

Palabras clave

Hipertensión arterial en la infancia, tratamiento no farmacológico, tratamiento farmacológico.

Abreviaturas utilizadas

ARA II: Antagonistas de los receptores de la angiotensina II
IECA: inhibidores de la enzima de conversión
IMC: índice de masa corporal
MAPA: monitoreo ambulatorio de la presión arterial
PA: presión arterial
Po: Percentilo

Síntesis Inicial

Se ha demostrado que el sistema cardiovascular del niño y adolescente es vulnerable y susceptible de lesión, por tal motivo sabemos que existe una relación directa entre la edad de comienzo de la hipertensión arterial y las complicaciones a largo plazo.

Una vez confirmado el diagnóstico cada paciente deberá recibir tratamiento, que en un primer momento es no farmacológico basado principalmente en cambios de hábitos y del estilo de vida (involucrando a toda la familia en esta etapa).

En pacientes con hipertensión arterial secundaria y/o sintomática, y en aquellos que no responden al tratamiento no farmacológico se deberá además iniciar tratamiento farmacológico.

Dentro de este grupo existen situaciones especiales en las cuales los pediatras debemos ser más agresivos con el uso de la medicación.

INTRODUCCIÓN

Durante los últimos años se demostró que el sistema cardiovascular del niño y adolescente es vulnerable y susceptible de lesión. De hecho, los seres humanos quizá sean “programados” en etapas tempranas de la vida prenatal por fenómenos ambientales adversos, como desnutrición materna, insuficiencia placentaria, que provocaría enfermedad cardiovascular a largo plazo.

Sabemos que existe una relación directa entre la edad de comienzo de la hipertensión arterial y las complicaciones cardiovasculares.

Se deberá considerar el tratamiento de todos aquellos niños y adolescentes que presenten hipertensión arterial persistente, estable y confirmada por múltiples observaciones y por MAPA.

TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

Es conveniente que en esta etapa se involucre a la familia en el tratamiento; basado principalmente en cambios de hábitos y del estilo de vida, tales como:¹⁻³

- 1) Disminuir el consumo de sodio, así como también desaconsejar los alimentos con conservantes.⁴ Enseñar a madres y pacientes a leer etiquetas de los productos a consumir. La recomendación es de 1.2 g/día de sodio en niños de 4 a 8 años y de 1,5 g/día de sodio en mayores.
- 2) Control y normalización del peso corporal con extensión al grupo familiar.⁵⁻⁷ El IMC debe estar por debajo del Po 85 (Tablas de la OMS).⁸ La circunferencia de la cintura debe ser menor o igual a Po 90, la más usada es el borde superior de la cresta ilíaca.⁹
- 3) Actividad física aeróbica regular e intensa (40 minutos, de 3-5 veces por semana)

De acuerdo a las sugerencias de American College of Cardiology.¹⁰ Todos los hipertensos leves sin daño de órgano blanco pueden realizar todos los deportes con control cada 2 meses, mientras que en hipertensos severos sin compromiso de órgano blanco se deberá restringir el deporte hasta lograr un buen control de la PA. De existir daño de órgano blanco se debe evaluar cada caso en forma individual de acuerdo a la severidad de la afección.

- 4) Evitar el sedentarismo, (limitar horas de TV, computadoras y juegos).
- 5) Se aconsejan dietas ricas en potasio, frutas y vegetales.
- 6) Evitar el tabaquismo y el consumo excesivo de alcohol. Modificación de otros factores de riesgo.
- 7) Eliminar el consumo de drogas.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO (tabla 131-1)

A diferencia de los adultos que recomiendan bajar la PA por debajo de 140/90 mmHg, en los niños no hay suficiente evidencia por ausencia de estudios prospectivos a largo plazo.

Se toma como punto de corte el Po 95 para diferenciar Normotensión de Hipertensión, En pacientes con Enfermedad Renal Crónica y/o Diabéticos esa conveniente utilizar como punto de corte el Po 90.

Objetivos de la terapia farmacológica

- Reducir la morbimortalidad.
- Reducir la hipertrofia vascular y ventricular izquierda.
- Reducir la microalbuminuria y/o proteinuria.
- Reducir la progresión a la enfermedad renal crónica.
- Llevar a la PA a valores por debajo del percentil 90 para sexo y talla, y en enfermedad renal crónica, especialmente si tienen proteinuria, más abajo aún.

Indicaciones de inicio de terapia farmacológica

- Hipertensión arterial secundaria.
- Hipertensión arterial sintomática.
- Hipertensión arterial con daño de órgano blanco.
- Diabetes tipo 1 o 2.
- Enfermedad renal crónica.
- Hipertensión arterial en paciente trasplantado
- Persistencia de hipertensión arterial a pesar del tratamiento no farmacológico.

Es recomendable el inicio del tratamiento con monoterapia a baja dosis para evitar el descenso brusco de la PA. Si

ésta no se reduce en pocas semanas (4 a 8 semanas), se podrá incrementar la dosis y en caso de no controlar la PA o si aparecen efectos adversos, se deberá rotar la línea farmacológica.

En los casos de hipertensos estadio 2, será necesario administrar tratamiento combinado (2 ó más drogas).

Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina

En la década de los 80, el primer fármaco utilizado fue el captopril, de marcada eficacia y seguridad pero de corta duración que debe ser administrado 2 a 3 veces por día.

Las dosis recomendadas de captopril son:

Neonatos pretérmino 0.01 mg/kg/dosis

Neonatos de término 0,05-0,1 mg/kg/dosis (Dosis máxima 0,5 mg/kg/dosis)

Lactantes 0,15- 0,3 mg/kg/dosis (Dosis Máxima 6 mg/kg/día)

Infantes 0,3-0,5 mg/kg/dosis (Dosis Máxima 6 mg/kg/día)

Escolares 6,25-12,5 mg/dosis (Dosis Máxima 6 mg/kg/día)

Adolescentes 12,5-25 mg /dosis (Dosis Máxima 450 mg/día)

En cuanto a otros IECA., se dispone actualmente de resultados de estudios de eficacia controlados con placebo para Enalapril¹¹ y Lisinopril¹². La dosis inicial en niños establecida es de 0,08 mg/kg/día con una dosis máxima de 0,6 mg/kg/día; mientras que en adolescentes es de 2,5 a 5 mg/dosis con una dosis máxima de 40 mg/día.

El ramipril ha sido estudiado en pacientes con nefropatía crónica a una única dosis diaria de 6 mg/m², observándose una disminución de la PA y de la proteinuria en niños nefropatías.¹³

Antagonistas de los receptores de la angiotensina II

El primer estudio realizado sobre los ARA II, fue el de losartan en niños de 6 a 16 años con filtrado glomerular mayor a 30 ml/min/1,73 m², con una dosis inicial de 0,75 mg/kg/día y dosis máxima de 1,44 mg/kg/día, mostrando una buena tolerancia y una reducción de la PA diastólica dosis dependiente.¹⁴

Un pequeño estudio con Irbesartan, en el que se evaluó principalmente la farmacocinética con dosis de 75-150 mg/día, también fue efectivo en el descenso de la PA

El candesartan fue evaluado en dos estudios a diferentes edades, el primero en niños de 1 a 6 años con una dosis inicial de 0,2 a 0,4 mg/kg/día en una o dos tomas; y el segundo en niños de 6 a 17 años a los que se los dividió en menores de 50 kg. de peso, con una dosis de 2 a 16 mg/día y mayores de 50 kg. de peso, con una dosis de 4 a 32 mg/día, ambos con una o dos tomas al día. En ambos casos se observó un descenso significativo de la PA, independientemente de la presencia o no de proteinuria.

Tabla 131-1. Dosis recomendadas de antihipertensivos para niños y adolescentes. (Modificado de Meyers RS, Siu A. Pharmacotherapy Review of Chronic Pediatric Hypertension. Clinical Therapeutics 2011; Volume 33, Number 10)

CLASE	FÁRMACO	DOSIS INICIAL	DOSIS MÁXIMA	INTERVALO DE TOMA
IECA	CAPTAPRIL	Neonatos pretermino 0.01 mg/kg/dosis Neonatos de término 0,05-0,1 mg/kg/dosis Lactantes 0,15-0,30 mg/kg/dosis Infantes 0,30-0,50 mg/kg/dosis Escolares 6,25-12,5 mg/dosis Adolescentes 12,5-25 mg /dosis	0,5 mg/kg/dosis 6 mg/kg/día 6 mg/kg/día 6 mg/kg/día 450 mg/día	C / 8 ó 12 hs.
	ENALAPRIL	0.08 mg/kg/día adolescentes 2,5 a 5 mg/dosis	0,6 mg/kg/día 40 mg/día	C/12 ó 24 hs.
	LISINOPRIL	0.07 mg/kg/día adolescentes 2,5 a 5 mg/dosis	40 mg/día	C/12 ó 24 hs.
	FOSINOPRIL	0,1-0,2mg/kg/día	40 mg/día	C/12 ó 24 hs.
	RAMIPRIL	6 mg/m ² (2,5-5 mg/día)	20 mg/día	C/ 24 hs.
ARA II	LOSARTAN	0,75mg/kg/día (hasta 50 mg/día)	1,44 mg/kg/día (hasta 100 mg/día)	C/ 24 hs.
	IRBESARTAN	75 a 150 mg/día	300 mg/día	C/ 24 hs.
	CANDESARTAN	1 a 6 años 0,2 a 0,4 mg/kg/día 6 a 17 años <de 50 kg. de peso 2 a 16 mg/día >de 50 kg. de peso 4 a 32 mg/día	16 mg/día 32 mg/día	C/ 24 hs. C/ 24 hs.
	VALSARTAN	40 mg/día	160 mg/día	C/ 24 hs.
BETA BLOQUEANTES	ATENOLOL	0,5-1 mg/kg/día hasta 2 mg/kg/día	100 mg/día	C/12 o 24 hs.
	PROPRANOLOL	1 mg/kg/día	16 mg/kg/día 640 mg/día	C/8 ó 12 hs.
	METOPROLOL	1 a 2 mg/kg/día	6 mg/kg/día 200 mg/día	C/8 ó 12 hs.
	BISOPROLOL+ HCTZ	0,04 mg/kg/día 2,5 mg/6,25 mg/día	10/6,25 mg/día	C/24 hs.
ANTAGONISTAS CALCICOS	AMLODIPINA	0,06 mg/kg/día hasta 5 mg/día	0,6 mg/kg/día hasta 10 mg/día	C/ 24 hs.
	NIFEDIPINA (ACCION PROLONGADA)	0,25 a 0,5 mg/kg/día	3 mg/kg/día hasta 120 mg/día	C/ 12 a 24 hs.
ALFA-BETA BLOQUEANTES	LABETALOL	2 a 3 mg/kg/día	12 mg/kg/día hasta 1,2 g/día	C/12 hs.
	CARVEDILOL	0,1 mg/kg/día hasta 12,5 mg/día	0,5 mg/kg/dosis hasta 25 mg/día	C/12 hs.
DIURETICO	FUROSEMIDA	0,5 mg a 2 mg/kg dosis	6 mg/kg/día	C/12 a 24 hs.
	HIDROCLORO- TIAZIDA	0,5 a 2 mg/kg/día	3 mg/kg/día hasta 50 mg/día	C/24 hs.
	ESPIRONO-LACTONA	1 mg/kg/día	3,3 mg/kg/día hasta 100 mg/día	C/12 a 24 hs.
	TRIAMTIRENO #	1 a 2 mg/kg/día	3 a 4 mg/kg/día hasta 300 día	C/12 hs.
	AMILORIDE #	5 a 10 mg/día	20 mg/día	C/12 hs.
ALFA BLOQUEANTES	DOXAZOSINA	1 mg/día	4 mg/día	C/24 hs.
VASO- DILATADORES	MINOXIDIL	0,1 a 0,2 mg/kg/dosis hasta 10 mg/día	10 mg/día	C/8 ó 12 hs.
	HIDRALACINA	0,25 mg/kg/dosis	7,5 mg/kg/día hasta 200 mg/día	C/ 6 ó 8 hs.

Generalmente se utilizan en combinacion con tiazidas.

Tanto los IECA como los ARA II están contraindicados en pacientes con estenosis renal bilateral o en estenosis renal con riñón único, y si bien no estaría contraindicado, debe tenerse especial cuidado en pacientes con hiperkalemia, y en mujeres adolescentes en edad fértil por su feto toxicidad.

Bloqueantes beta adrenérgicos

Son drogas que han sido usadas en pediatría durante muchos años. El primer ensayo clínico en pediatría fue una combinación de Bisoprolol/Hidroclorotiazida en dosis fija con una dosis inicial de Bisoprolol de 0.04 mg/kg/día y dosis máxima de 10 con una dosis fija de hidroclorotiazida de 6.25 mg/día en una sola toma, si bien este estudio redujo significativamente tanto la PA Sistólica como la PA Diastólica tuvo un 34% de efecto placebo.¹⁵

Posteriormente surge un estudio con 140 niños entre 6 y 16 años de edad, de 52 semanas de duración con una dosis de acción prolongada de Metoprolol de 1 a 2 mg/día en dos dosis diarias. (Dosis Máxima 6 mg/kg/día no pasar de 200mg/día), obteniéndose un descenso significativo de la PA. El inconveniente de este estudio es la forma farmacéutica ya que es en comprimidos no masticables, lo que dificulta su administración en niños pequeños.¹⁶

El propranolol ha sido estudiado en ensayos clínicos con pocos pacientes cómo fármaco antihipertensivo. Lamentablemente, gran parte de la información proviene de estudios en niños con enfermedad cardíaca o en hipertensión portal con una dosis de 1mg/kg/día en 2 a 3 dosis/día (Dosis Máxima 16 mg/kg/día no pasar de 640mg/día).

Situación similar cumple el Atenolol con una dosis de 0.5 a 1 mg/kg/día (Dosis Máxima 2 mg/kg/día no pasar de 100 mg/día).

Los betabloqueantes están contraindicados en pacientes con asma bronquial y aquellos con bloqueo de 2° o 3° grado o bradiarritmias severas. No se aconseja su uso en pacientes diabéticos, síndrome metabólico y en deportistas.

Calcioantagonistas

El más estudiado es la amlodipina en un ensayo multicéntrico con 268 niños de 6 a 16 años, donde se observó un descenso significativo de la presión sistólica en comparación con placebo. Su dosis varía entre 0,06- 0,34 mg/kg/día, con dosis máxima de 10 mg/día.¹⁷

Hay limitada experiencia con diltiazem, verapamilo, nifedipina e isradipina, por lo cual su indicación es dudosa.

Los calcioantagonistas han demostrado neutralidad metabólica y un leve efecto natriurético que se evidencia más en posición supina, mientras que los efectos adversos más comunes son edemas, rubefacción y cefaleas.

No se recomienda el uso de de nifedipina de acción rápida.

Otros fármacos antihipertensivos:

No existen actualmente estudios pediátricos que avalen el uso de diuréticos en hipertensión arterial pediátrica; sin embargo, los diuréticos de asa han sido usados en pacientes con retención de sodio y agua.

Con las tiazidas tampoco hay estudios que avalen su uso en pediatría aunque su uso es frecuente. Se debe tener presente que el aumento de la dosis tiene una curva exponencial con la depleción de electrolitos y en los pacientes con clearance menor de 30ml/min/1,73 no son recomendadas.

Similar caso sería para el uso de la espironolactona que no tiene soporte de ensayos clínicos en HTA, a pesar de lo cual se ha utilizado.

Los efectos adversos principales son los trastornos hidroelectrolíticos, alteración de los niveles de lípidos e interferencia en el metabolismo de la glucosa.

La espironolactona y el amiloride pueden producir hiperkalemia que puede incrementarse cuando están asociados a IECA. La espironolactona puede producir ginecomastia en varones.

En el caso de los α Bloqueantes (Doxazosina 1mg/kg/día) existen limitados datos que avalen su uso; solo por consenso se usan en pacientes con aumento de catecolaminas.

Los vasodilatadores como el minoxidil y la hidralazina, son usados en el tratamiento de la hipertensión crónica y en la emergencia. Con respecto al primero hay 3 estudios, pero con muy pocos pacientes en los cuales se evaluó la disminución de la PA, en dosis de 0,1 a 0,2 mg/kg/día divididas en 2 tomas diarias. Los efectos adversos del minoxidil son: taquicardia, retención de agua y sodio, e hipertriosis en el 80% de los pacientes.

SITUACIONES ESPECIALES DE TRATAMIENTO

Existen algunas situaciones donde el manejo de la hipertensión arterial debe tener consideraciones especiales.

Enfermedad renal: el estudio ESCAPE¹⁸ sugiere que la hipertensión en niños con enfermedad renal crónica, especialmente si se acompaña de proteinuria, debe ser tratada más intensamente con fármacos bloqueantes del sistema renina-angiotensina-aldosterona; a fin de reducir la proteinuria y evitar el deterioro progresivo de la función renal.

Nefropatía diabética: si bien es poco frecuente en este grupo de edad, requiere un enfoque similar al de la enfermedad renal crónica. Hay que tener presente, como fenómeno de alarma para el inicio del tratamiento para estos pacientes, no sólo la presencia de microalbuminuria persistente, sino también la pérdida del descenso nocturno de la PA valorada en el MAPA.¹⁹

Diabetes tipo 2 y síndrome metabólico: se sabe del incremento del síndrome metabólico, la resistencia a la insulina, y la diabetes tipo 2 en la población pediátrica. Esto también es coincidente con el aumento de la obesidad.

El 60 % de los niños obesos tiene insulinoresistencia. De ellos, un 5% tiene intolerancia a la glucosa, el 1% tiene alterada la glucemia en ayunas y el 0,2% tiene diabetes tipo 2. La prevalencia de Síndrome Metabólico en nuestro país en pacientes con sobrepeso y obesidad es del 40.3%.²⁰

Se recomienda la medición de las lipoproteínas plasmáticas a partir de los 2 años de vida en niños y/o adolescentes con sobrepeso u obesidad, diabéticos, historia familiar de dislipemias o de enfermedad coronaria a temprana edad.

El tratamiento de la hipertensión arterial deberá basarse en cambios del estilo de vida, de la dieta y de la actividad física, lo que permitirá una reducción del peso y una mejora en el flujo sanguíneo muscular. Si no se logra con ello la normotensión, se deberá agregar medicación para reducir la resistencia a la insulina y los cambios posteriores en el perfil lipídico y los niveles de glucosa. El tratamiento se basa en IECA, ARA II y calcioantagonistas, más que en diuréticos y betabloqueantes.

La metformina ha sido aprobada por la FDA (Food and Drug Administration) en niños a partir de los 10 años. Además, en niños obesos e insulinoresistentes ha demostrado tener favorables efectos sobre la composición corporal, la insulina y glucosa en ayunas,²¹ pero su uso en pediatría debería estar restringido solo a pacientes con diabetes tipo 2 y/o poliquistosis ovárica y en menor medida aquellos con riesgo vascular aumentado.

Insuficiencia cardíaca: la hipertensión arterial es un factor de riesgo importante para el desarrollo de insuficiencia cardíaca. Al igual que en los adultos, en los niños se trata con diuréticos, betabloqueantes y drogas que inhiben el sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Hipertensión arterial resistente: se define como la incapacidad de lograr la normotensión luego de un plan terapéutico que incluya medidas no farmacológicas y la prescripción de por lo menos tres medicamentos de diferente clase, incluido un diurético. Se requiere la confirmación de la resistencia por MAPA y deben ser descartadas las siguientes condiciones:

- Hipertensión arterial secundaria.
- Pobre adherencia al tratamiento.
- Ganancia de peso.
- Consumo de drogas que interfieran con el tratamiento antihipertensivo.
- Síndrome de apnea obstructiva.
- Persistencia de sobrecarga de volumen, por inadecuado tratamiento diurético, insuficiencia renal progresiva, consumo elevado de sodio.

En caso de confirmarse la presencia de hipertensión arterial resistente es oportuna la consulta con un pediatra con experiencia en el manejo de estos pacientes.

Bibliografía sugerida

1. 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.
2. Lurbe E, Cifkova R, Cruickshank JK y col; European Society of Hypertension. Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2009;27:1719-1742.
3. Hayman LL, Meininger JC, Daniels SR y col; American Heart Association Committee on Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; American Heart Association Council on Cardiovascular Nursing; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention; American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. Primary prevention of cardiovascular disease in nursing practice: focus on children and youth: a scientific statement from the American Heart Association Committee on Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Epidemiology and Prevention, and Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation* 2007;116:344-357.
4. Cutler JA, Roccella EJ. Salt reduction for preventing hypertension and cardiovascular disease: a population approach should include children. *Hypertension* 2006;48:818-819.
5. Torrance B, McGuire KA, Lewanczuk R, McGavock J. Overweight, physical activity and high blood pressure in children: a review of the literature. *Vasc Health Risk Manag* 2007; 3: 139-149.
6. Berenson GS. Obesity—a critical issue in preventive cardiology: the Bogalusa Heart Study. *Prev Cardiol* 2005;8:234-241.
7. Guías de práctica clínica para la prevención, el diagnóstico y tratamiento de la obesidad. Comité Nacional de Nutrición. *Arch Argent Pediatr* 2011; 109: 256-266.
8. En: <http://www.who.int/childgrowth/software/es> (0 a 5 años) y www.who.int/growthref/tools/en/ (mayores de 5 años)
9. Fernandez JR, Redden DT, Pietrobelli A, Allison DB. Waist Circumference percentiles in nationally representative samples of African-American, European-American and Mexican-American children and adolescents. *J Pediatrics* 2004; 145: 439-444 .
10. Maron BJ, Mitchell JH. Revised eligibility recommendations for competitive athletes with cardiovascular abnormalities. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 848-850.
11. Wells T, Frame V, Soffer B y col; 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: 870-880.
12. Soffer B, Zhang Z, Miller K, Vogt BA, Shahinfar S. A double-blind, placebo-controlled, dose-response study of the effectiveness and safety of lisinopril for children with hypertension. *Am J Hypertens* 2003; 16: 795-800.
13. Seeman T, Dusek J, Vondrák K, Flögelová H, Geier P, Janda J. Ramipril in the treatment of hypertension and proteinuria in children with chronic kidney diseases. *Am J Hypertens* 2004; 17: 415-420.
14. Shahinfar S, Cano F, Soffer BA y col. A double-blind, dose-response study of losartan in hypertensive children. *Am J Hypertens* 2005; 18: 183-190.
15. Sorof JM, Cargo P, Graepel J y col. Beta-blocker/thiazide combination for treatment of hypertensive children: a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatr Nephrol* 2002; 17: 345-350.
16. Batisky DL, Sorof JM, Sugg J y col; Toprol-XL Pediatric Hypertension Investigators. Efficacy and safety of extended release metoprolol succinate in hypertensive children 6 to 16 years of age: a clinical trial experience. *J Pediatr* 2007; 150: 134-139.

17. Flynn JT, Newburger JW, Daniels SR y col; PATH-1 Investigators. A randomized, placebo-controlled trial of amlodipine in children with hypertension. *J Pediatr* 2004; 145: 353-359
18. Wühl E, Mehls O, Schaefer F; ESCAPE Trial Group. Antihypertensive and antiproteinuric efficacy of ramipril in children with chronic renal failure. *Kidney Int* 2004; 66: 768-776
19. Raile K, Galler A, Hofer S y col. Diabetic nephropathy in 27,805 children, adolescents, and adults with type 1 diabetes: effect of diabetes duration, A1C, hypertension, dyslipidemia, diabetes onset, and sex. *Diabetes Care* 2007; 30: 2523-2528
20. Mazza C, Evangelista P, Figueroa A y col. Estudio multicéntrico de prevalencia de Síndrome Metabólico en dos poblaciones de adolescentes con sobrepeso /obesidad y normopeso de 7 provincias de la Argentina. *Medicina Infantil* 2011; XVIII (3):241-250
21. Yanovski JA, Krakoff J, Salaita CG y col. Effects of metformin on body weight and body composition in obese insulin-resistant children: a randomized clinical trial. *Diabetes* 2011; 60: 477-485