopril	No hay estudios
ARA II	Irbesartán	No hay estudios
	Losartán	No hay estudios
Agonistas centrales	Clonidina	No aparece en el V-I
Vasodilatadores	Hydralazina	No hay información
	Minoxidil	No aparece en el V-I

FDA: Food and Drug Administration, V-I: Volumen Internacional.

IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.

ARA II: antagonistas de los receptores de angiotensina II.

An Pediatr (Barc) 2006;64(2):114-9

Síntesis

- Las alteraciones estructurales y funcionales aparecen en las edades tempranas de la vida y se mantienen constantes al avanzar la edad
- Todos los factores de riesgo se encuentran interrelacionados entre si
- Los factores de riesgo en relación con los antecedentes familiares se observan especialmente en la pubertad
- Más expuestos los que tendrían antecedentes familiares positivos para enfermedad cardiovascular

2013

**Screening for Hypertension in Children and Adolescents to Prevent
Cardiovascular Disease**

Matthew Thompson, Tracy Dana, Christina Bougatsos, Ian Blazina and Susan L.
Norris

Pediatrics 2013;131;490; originally published online February 25, 2013;
DOI: 10.1542/peds.2012-3523

**Screening for Primary Hypertension in Children and Adolescents: U.S.
Preventive Services Task Force Recommendation Statement**

Virginia A. Moyer

Pediatrics 2013;132;907; originally published online October 7, 2013;
DOI: 10.1542/peds.2013-2864

2013

**Childhood Blood Pressure Trends and Risk Factors
for High Blood Pressure**

The NHANES Experience 1988–2008

Bernard Rosner, Nancy R. Cook, Stephen Daniels, Bonita Falkner

Hypertension. 2013;62:247-254.

**Combined Effects of Child and Adult Elevated Blood
Pressure on Subclinical Atherosclerosis**

The International Childhood Cardiovascular Cohort Consortium

Circulation. 2013;128:217-224.

Sodio Potasio.....

REVIEW ARTICLE

MECHANISMS OF DISEASE

Sodium and Potassium in the Pathogenesis of Hypertension

Horacio J. Adrogué, M.D., and Nicolaos E. Madias, M.D.

N Engl J Med 2007;356:1966-78.

Manejo riesgo cardiometabólico



- A Adiposity
A1C
- B Blood pressure
- C Cholesterol
- D Diet
Don't smoke
- E Exercise

$$1 + 1 = 3$$

Adapted from Cohen JD. *Lancet*. 2001;357:972-3.

Síntesis





Muchas gracias ...



Hipertensión en pediatría: de la fisiopatología a la clínica



Dra. Marlene Aglony Imbarack
Nefróloga Pediatra
2013