Isolated Systolic Hypertension in Young People Is Not Spurious and Should Be Treated

**Pro Side of the Argument**

Carmel M. McEniery, Stanley S. Franklin, John R. Cockcroft, Ian B. Wilkinson

Essential hypertension is a common condition, affecting $\geq 25\%$ of the population$^{1,2}$ and is the leading cause of death and disability worldwide.$^3$ No longer viewed as a single disorder, essential hypertension has many different forms, including isolated systolic hypertension (ISH), the most common form of hypertension in older adults, affecting $\approx 50\%$ of those aged $\geq 60$ years.$^4$ Historically, ISH in older individuals was viewed as benign and merely part of the natural ageing process. However, evidence from epidemiological and intervention studies now demonstrates that older individuals with ISH have a substantially increased risk of cardiovascular disease$^5$ and benefit substantially from antihypertensive therapy.$^6$–$^8$ The predominant hemodynamic mechanism contributing to ISH in older individuals is increased aortic pulse wave velocity,$^9$–$^{10}$ a robust marker of arterial stiffness, and a key determinant of cardiovascular mortality.$^{11}$ Arterial stiffening leads to an increase in pulse pressure (PP) and a vicious cycle of further stiffening and end-organ effects driving the increased cardiovascular risk.$^{12}$

Interestingly, ISH is not limited to older individuals. Many population and observation studies demonstrate that ISH is also the most common form of hypertension in adolescents and young adults.$^{13,14}$ Moreover, data from the 1999 to 2004 National Health and Nutrition Examination Survey demonstrate that ISH in young adults is increasing in prevalence, particularly in men.$^{15}$ However, large artery stiffening is not thought to underlie the condition in younger individuals, although the precise mechanisms, and longer-term risks associated with ISH in young people, have been the subject of continued debate.$^{17,18}$ Indeed, the terms spurious and pseudo have been applied to ISH in young subjects. We think that ISH in young people is associated with increased future risk and requires careful evaluation and treatment. As such, the terms spurious and pseudo hypertension are unjustified.

**Origins of the Term**

Spurious ISH in Young People

The terms spurious or pseudo hypertension are usually applied to hypertension in older individuals, where brachial cuff blood pressure (BP) is elevated while intra-arterial pressure, measured invasively, is normal—a condition ascribed to brachial artery incompressibility caused by overt calcification. However, spurious hypertension has also been applied to ISH in younger individuals, initially by O’Rourke et al.$^19$ They described a case series of 6 healthy young men, aged 14 to 23 years, where ISH was present. Using the validated SphygmoCor system to assess central (aortic) systolic BP (SBP) noninvasively, the investigators noted that aortic SBP was normal but that central-to-peripheral pressure amplification seemed to be high. They concluded that the measured brachial SBP was elevated, secondary to exaggerated amplification of normal central BP.

Three further studies have examined the phenomenon of spurious systolic hypertension in young people, including assessments of central BP and amplification. The SphygmoCor device was used in all studies. Mahmud and Feely$^{20}$ identified ISH in 11 out of 174 university students...
(aged ≈23 years), all of whom were men, physically active, and nonsmoking. The authors observed a greater difference between central and brachial SBP in those with ISH versus those with normal BP (31 versus 20 mm Hg) and, similar to O’Rourke et al, concluded that the observed elevated SBP was spurious and secondary to exaggerated SBP amplification. However, it should be noted that when amplification was calculated in the conventional manner of the ratio of peripheral to central PP, amplification was actually lower in the 11 individuals with ISH. In a further study of 750 young adults (aged 26–31 years) from the Atherosclerosis Risk in Young Adults study, ISH was identified in 57 men and 3 women, further confirming the predominance of ISH in men. Defining spurious hypertension as ISH with normal central SBP, defined arbitrarily as <90th percentile, and limiting their analyses to men, the authors found that PP amplification was significantly higher in those with spurious hypertension versus those with systolic diastolic hypertension and normotensive individuals. Interestingly, men with spurious hypertension were significantly heavier and had a higher body mass index (BMI) than normotensive individuals. Finally, our own Enigma study describes the largest group of young adults in whom ISH and its underlying mechanisms have been investigated. In 1008 young adults (mean age: 20 years), we also observed a predominance of ISH in men and noted that these individuals were heavier and had a higher BMI compared with normotensive individuals. However, in contrast to the studies described above, we observed that ISH was associated with normal PP amplification when compared with normotensive subjects (Figure 1) and that both brachial and central SBP were elevated.

Clearly, PP amplification varies between individuals, depending on several factors, including height and heart rate, and it may be the case that amplification is abnormally high in some young individuals with ISH, leading investigators to conclude that high brachial SBP levels in these individuals are indeed spurious. Certainly, data from the Hypertension and Ambulatory Recording Venetia Study would support this view. Subjects with ISH (aged 18–45 years) were dichotomized according to whether corresponding central SBP values were above or below the median value of 120.5 mm Hg. After 9.5 years of follow-up, development of sustained hypertension requiring drug therapy was more common among those with high central SBP compared with those with low central SBP. However, the sample size was small (33 versus 34 subjects in the high versus low central SBP groups), and a difference in baseline brachial SBP of ≈5 mm Hg between the groups may have confounded the observations. Moreover, dichotomizing central SBP into high and low values based on arbitrary thresholds may be misleading and results in incorrect interpretation of the data. However, even if one ignores the data and accepts that excessive pressure amplification may be present in at least some young individuals with ISH, the studies by Mahmoud and Feely and Hulsen et al, together with our own data, all demonstrate that central SBP is higher in individuals with ISH compared with controls (116 versus 100 mm Hg, 120 versus 98 mm Hg, and 117 vs 105 mm Hg, for brachial and central pressure, respectively). In the study by O’Rourke et al, central SBP was 119 mm Hg. Clearly, any diagnosis of spurious ISH in young individuals should be confirmed with invasive measurements of central pressure, but these are not feasible as part of routine clinical care. Nevertheless, from the data discussed above, it seems likely that young individuals with ISH may be amplifying an already elevated central pressure, hence the elevated brachial SBP, arguing against the contention that ISH in young people is benign.

Evidence That ISH in Young People Is Associated With Increased Future Risk

Several lines of evidence demonstrate that ISH in young people is associated with increased future risk. SBP tracks strongly from childhood into adulthood and again into later life, highlighting the importance of effective interventions or prevention strategies. Interestingly, SBP also seems to follow distinct trajectories, which can be distinguished at a young age. In a representative birth cohort study of 975 individuals, with multiple measurements of BP between the ages of 7 to 38 years, group-based trajectory modeling identified 4 discrete trajectory groups based on SBP, which were identifiable by 7 years of age. This is important because it highlights the potential for early identification of at-risk individuals. Indeed, those individuals in the 2 higher SBP trajectory groups were considered prehypertensive and hypertensive by the age of 38 years and had a worse metabolic profile than those in the lower trajectory groups. Moreover, increased BMI and cigarette smoking were associated with increased SBP across all 4 groups. The modifying effect of BMI and cigarette smoking is particularly interesting in light of the National Health and Nutrition Examination Survey (1999–2004) observations, where obesity, male sex, low level of education, and current smoking status were all independently associated with higher odds of having ISH. Higher BMI was also associated with ISH in

**Figure 1.** Pulse pressure (PP) amplification in young adults. ISH indicates isolated systolic hypertension; NS, not significant; NT, normotension; and SDH, systolic–diastolic hypertension. Data derived from McEniery et al.
the studies by Hulsan et al. and McEniery et al. described above, further supporting the contention that ISH in young people is likely to be associated with increased risk.

Further evidence demonstrating that elevated SBP is associated with increased future risk comes from several large, prospective studies in young men. In 10 327 Harvard University students (aged ∼19 years), higher levels of SBP (>130 mm Hg), ponderal index (weight for height), and cigarette smoking, measured during college years, all predicted nonfatal stroke during the follow-up period of 26 to 50 years. A further study of 8354 students from Glasgow University (aged ∼20.5 years), with a median follow-up of 41.3 years, showed that SBP was associated with increased risk of coronary heart disease mortality and cardiovascular disease mortality, whereas the associations with diastolic BP (DBP) did not reach statistical significance. In the same study, DBP, but not SBP, was significantly associated with future increased risk of stroke. A further study of >1.2 million Swedish male military conscripts (aged ∼18 years), followed up for a median of 24 years, demonstrated that both SBP and DBP were associated with cardiovascular disease mortality.

The strongest evidence that ISH per se is associated with increased future cardiovascular risk in younger individuals comes from the Chicago Heart Association Detection in Industry program. The study examined 15 868 men and 11 213 women (mean age: ∼34 years). Participants were classified into BP groups based on seated brachial BP, according to Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC) 7 definitions. During an average follow-up of 31 years, there were 1728 deaths from cardiovascular disease, 1168 deaths from coronary heart disease, and 223 deaths from stroke. In both men and women, compared with individuals with optimal–normal BP, those with ISH had a significantly increased risk of cardiovascular disease and coronary heart disease mortality, demonstrating for the first time that ISH in younger to middle-aged adults is associated with increased future risk and should not, therefore, be considered an innocuous condition. Importantly, the study began before the onset of the current obesity epidemic and, therefore, has not captured the impact of ISH associated with obesity, which is increasing in prevalence and may well be associated with even greater risk.

**Mechanisms of ISH in Young People**

Given the evidence outlined above, a greater understanding of the mechanisms underlying ISH in young people is necessary to define the most effective interventions or preventative strategies. As discussed, it is extremely unlikely that ISH in young people results from exaggerated amplification of normal central BP. Instead, numerous studies in young adults with borderline hypertension have demonstrated that cardiac output and heart rate are elevated and that ISH is the predominant BP phenotype. The elevated cardiac output is believed to be neurogenic, involving both the sympathetic and parasympathetic nervous systems. Indeed, the weight of evidence suggests marked sympathetic nervous system activation in the early stages of essential hypertension, especially in younger subjects. Taken together, these data suggest that targeting interventions toward these systems may be beneficial, although, clearly, other mechanisms including obesity, increased salt intake, and lack of physical activity are likely to be involved.

An important consideration in interpreting the findings of early studies of borderline hypertension is that cardiac output was measured invasively, which may not represent the usual resting state and may have elicited different stress responses between borderline hypertensive subjects and controls. Nevertheless, using validated noninvasive methods in >1000 subjects, our data from The Enigma Study confirm that increased cardiac output and stroke volume, but not exaggerated PP amplification, are the predominant hemodynamic disturbances in young adults with ISH, providing a plausible physiological mechanism for the observed elevations in central (and brachial) SBP in these individuals. Moreover, echocardiography studies in adolescents and children also demonstrate that cardiac output and stroke volume are higher in those with persistently elevated SBP. Although data from the Bogalusa Heart Study suggest that racial differences in hemodynamic mechanisms may be present from a young age and that elevated peripheral vascular resistance rather than cardiac output may be

![Figure 2](http://hyper.ahajournals.org) Graphical representation of hemodynamic mechanisms underlying elevated SBP in lean versus obese young adults. Cardiac output is elevated in the obese and those with high SBP. Some obese individuals maintain low SBP via a markedly lower peripheral vascular resistance. Data derived from Middlemiss et al.

![Figure 3](http://hyper.ahajournals.org) Schema depicting proposed series of hemodynamic adaptations by which elevated cardiac output leads to sustained hypertension.
more prevalent in black subjects. Cardiac output is also elevated in overweight or obese subjects, and weight gain in childhood is associated with both an increase in stroke volume and SBP. However, more recently, we have shown that in overweight individuals, cardiac output is elevated irrespective of the level of BP, and it is actually the level of peripheral vascular resistance that distinguishes between individuals with elevated versus normal brachial SBP (Figure 2). These data suggest that the mechanisms underlying elevated SBP in young adults depend on body size, which may hold important, additional implications for treating ISH in young people.

The importance of the elevated cardiac output observed in young people with ISH cannot be underestimated. Data from several longitudinal studies, including a landmark study by Lund-Johansen and colleagues demonstrate that in men, borderline hypertension and high cardiac output gradually transform over time to sustained essential hypertension characterized by elevated peripheral vascular resistance. It should be noted that the majority of individuals included in these studies had been hypertensive for some time and thus were probably not representative of the earliest phase of the condition. Nevertheless, the hemodynamic observations in children, adolescents, and young adults all suggest that elevated cardiac output may initiate a cascade of hemodynamic adaptations, as described by Folkow and depicted in Figure 3, whereby the peripheral arterioles exposed to high levels of pressure gradually hypertrophy, leading to a reduced lumen diameter and an increased wall: lumen ratio, ultimately resulting in increased resistance to flow and hyper-reactivity to vasoconstrictor stimuli. If correct, cardiac output could potentially be a valuable biomarker and possible risk stratifier for future hypertension in young people, although further longitudinal data in young people who are in the early phases of BP elevation are required to confirm these hypotheses.

**How to Treat ISH in Young People?**

Lifestyle modifications such as weight loss, reduction in dietary sodium intake, and increased physical activity are all recommended as first-line therapeutic interventions in young individuals with elevated BP. However, these measures are not always successful in producing sustained reductions in BP in the longer term, in part, because individuals (including children and their parents/guardians) need to be highly motivated to make the necessary lifestyle changes. Effective antihypertensive drug therapies are available for use in adults and have been evaluated in children. However, recent data demonstrate that diagnosis and treatment rates are markedly lower in young adults with ISH compared with those with systolic–diastolic or isolated diastolic hypertension. Moreover, as discussed earlier, hypertension seems to develop early in life and, once established, is irreversible. Therefore strategies designed to prevent the condition from becoming established are of primary importance and could have a significant impact on public health in the longer term. Interestingly, previous studies in animals suggest that the development of sustained elevations in BP may be prevented by early intervention with angiotensin-converting enzyme inhibitors. However, studies in middle-aged humans have shown that after treatment withdrawal, BP returns to pretreatment levels in most individuals. However, these patients were older (>40 years), and perhaps the key is targeting treatment in younger individuals or before the development of sustained hypertension. In the Trial of Preventing Hypertension study, an angiotensin receptor blocker delayed the onset of hypertension in middle-aged individuals, but only while they were on treatment. Moreover, in younger individuals (≥30 years) with normal BP but high familial risk of hypertension, treatment with an angiotensin receptor blocker for 12 months had no persistent effect on BP when treatment was withdrawn.

The apparent failure of these studies to demonstrate sustained reductions of BP after treatment withdrawal may reflect the choice of therapy being based on data from animals, rather than targeting therapy toward the underlying hemodynamic abnormality. In young people, therapeutic strategies aimed at reducing cardiac output would seem to be the ideal strategy. Indeed, the feasibility of this approach has previously been tested in children in a community setting, where treatment with low doses of propranolol and chlorthalidone for 6 months resulted in significantly lower values of SBP and DBP compared with untreated controls, although hemodynamic indices other than BP were not assessed. Acutely, propranolol and nebivolol reduce SBP more than DBP and cause a significant fall in cardiac output in healthy, normotensive individuals aged ≥30 years. Data in hypertensive subjects aged between 28 and 67 years suggest that these acute effects are sustained for ≤29 months with propranolol. However, the acute and chronic effects of selective β1-adrenoceptor antagonists on detailed hemodynamic indices in children, adolescents, and young adults are not well understood. Indeed, there may be risks associated with lowering cardiac output in developing children, and further, carefully conducted studies are required before treatment strategies can be optimized in this population. Moreover, β-blockers are known to cause weight gain and insulin resistance and so their longer-term use in young people may not be ideal. In contrast, thiazide diuretics, which inhibit vascular smooth muscle cell carbonic anhydrase, or calcium channel blockers, both of which exert chronic vasodilatory effects may be the ideal therapy in young adults with increased peripheral vascular resistance, although again, data describing the detailed hemodynamic effects of these agents in young people are sparse, and further studies are clearly required. Importantly, although it may not be possible to prevent or retard the development of sustained hypertension, at the very least, strategies targeting key mechanisms underlying ISH in the young may well lead to more effective BP control during the life course and reduced cardiovascular risk.

**Perspectives**

The long-term risks and benefits of treatment associated with ISH in the elderly are undisputed. However, the risks associated with ISH in young people and the mechanisms...
underlying this condition have been the subject of continued debate. It is becoming increasingly clear that ISH in young people can no longer be considered a benign condition that will disappear with time. Elevated cardiac output, rather than exaggerated PP amplification, is the dominant hemodynamic trait in children, adolescents, and young adults with ISH and may serve as a useful biomarker of future risk, although this, and the role of any ethnic differences, requires confirmation in further studies. The efficacy of therapeutic strategies aimed at lowering cardiac output and normalizing BP in young people with ISH also requires further investigation, to determine whether such an approach may prevent hypertension from becoming sustained.

Sources of Funding
This work was funded, in part, by the National Institute of Health Research Cambridge Biomedical Research Centre and the British Heart Foundation.

Disclosures
None.

References

ISH in the Young Is Not Spurious

McEniery et al


Response to Isolated Systolic Hypertension in Young People Is Not Spurious and Should Be Treated: Pro Side of the Argument

Empar Lurbe, Josep Redon

McEniery et al have presented their rational in support of the position that isolated systolic hypertension in young people can no longer be considered a benign condition and that elevated cardiac output may serve as a useful biomarker of risk, and strategies aimed at lowering cardiac output and normalizing blood pressure require further investigation.

Their lines of argument are based on epidemiological association and hemodynamic mechanisms. They then further present potential interventions. Epidemiological observations are rather limited because few of them have analyzed isolated systolic hypertension separately, and it is well recognized that there is a heterogeneity of isolated systolic hypertension subjects, with different blood pressure tracks over time. Assessment of cardiac output is not widely available and, therefore, not useful in a clinical setting. Intervention is even less supported. The risk associated with reducing cardiac output in children and adolescents is unpredictable, and any pharmacological intervention to prevent the development of hypertension has not demonstrated efficacy over time. Likewise, today, central systolic blood pressure, even when it is higher than that observed in normotensives, is not considered to be a marker of risk that warrants treatment.

Finally, considering isolated systolic hypertension in youths to be an intermediate phenotype with unpredictable development, follow-up with lifestyle recommendations that pay attention to potential factors of progression, such as obesity or excessive salt intake, should be given. Although 24-hour ambulatory blood pressure may offer additional information on which to rely for intervention, no treatment requires isolated systolic hypertension if early organ damage markers are absent.

References

Isolated Systolic Hypertension in Young People Is Not Spurious and Should Be Treated: Pro Side of the Argument
Carmel M. McEniery, Stanley S. Franklin, John R. Cockcroft and Ian B. Wilkinson

Hypertension. 2016;68:269-275; originally published online June 20, 2016;
doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.06547
Hypertension is published by the American Heart Association, 7272 Greenville Avenue, Dallas, TX 75231
Copyright © 2016 American Heart Association, Inc. All rights reserved.
Print ISSN: 0194-911X. Online ISSN: 1524-4563

The online version of this article, along with updated information and services, is located on the
World Wide Web at:
http://hyper.ahajournals.org/content/68/2/269

Data Supplement (unedited) at:
http://hyper.ahajournals.org/content/suppl/2017/07/10/HYPERTENSIONAHA.116.06547.DC1

Permissions: Requests for permissions to reproduce figures, tables, or portions of articles originally published
in Hypertension can be obtained via RightsLink, a service of the Copyright Clearance Center, not the Editorial
Office. Once the online version of the published article for which permission is being requested is located,
click Request Permissions in the middle column of the Web page under Services. Further information about
this process is available in the Permissions and Rights Question and Answer document.

Reprints: Information about reprints can be found online at:
http://www.lww.com/reprints

Subscriptions: Information about subscribing to Hypertension is online at:
http://hyper.ahajournals.org//subscriptions/
LA HIPERTENSION SISTOLICA AISLADA EN JOVENES NO ES ESPURIA Y DEBERIA SER TRATADA

Argumentos a favor

Carmel M. McEniery, Stanley S. Franklin, John R. Cockcroft, Ian B. Wilkinson

La hipertensión esencial es una patología común que afecta a ≈ 25% de la población,1, 2 y es la causa principal de muerte y discapacidad a nivel mundial.3 A pesar de que dejó de ser considerada un trastorno simple, la hipertensión esencial se presenta de muchas maneras diferentes, entre ellas, hipertensión sistólica aislada (HSA), la forma más común de hipertensión en adultos mayores que afecta a ≈ 50% de las personas ≥60 años.4 Históricamente, la HSA en personas mayores era considerada benigna y simplemente parte del proceso de envejecimiento natural. No obstante, la evidencia proveniente de estudios epidemiológicos y observacionales actualmente demuestra que las personas mayores con HSA tienen un riesgo sustancialmente mayor de padecer enfermedad cardiovascular,5 y se benefician considerablemente con un tratamiento antihipertensivo.6-8 El mecanismo hemodinámico predominante que contribuye a la HSA en adultos mayores es el aumento de la velocidad de la onda de pulso aórtico,9, 10 un sólido marcador de la rigidez arterial y un determinante clave de la mortalidad cardiovascular.11 La rigidez arterial conduce a un aumento de la presión de pulso (PP) y a un ciclo vicioso de mayor rigidez arterial y efectos en órganos blanco que deriva en el aumento del riesgo cardiovascular.12

Cabe destacar que la HSA no se limita a personas mayores. Muchos estudios poblacionales y observacionales demuestran que la HSA también es la forma más común de hipertensión en adolescentes y adultos jóvenes.13-15 Además, datos provenientes de la National Health and Nutrition Examination Survey desde 1999 hasta 2004 demuestran que la HSA en adultos jóvenes está aumentando en prevalencia, especialmente en hombres.16 No obstante, se considera que la rigidez de las arterias de gran calibre no sustenta la patología en las personas más jóvenes, aunque los mecanismos precisos y los riesgos a largo plazo relacionados con la HSA en personas jóvenes ha sido tema de continuo debate.17, 18 De hecho, los términos espuria y seudo se han aplicado a la HSA en personas jóvenes. Consideramos que la HSA en personas jóvenes está relacionada con el aumento del riesgo futuro y requiere una cuidadosa evaluación y tratamiento. De por sí, los términos hipertensión espuria y seudohipertensión no están justificados.

Orígenes del término HSA espuria en personas jóvenes

Los términos hipertensión espuria o seudohipertensión, por lo general, se aplican a la hipertensión en personas mayores, en quienes la presión arterial (PA) braquial medida por medio de manguito es elevada mientras que la presión intraarterial, medida con técnica invasiva, es normal –una condición atribuida a la imposibilidad de comprimir la arteria braquial causada por la calcificación manifiesta. No obstante, la hipertensión espuria también ha sido aplicada a la HSA en jóvenes, inicialmente por O’Rourke et al.19 Ellos describieron una serie de casos de 6 jóvenes sanos, de sexo masculino, de entre 14 y 23 años, con HSA. Mediante el uso del sistema validado SphygmoCor para evaluar la PA sistólica (PAS) central (aórtica) de manera
no invasiva, los investigadores notaron que la PAS aórtica era normal pero que la amplificación de la presión arterial central-periférica parecía estar elevada. Concluyeron que la PAS braquial era elevada y secundaria a la exagerada amplificación de la PA central normal.

Tres estudios adicionales han analizado el fenómeno de la hipertensión sistólica espuria en jóvenes e incluyeron evaluaciones de la PA central y amplificación. En todos los estudios se utilizó el dispositivo SphygmoCor. Mahmud y Feely identificaron HSA en 11 de 174 estudiantes universitarios (de ≈ 23 años de edad), todos hombres, físicamente activos y no fumadores. Los autores observaron una diferencia mayor entre la PAS central y braquial en aquellos con HSA en comparación con aquellos con PAS normal (31 frente a 20 mmHg) y, del mismo modo que O’Rourke et al, concluyeron que la PAS elevada observada era espuria y secundaria a la exagerada amplificación de la PAS. No obstante, cabe destacar que cuando la amplificación fue calculada de la manera convencional en base a la relación PP central-periférica, la amplificación generalmente fue menor en las 11 personas con HSA. En un estudio adicional de 750 adultos jóvenes (de 26 a 31 años de edad) del estudio Atherosclerosis Risk in Young Adults, en 57 hombres y 3 mujeres se identificó HSA, lo que también confirma la predominancia de HSA en hombres. Al definir hipertensión espuria como HSA con PAS central normal, definiría arbitrariamente por debajo del percentil 90, y al limitar sus análisis a hombres, los autores hallaron que la amplificación de la PP fue significativamente superior en aquellos con hipertensión espuria que en aquellos con HTA sistólica aislada. Datos provenientes de McEniery et al.14 confirman la predominancia de HSA en hombres. Al definir HSA como PAS central normal pero que la amplificación de la PA central alta frente a PAS central baja, y una diferencia pequeña (33 en comparación con 34 sujetos en los grupos de PAS central alta frente a PAS central baja), y una diferencia arbitraria puede ser confuso y dar como resultado una interpretación incorrecta de los datos. Sin embargo, incluso si se ignoran los datos y se acepta que la exagerada amplificación de presión puede estar presente en al menos algunos jóvenes con HSA, los estudios de Mahmud y Feely y Hulsen et al, junto con nuestros propios datos demostran que la PAS central es superior en individuos con HSA en comparación con los sujetos de control (116 frente a 100 mmHg, 120 frente a 98 mmHg, y 117 frente a 105 mmHg para la presión arterial braquial y central, respectivamente). En el estudio efectuado por O’Rourke et al,19 la PAS central fue de 119 mmHg. Claramente, todo diagnóstico de HSA espuria en jóvenes debería ser confirmado mediante mediciones invasivas de la presión central, pero esto no es viable como parte de la atención clínica de rutina. No obstante, a partir de los datos debatidos anteriormente, parecería probable que los jóvenes con HSA puedan estar amplificando una presión central ya elevada, por ende la PAS braquial elevada, lo que se opone al argumento de que la PAS central en personas jóvenes es benigna.

Figura 1. Amplificación de la presión de pulso (PP). HSA indica hipertensión sistólica aislada; NS, no significativo; NT, normotensión; y HSD, hipertensión sistólica-diastólica. Datos provenientes de McEniery et al.14

Evidencia de que la HSA en jóvenes se relaciona con el aumento del riesgo futuro

Varias líneas de evidencia demuestran que la HSA en jóvenes se relaciona con el aumento del riesgo futuro. La PAS marca una trayectoria sólida a partir de la niñez, en la adultez26 y nuevamente en la etapa de madurez26,27 lo que remarca la importancia de intervenciones efectivas o estrategias de prevención. Cabe destacar que la PAS también parece seguir recorridos diferentes que pueden ser distinguidos a temprana edad. En
un estudio representativo de cohortes de nacimiento de 975 individuos con múltiples mediciones de la PA entre los 7 y 38 años de edad, el modelado de la trayectoria grupal identificó 4 grupos de trayectoria distintos en base a la PAS, que fueron identificables alrededor de los 7 años de edad. Esto es importante debido a que remarca la posibilidad de identificación temprana de individuos con alto riesgo. De hecho, se conside-

Figura 2. Representación gráfica de los mecanismos hemodinámicos subyacentes a la PAS elevada en adultos jóvenes delgados en comparación con obesos. El gasto cardíaco es elevado en personas obesas y en aquellos con PAS elevada. Algunas personas obesas mantienen la PAS baja a través de una resistencia vascular periférica notablemente menor. Datos provenientes de Middlemiss et al.51

durante los años universitarios, predijeron accidente cerebrovascular no mortal durante el periodo de seguimiento de los 26 a los 50 años. Un estudio adicional de 8354 estudiantes de Glasgow University (de = 20,5 años de edad), con una mediana de seguimiento de 41,3 años,30 demostró que la PAS se relacionó con el aumento del riesgo de mortalidad por enfermedad coronaria y mortalidad por enfermedad cardiovascular, mien-

Figura 3. Esquema descriptivo de la serie de adaptaciones hemodinámicas propuesta mediante la cual el gasto cardíaco elevado deriva en hipertensión sostenida.

tras que las relaciones con la PA diastólica (PAD) no alcanza-

La evidencia más sólida de que la HSA en sí misma se re-
lo en base a la PA braquial en posición sentada, de acuerdo con las definiciones del séptimo informe del Joint National Committee (JNC) sobre prevención, detección, eva-

Mecanismos de la HSA en personas jóvenes
Dada la evidencia planteada anteriormente, es necesario lograr una mayor comprensión de los mecanismos que subyacen la HSA en jóvenes para definir las intervenciones o estrategias preventivas más eficaces. Según lo debatido, es sumamente improbable que la HSA en jóvenes de como resultado una exagerada amplificación de la PA central normal. En su lugar, numerosos estudios realizados en adultos jóvenes con hiperten-

Figura 3. Esquema descriptivo de la serie de adaptaciones hemodinámicas propuesta mediante la cual el gasto cardíaco elevado deriva en hipertensión sostenida.
La importancia del gasto cardíaco elevado observado en personas jóvenes con HSA no puede ser subestimado. Datos provenientes de estudios longitudinales, incluido un estudio de referencia llevado a cabo por Lund-Johansen, demuestran que en hombres, la hipertensión al límite y el gasto cardíaco elevado, con el paso del tiempo, se transforman gradualmente en hipertensión esencial caracterizada por resistencia vascular periférica elevada. Cabe destacar que la mayoría de las personas incluidas en esos estudios habían sido hipertensos durante algún tiempo y, por ende, probablemente no eran representativas de la fase más temprana de la afección. No obstante, las observaciones hemodinámicas en niños, adolescentes y adultos jóvenes sugieren que el gasto cardíaco elevado puede iniciar una cascada de adaptaciones hemodinámicas, según lo descrito por Folkow e ilustrado en la Figura 3, por medio de la cual las arteriolas periféricas expuestas a niveles elevados de presión se hipertrofian gradualmente, lo que deriva en la reducción del diámetro del lumen y el aumento de la relación pared-lumen, que finalmente da como resultado mayor resistencia al flujo e hiperactividad de los estímulos vasoconstrictores. De ser correcto, el gasto cardíaco podría ser un potencial y valioso biomarcador como también un posible estratificador del riesgo para la hipertensión futura en personas jóvenes; sin embargo, para confirmar estas hipótesis se requieren datos longitudinales adicionales en personas jóvenes que estén en la etapa inicial de la elevación de la PA.

¿Cómo tratar la HSA en personas jóvenes?

Las modificaciones en el estilo de vida como la pérdida de peso, la reducción de la ingesta dietaria de sodio y el aumento de actividad física son recomendadas como intervenciones terapéuticas de primera línea en jóvenes con PA elevada. No obstante, estas medidas no siempre tienen éxito en la reducción sostenida de la PA a largo plazo, en parte, debido a que las personas (entre ellas, niños y padres/tutores) necesitan estar muy motivadas para hacer los cambios necesarios en el estilo de vida. Se encuentran disponibles tratamientos con antihipertensivos efectivos para ser utilizados en adultos, y han sido evaluados en niños. Sin embargo, datos recientes demuestran que las tasas de diagnóstico y tratamiento son notablemente más bajas en adultos jóvenes con HSA que en aquellos con hipertensión diastólica-sistólica o diastólica aislada. Además, como se debatió anteriormente, la hipertensión parecería desarrollarse en las primeras etapas de la vida y una vez establecida, es irreversible. Por lo tanto, las estrategias diseñadas para evitar que la enfermedad se establezca son de primordial importancia y podrían tener un impacto significativo sobre la salud pública a largo plazo. Resulta interesante destacar que estudios previos realizados en animales sugieren que el desarrollo de elevaciones sostenidas de la PA pueden prevenirse mediante una intervención temprana con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. Además, estudios realizados en seres humanos de mediana edad han demostrado que después de dejar el tratamiento, la PA vuelve a los niveles anteriores, en la mayoría de las personas. No obstante, estos pacientes eran mayores (>40 años), y quizás la clave es centralizar el tratamiento en personas más jóvenes o antes del desarrollo de la hipertensión sostenida. En el estudio Trial of Preventing Hypertension, un bloqueante de receptores de angiotensina demoró el inicio de la hipertensión en personas de mediana edad, pero solamente mientras estaban en tratamiento. Además, en personas más jóvenes (≈ 30 años) con PA normal, pero con alto riesgo familiar de hipertensión, el tratamiento con un bloqueante de receptores de angiotensina durante 12 meses no dio como resultado un efecto persistente sobre la PA cuando se dejó el tratamiento. El aparente fracaso de estos estudios en demostrar reducciones sostenidas de la PA después de dejar el tratamiento puede reflejar que la elección terapéutica se basó en datos de animales, más que en centralizar el tratamiento en la alteración...
hemodinámica subyacente. En jóvenes, las estrategias terapéuticas que apuntan a reducir el gasto cardíaco parecieran ser la estrategia ideal. De hecho, la viabilidad de este enfoque ha sido evaluado previamente en niños en un contexto comunitario, donde el tratamiento con dosis bajas de propranolol y clortalidona durante 6 meses dio como resultado valores significativamente más bajos de PAS y PAD, en comparación con los sujetos de control sin tratamiento, a pesar de que los índices hemodinámicos diferentes a la PA no fueron evaluados. En forma inmediata, el propranolol y el nebivolol reducen la PAS más que la PAD y producen una caída significativa en el gasto cardiaco en personas sanas normotensas de ≥ 30 años de edad. Datos de sujetos hipertensos de entre 28 y 67 años de edad sugieren que estos efectos inmediatos se sostienen durante ≤29 meses con propranolol. Sin embargo, no se compren- den bien los efectos inmediatos y crónicos de los antagonistas de receptores adrenérgicos β, selectivos sobre los índices hemodinámicos en niños, adolescentes y adultos jóvenes. De hecho, puede haber riesgos relacionados con la reducción del gasto cardiaco en niños en desarrollo, y se requieren estudios adicionales efectuados cuidadosamente antes de que las estrategias terapéuticas sean optimizadas en esta población. Además, es sabido que los β bloqueantes causan aumento de peso y resistencia a la insulina, por lo tanto, el uso a largo plazo en jóvenes posiblemente no sea lo ideal. Por el contrario, los diuréticos tiacídicos –que inhiben la anhidrasa carbónica de las células de músculo liso– 74, 75 o los bloqueantes de los canales de calcio (ambos ejercen efectos vasodilatadores crónicos) pueden ser el tratamiento ideal en adultos jóvenes con aumento de la resistencia vascular periférica; nuevamente, los datos que describen los efectos hemodinámicos detallados de estos agentes en personas jóvenes son escasos y, resulta claro que se requieren estudios adicionales. Es importante destacar que aunque no pueda ser posible prevenir o retrasar el desarrollo de la hipertensión sostenida, como mínimo, las estrategias centra- das en mecanismos clave subyacentes a la HSA en personas jóvenes pueden derivar en un control más efectivo de la PA durante el curso de la vida y en menor riesgo cardiovascular.

Perspectivas

Los riesgos y beneficios del tratamiento a largo plazo relacionado con el HSA en ancianos son irrefutables. No obstante, los riesgos relacionados con la HSA en jóvenes y los mecanismos subyacentes a esta afección han sido tema de debate hasta el día de hoy. Resulta cada vez más claro que la HSA en jóvenes ya no se puede considerar una patología benigna que desaparecerá con el tiempo. El gasto cardiaco elevado, más que la exagerada amplificación de la PP, es el rasgo hemodinámico dominante en niños, adolescentes, y adultos jóvenes con HSA, y puede actuar como un biomarca dor útil del futuro riesgo, aunque esto y el papel que cumplan las diferencias étnicas requieren con- firmación mediante estudios adicionales. La eficacia de las estrategias terapéuticas centradas en reducir el gasto cardíaco y normalizar la PA en jóvenes con HSA también requiere inves- tigación adicional para determinar si dicho abordaje puede evi- tar que la hipertensión se convierta en hipertensión sostenida.

Fuentes de financiación

Este trabajo fue financiado, en parte, por el National Institute of Health Research Cambridge Biomedical Research Centre y la British Heart Foundation.

Declaración de conflictos de interés

Ninguna.

Referencias

15. Sorof JM, Poffenbarger T, Franco K, Bernard L, Portman RJ. Isolated systolic hypertension, obesity, and hyperkinetic hemodynamic states in
Respuesta a la hipertensión sistólica aislada en jóvenes no es espuria y debería ser tratada: argumentos a favor

Empar Lurbe, Josep Redon

McEniery et al han presentado fundamentos que avalan la posición de que la hipertensión sistólica aislada en personas jóvenes ya no se puede considerar una afección benigna; que el gasto cardíaco elevado puede actuar como un biomarcador de riesgo útil; y que estrategias centradas en reducir el gasto cardíaco y normalizar la presión arterial son requeridas.

Sus argumentos se basan en la asociación epidemiológica y los mecanismos hemodinámicos. Luego, también presentan posibles intervenciones. Las observaciones epidemiológicas son bastante limitadas debido a que pocas han analizado la hipertensión sistólica aislada por separado; además, es bien sabido que existe heterogeneidad en los sujetos con hipertensión sistólica aislada, diferentes trayectorias de la presión arterial a lo largo del tiempo. La evaluación del gasto cardíaco no tiene amplia disponibilidad y, por lo tanto, no es útil en un contexto clínico. La intervención, incluso, es menos avalada. El riesgo asociado con la reducción del gasto cardíaco en niños y adolescentes es impredecible, y cualquier intervención farmacológica para prevenir el desarrollo de la hipertensión no ha demostrado eficacia a lo largo del tiempo. Del mismo modo, hoy en día, la presión arterial sistólica central, incluso cuando es superior a la observada en normotensos, no es considerada un marcador de riesgo que justifique tratamiento.

Por último, considerando que la hipertensión sistólica aislada en jóvenes es un fenótipo intermedio con desarrollo impredecible, debería realizarse un seguimiento con recomendaciones sobre cambios en el estilo de vida que ponga atención en los factores de evolución, como la obesidad o la ingesta excesiva de sal. Aunque la presión arterial ambulatoria es menos avalada. El riesgo asociado con la reducción del gasto cardíaco en niños y adolescentes es impredecible, y cualquier intervención farmacológica para prevenir el desarrollo de la hipertensión no ha demostrado eficacia a lo largo del tiempo. Del mismo modo, hoy en día, la presión arterial sistólica central, incluso cuando es superior a la observada en normotensos, no es considerada un marcador de riesgo que justifique tratamiento.

Por otro lado, la hipertensión sistólica aislada en jóvenes es un fenótipo intermedio con desarrollo impredecible, debería realizarse un seguimiento con recomendaciones sobre cambios en el estilo de vida que ponga atención en los factores de evolución, como la obesidad o la ingesta excesiva de sal. Aunque la presión arterial ambulatoria es menos avalada. El riesgo asociado con la reducción del gasto cardíaco en niños y adolescentes es impredecible, y cualquier intervención farmacológica para prevenir el desarrollo de la hipertensión no ha demostrado eficacia a lo largo del tiempo. Del mismo modo, hoy en día, la presión arterial sistólica central, incluso cuando es superior a la observada en normotensos, no es considerada un marcador de riesgo que justifique tratamiento.

Por último, considerando que la hipertensión sistólica aislada en jóvenes es un fenótipo intermedio con desarrollo impredecible, debería realizarse un seguimiento con recomendaciones sobre cambios en el estilo de vida que ponga atención en los factores de evolución, como la obesidad o la ingesta excesiva de sal. Aunque la presión arterial ambulatoria es menos avalada. El riesgo asociado con la reducción del gasto cardíaco en niños y adolescentes es impredecible, y cualquier intervención farmacológica para prevenir el desarrollo de la hipertensión no ha demostrado eficacia a lo largo del tiempo. Del mismo modo, hoy en día, la presión arterial sistólica central, incluso cuando es superior a la observada en normotensos, no es considerada un marcador de riesgo que justifique tratamiento.

Referencias