

## Safety of Temporary Discontinuation of Antihypertensive Medication in Patients With Difficult-to-Control Hypertension

Martine M.A. Beeftink, Nicolette G.C. van der Sande, Michiel L. Bots, Pieter A. Doevendans, Peter J. Blankestijn, Frank L.J. Visseren, Michiel Voskuil, Wilko Spiering

See Editorial Commentary, pp 795–797

**Abstract**—Successful control of blood pressure relies on identification of secondary causes and contributing factors of hypertension. As antihypertensive medication can interfere with diagnostic investigations, temporary discontinuation of medication is advised. However, there are concerns about the safety of temporary discontinuation of antihypertensive medication in patients with difficult-to-control hypertension. We assessed the occurrence of adverse cardiovascular and cerebrovascular events potentially attributable to temporary discontinuation of antihypertensive medication between February 2010 and March 2016 (n=604) in our Analysis of Complicated Hypertension screening program. A reference group (n=604) was extracted from the SMART study (Second Manifestations of Arterial Disease) cohort (comprising a similar cohort at our hospital in whom medication was not stopped) and individually matched for blood pressure, age, sex, and history of cardiovascular disease. Discontinuation of medication was well tolerated; 62% reported no complaints, 24% had mild discomfort that could be left untreated, and 14% experienced complaints that required prescription of antihypertensive escape medication. Three major adverse events were observed in the Analysis of Complicated Hypertension group between discontinuation of medication and 30 days after restart of medication (event rate=31.2 events per 1000 patient-year). In the reference cohort, 5 cardiovascular events were observed during a similar follow-up period (event rate=51.2 events per 1000 patient-year). In conclusion, discontinuation of antihypertensive medication for the diagnostic evaluation of hypertension does not increase the acute risk of cardiovascular events when performed in a well-controlled setting in specialized hospitals with appropriate protocols for monitoring safety. (*Hypertension*. 2017;69:927-932. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08793.)

**Key Words:** antihypertensive agents ■ blood pressure ■ cardiovascular diseases ■ hypertension ■ stroke

The increased risk of stroke, coronary heart disease, and vascular mortality related to hypertension can be significantly reduced by long-term control of blood pressure (BP).<sup>1,2</sup> Yet, control rates of hypertension are still disappointingly low.<sup>3</sup> Patients with difficult-to-control hypertension form a special subgroup of patients with uncontrolled BP, as secondary causes are more prevalent in this population.<sup>4</sup> These patients may particularly benefit from an extensive diagnostic work-up for identification of potential secondary causes, nonadherence, and contributing factors.

Concurrent use of antihypertensive drugs (AHD) impedes the establishment of secondary causes for hypertension because they can interfere with the (biochemical) diagnostic tests. Particularly the renin–angiotensin–aldosterone system axis is influenced by various AHDs, including angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers,

aldosterone antagonists, and  $\beta$ -blockers.<sup>5–8</sup> For example, the prevalence of primary hyperaldosteronism ranges from 6% in an unselected hypertensive population to 11% in resistant hypertension, increasing up to 18% when interfering medication is stopped before the investigations.<sup>9–12</sup> It is therefore advised to temporarily discontinue antihypertensive medication before the diagnostic investigations.<sup>13</sup> Yet, the scientific evidence that temporary discontinuation of AHD is safe in this high-risk population is still lacking. In the majority of patients, discontinuation of AHD will result in an asymptomatic return of BP to pretreatment levels only. A small minority may experience a syndrome known as withdrawal syndrome or discontinuation syndrome. This syndrome is characterized by rapid return or overshoot of BP with signs and symptoms of sympathetic overactivity and is associated with an increased acute risk of cardiovascular and cerebrovascular

Received November 24, 2016; first decision December 06, 2016; revision accepted March 01, 2017.

From the Department of Cardiology (M.M.A.B., P.A.D., M.V.), Department of Vascular Medicine (N.G.C.v.d.S., F.L.J.V., W.S.), Julius Center for Health Sciences and Primary Care (M.L.B.), Department of Nephrology and Hypertension (N.G.C.v.d.S., P.J.B.), University Medical Center Utrecht, The Netherlands.

Correspondence to W. Spiering, University Medical Center Utrecht, Department of Vascular Medicine, Heidelberglaan 100, 3584 CX Utrecht, The Netherlands. E-mail w.spiering@umcutrecht.nl

© 2017 American Heart Association, Inc.

*Hypertension* is available at <http://hyper.ahajournals.org>

DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08793

events.<sup>14</sup> The extent of this risk during temporary discontinuation of AHD in a high-risk population has not yet been well researched. Therefore, we aimed to evaluate the safety of temporary discontinuation of antihypertensive medication as part of a highly standardized diagnostic protocol in patients with difficult-to-control hypertension.

## Methods

This study analyzed the electronic record data of patients undergoing the Analysis of Complicated Hypertension (ACH) at the University Medical Center Utrecht in Utrecht, The Netherlands. A reference group was extracted from the SMART cohort (Second Manifestations of Arterial Disease).<sup>15,16</sup> All data were deidentified for research purposes, according to the Dutch Medical Research Involving Human Subjects Act and the Dutch Personal Data Protection Act. The study was approved by the Medical Ethics Committee of the University Medical Center Utrecht and executed in accordance with the Good Clinical Practice guidelines. The need for written informed consent was waived by the Medical Ethics Committee.

## Patient Population

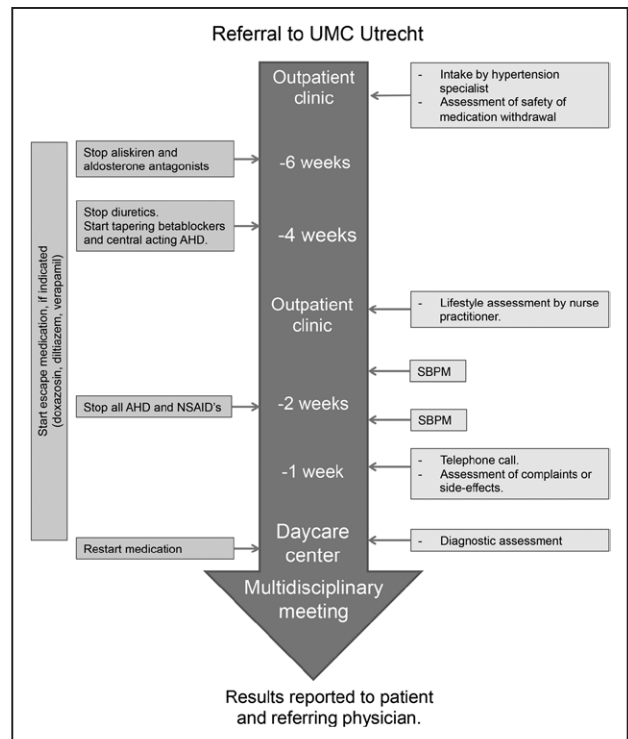
The patient population consisted of all patients who were referred for difficult-to-control hypertension and who entered the ACH program between February 2010 and March 2016. The ACH is a highly standardized diagnostic program designed to identify secondary causes of hypertension, identify contributing factors of hypertension, and assess overall cardiovascular risk profile in patients with difficult-to-control hypertension (ie, persistent hypertension despite optimal treatment according to the current guidelines and the presence of end-organ damage or vascular complications). A schematic overview is provided in Figure 1. Patients who were not taking any AHDs at the time of referral and patients in whom all medication was continued during the screening program were excluded from analysis.

## Discontinuation of Antihypertensive Medication

At the outpatient clinic, a hypertension specialist assessed whether it was deemed safe to discontinue medication. Cardiovascular events (ie, myocardial infarction, stroke, or transient ischemic attack [TIA]) within 6 months before the ACH program were an absolute contraindication for discontinuation of AHD. Relative contraindications included other cardiovascular comorbidities (eg, stable coronary artery disease) or severe hypertension (defined as a treated BP >180/110 mmHg or history of hypertensive urgency requiring hospital admission). Antihypertensive medication was stopped in a protocolled staged fashion (Figure 1). B-blockers and central-acting AHD were tapered down in 2 weeks to avoid medication withdrawal syndrome. During the screening period, protocolled dosages of diltiazem, doxazosin, or verapamil were available as escape medication, as they do not interfere with the biochemical evaluation of the aldosterone–renin ratio. Escape medication could be prescribed at the start of the screening (preventive, eg, in case of a relative contraindication) or at any time during the screening if considered necessary by the treating hypertension specialist or (if unavailable) the specialist on call. Indications to start escape medication during the screening included a dangerous increase in BP occurred (generally >180/110 mmHg) or if the patient experienced severe anxiety or complaints.

## Safety Monitoring During Medication Withdrawal

All patients received a personalized withdrawal schedule and were instructed to contact the hospital 24/7 if BP increased >180 mmHg systolic or 110 mmHg diastolic on home BP monitoring, if alarm symptoms occurred, or if the patient felt insecure or had any questions. BP was monitored during the medication withdrawal by home BP measurements that were uploaded to a secure internet site and visible to the appropriate staff at the hospital. One week after the last AHD was stopped, patients received a scripted telephone call by the nurse practitioner to identify possible side effects and potential complications. During the telephone call, the home BP measurement



**Figure 1.** Overview of the diagnostic work-up for difficult-to-control hypertension. Overview of the diagnostic work-up with temporary medication withdrawal for patients with difficult-to-control hypertension. The blue arrow represents the timeline of the diagnostic program. The schedule for the withdrawal of antihypertensive medication is depicted on the left hand side of the arrow, the appointments and assessments during the program are depicted on the right hand side. AHD indicates antihypertensive drugs; NSAID, non-steroid anti-inflammatory drugs; SBPM, self-blood pressure monitoring; and UMC, university medical center.

levels were evaluated and patients were specifically asked for complaints of headache, dizziness, visual complaints, and chest pain.

## Reference Group

We used the SMART cohort to construct a reference group to compare the occurrence of adverse events with a similar population who did not discontinue medication. The SMART study is an ongoing, single-center, prospective cohort study of patients newly referred to our hospital with clinically manifest atherosclerotic vessel disease or marked risk factors for atherosclerosis.<sup>15,17</sup> Patients who were included in both the ACH and SMART cohorts were filtered from the SMART cohort before each ACH patient was matched 1 to 1 for SBP and 10-year risk of cardiovascular events to a SMART subject, with maximally tolerated differences of 15 mmHg or 3%, respectively.

## End Points

The primary end point was defined as the occurrence of major adverse cardio- and cerebrovascular events between the start of medication withdrawal and 30 days after restart of medication. Major adverse cardio- and cerebrovascular events was defined as (1) cardiovascular death, (2) nonfatal acute coronary syndrome, (3) acute heart failure, or (4) nonfatal stroke (including subarachnoid hemorrhage and TIA). Because the reference group had no medication withdrawn, a surrogate time window of 59 days (the mean follow-up in the ACH group) after inclusion was used. The end points defined in SMART were similar to the end points defined for the ACH, but did not include TIA.

As secondary outcome for the ACH group, we assessed the occurrence of BP-related complaints and visits to the emergency department during medication withdrawal.

### Data Analysis

Results are presented as mean $\pm$ SD, median (interquartile range), or as an absolute number with percentages unless otherwise specified. Dosages of AHD were converted into defined daily doses using conversion factors provided by the World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology.<sup>18</sup> The 10-year risk for cardiovascular disease was calculated for each individual using the Framingham score<sup>19</sup> for individuals without previous cardiovascular disease and the SMART risk score<sup>16</sup> for patients with a history of cardiovascular events. Between-group differences for continuous variables were analyzed using the independent samples *t* test or Mann–Whitney *U* test, as appropriate. For categorical variables, the  $\chi^2$  test was used. Life tables were used to analyze event-free survival and expressed as event rate per 1000 patient-year. Results were considered statistically significant if the 95% confidence interval (CI) did not include 0 or if the 2-tailed *P* value did not exceed 0.05. All analyses were performed with SPSS statistical software version 22 (IBM SPSS Data Collection, Chicago, IL).

### Results

Between 2010 and 2016, 692 patients entered the ACH program. Eighty-eight patients were excluded from analysis; of those, 72 patients were not taking any AHD at the time of referral, 2 patients continued all medication during the ACH, for 11 patients the program was put on hold before medication withdrawal, and 3 patients decided against the screening program. The remaining 604 patients were included in the current analysis and could be individually matched to a reference subject. The patient characteristics of both groups are depicted in Table 1. In the ACH group, 457 patients (76%) completely discontinued all medication throughout the screening program, whereas 147 patients (24%) had escape medication prescribed. Escape medication was prescribed as an intervention for (complaints of) high BP in 82 patients (see also below), as prevention for relative contraindications in 64 patients, and 1 patient accidentally continued an AHD during the screening.

### Major Adverse Cardio- and Cerebrovascular Events

In the ACH group, 3 major adverse events occurred during a mean follow-up of 59 days (ranging from 42 to 72 days), corresponding to an event rate of 31.2 events per 1000 patient-year (95% CI, 6.4–91.2). In short, a 68-year-old woman with a history of cardiac complaints experienced a mild non–ST-segment–elevation myocardial infarction 3 days after complete withdrawal of medication. She was treated with staged percutaneous coronary intervention for 3-vessel disease. A 66-year-old man with a history of atrial fibrillation and a non–ST-segment–elevation myocardial infarction was diagnosed with TIAs in the posterior circulation 2 days after restart of medication. Finally, a 63-year-old man with a history of peripheral and coronary arterial disease was diagnosed with a sick sinus syndrome and transient unstable angina pectoris during atrial fibrillation 28 days after restart of medication, for which he received a scheduled percutaneous coronary intervention. All 3 patients had above-average baseline office BP (respectively, 180/96 mmHg, 198/108 mmHg, and 190/100 mmHg, versus 172/98 mmHg). In the

reference group also 3 major adverse events occurred during follow-up (59 days for all patients), corresponding to an event rate of 30.7 events per 1000 patient-year (95% CI, 7.8–84.2). A 70-year-old man experienced an ischemic stroke, a 53-year-old woman experienced a cardiac event requiring coronary bypass surgery, and a 51-year-old man required percutaneous coronary intervention for a cardiac event.

### Tolerability of Medication Withdrawal in ACH

Figure 2 depicts the occurrence of the most common complaints and the need for treatment during the ACH program. The majority of patients completed the ACH program and medication withdrawal without any side effects ( $n=373$ ; 62%) or with mild discomfort (eg, slight headache or tiredness) that did not require escape medication ( $n=149$ ; 24%). Eighty-two patients (14%) reported complaints that led to the prescription of escape medication.

Twenty-six ACH patients (4%) visited the emergency department during or after medication withdrawal. In 23 cases of them, no adverse event could be demonstrated and the ACH could continue without any further obstacles. Two patients experienced complaints that were attributed to the discontinuation of medication for the ACH program. One patient was admitted for severe hypertension (199/133 mmHg) while not taking the prescribed escape medication (diltiazem). He was treated with escape medication (diltiazem plus doxazosin) and discharged the following day. Another patient developed atrial fibrillation during an episode of fever because of laryngitis while he was tapering his  $\beta$ -blocker, for which the ACH was postponed. Finally, 1 patient experienced an adverse event not directly related to the withdrawal of medication; she experienced dizziness possibly related to a hypokalemia of 2.7 mmol/L (reference value, 3.8–5.0) and dislocated her shoulder in a fall. The ACH analysis later demonstrated primary hyperaldosteronism based on an adrenal adenoma causing the hypokalemia.

### Discussion

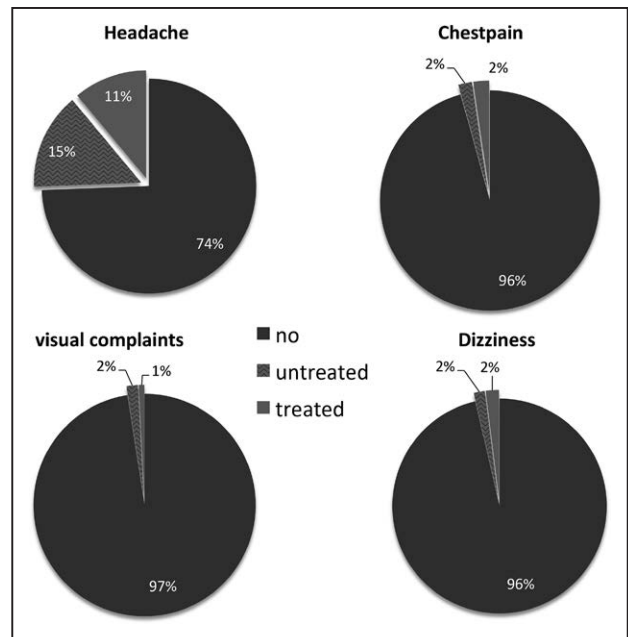
We reported our 6-year experience with temporary discontinuation of AHDs in the context of the diagnostic work-up of patients with difficult-to-control hypertension. When performed in a highly structured program with careful patient selection and protocol for monitoring patient safety, short-term withdrawal of antihypertensive medication does not seem to increase the acute risk of major vascular events. In addition, temporary discontinuation of medication was well tolerated by the vast majority of patients, as 86% of patients experienced no complaints or only experienced mild discomfort that required no intervention. Our findings may have important clinical implications for the diagnostic evaluation of difficult-to-control hypertension. As mentioned in the first paragraph, temporary withdrawal of antihypertensive medication can improve the accuracy of diagnostic tests for secondary hypertension. However, temporary discontinuation of antihypertensive medication is not without controversy in this population with difficult-to-control hypertension and subsequent high cardiovascular risk. Physicians may be reluctant to interrupt treatment in this population, fearing major cardiovascular complications with potential irreversible damage.

**Table 1. Patient Characteristics**

| Patient Characteristic               | Study Cohort (n=604) | Reference Cohort (n=604) |
|--------------------------------------|----------------------|--------------------------|
| Age, y                               | 54±13                | 50±15                    |
| Sex, male                            | 292 (48%)            | 290 (48%)                |
| Office SBP (treated), mm Hg          | 172±26               | 165±27                   |
| Office DBP (treated), mm Hg          | 98±14                | 94±16                    |
| Office SBP (untreated), mm Hg        | 167±23               | N/A                      |
| Office DBP (untreated), mm Hg        | 98±14                | N/A                      |
| 24-h SBP (untreated), mm Hg          | 153±19               | N/A                      |
| 24-h DBP (untreated), mm Hg          | 93±12                | N/A                      |
| <b>CVD</b>                           |                      |                          |
| Cardiac                              | 68 (11%)             | 30 (5%)                  |
| Cerebral                             | 59 (10%)             | 30 (5%)                  |
| AAA                                  | 3 (<1%)              | 7 (1%)                   |
| PAD                                  | 17 (3%)              | 19 (3%)                  |
| BMI, kg/m <sup>2</sup>               | 28±4.9               | 27±5.3                   |
| Total cholesterol, mmol/L            | 5.3±1.1              | 5.6±1.6                  |
| HDL-C, mmol/L                        | 1.3±0.4              | 1.3±0.4                  |
| LDL-C, mmol/L                        | 3.2±1.0              | 3.5±1.3                  |
| Triglycerides                        | 1.6±1.1              | 2.1±4.1                  |
| Diabetes mellitus                    | 71 (12%)             | 168 (27.8%)              |
| eGFR, mL/min per 1.73 m <sup>2</sup> | 82±25                | 82±22                    |
| <b>Smoking</b>                       |                      |                          |
| Current                              | 70 (12%)             | 175 (29%)                |
| Stopped                              | 263 (44%)            | 161 (28%)                |
| Never                                | 261 (44%)            | 268 (44%)                |
| Pack-years                           | 17±17                | 11±17                    |
| 10-y CV risk, %                      | 9.3±8.3              | 9.8±10.9                 |

Patient characteristics of the study population (medication withdrawal) and reference cohort. Reference cohort was matched for SBP, age, sex, and history of CVD. eGFR was calculated using the chronic kidney disease-epidemiology collaboration (CKD-EPI) formula. Untreated BP represents office BP after discontinuation of AHD. AAA indicates abdominal aorta aneurysm; BMI, body mass index; CVD, cardiovascular disease; DBP, diastolic blood pressure; eGFR, estimated glomerular filtration rate; HDL-C, high-density lipoprotein-cholesterol; LDL-C, low-density lipoprotein-cholesterol; PAD, peripheral artery disease; and SBP, systolic blood pressure.

Our results indicate that temporary withdrawal of medication does not increase the acute risk of major adverse cardio- and cerebrovascular events when performed in a well-controlled setting. We demonstrated an equal number of events in the study group, compared with the reference group with a similar cardiovascular risk that did not discontinue medication. The event rate in our cohort was lower than in most reported placebo arms of large randomized pharmacological hypertension trials, and similar or slightly higher than in their treatment study arms (Table 2). However, there are 2 major differences between these trials and our study that need to be taken into account. First, we included TIAs and unstable angina pectoris in our definition of major adverse cardio- and cerebrovascular



**Figure 2.** Complaints during medication withdrawal and need for treatment.

events to have a low threshold for adverse events. These events are generally not included in the end point definition of the abovementioned hypertension trials, resulting in a relative overestimation of events in our study. Second, in our study, medication was discontinued for a limited amount of time only, resulting in wide CIs compared with hypertension trials where patients are assigned to placebo for several months to years.

Studies investigating the short-term effect of antihypertensive medication compared with placebo are scarce. We know of 2 meta-analyses that investigated short-term placebo-controlled trials, one of which assessed (mostly unpublished) data submitted to the Food and Drug Administration. Both demonstrated no differences in event rates between intervention and placebo.<sup>26,27</sup> When defining adverse events as a composite end point similar to ours (death, nonfatal stroke, TIA, nonfatal congestive heart failure, nonfatal myocardial infarction, and angina pectoris), the event rate in the meta-analysis of DeFelice et al<sup>27</sup> was 29.2 per 1000 patient-year for placebo arms compared with 31.2 per 1000 patient-year in our study. These findings further support our conclusion that short-term interruption of treatment does not seem to affect the acute risk of major adverse events and irreversible harm.

Our results may not only benefit the routine clinical care of hypertension but may also be of specific interest to device-based intervention trials. The research involving renal denervation treatment for hypertension has uncovered some important shortcomings and confounders in various trials, most importantly the influence of AHD on BP outcomes. To overcome these issues, several trials have been announced to involve washout of AHD and medication-free end point measurement (such as the Spyral HTN OFF-MED [Simplicity Spyral Multi-Electrode Renal Denervation System in Patients With Uncontrolled Hypertension in the Absence of Antihypertensive Medication],<sup>28</sup> the Vessix REDUCE HTN: REINFORCE [Renal Denervation Using the Vessix Renal

**Table 2. Event Rates in Different Arms of Hypertension Trials**

| Study                         | Age, y | Baseline BP | ΔBP     | Events / 1000 PY | 95% CI    | Intervention           |
|-------------------------------|--------|-------------|---------|------------------|-----------|------------------------|
| SHEP <sup>20</sup> (1991)     | 72±7   | 170/77      | -27/-9  | 18.7             | 16.2–21.4 | Chloortalidon±atenolol |
|                               | 72±7   | 170/77      | -15/-5  | 27.1             | 24.1–30.4 | Placebo                |
| SYST-EUR <sup>21</sup> (1997) | 70±7   | 174/86      | -23/-7  | 23.3             | 19.3–26.9 | Nitrendipine           |
|                               |        | 174/91      | -13/-2  | 33.9             | 28.1–37.5 | Placebo                |
| LIFE <sup>22</sup> (2002)     | 70±7   | 174/98      | -30/-17 | 23.8             | 21.1–25.1 | Losartan               |
|                               |        | 175/98      | -29/-17 | 27.9             | 24.6–29.0 | Atenolol               |
| VALUE <sup>23</sup> (2004)    | 67±8   | 154/87      | -15/-8  | 25.5             | 23.5–27.0 | Valsartan              |
|                               |        | 155/88      | -17/-10 | 24.7             | 23.1–26.5 | Amlodipine             |
| FEVER <sup>24</sup> (2005)    | 62±7   | 154/91      | -17/-8  | 26.4             | 23.9–29.0 | Felodipine             |
|                               |        | 154/91      | -11/-6  | 37.6             | 33.8–39.7 | Placebo                |
| HYVET <sup>25</sup> (2008)    | 84±3   | 173/91      | -15/-19 | 33.7             | 33.5–46.7 | Indapamide±perindopril |
|                               |        | 173/91      | -7/-11  | 50.6             | 48.6–64.4 | Placebo                |
| Present study                 | 54±13  | 172/98      | -6/0    | 31.2             | 6.4–91.2  | Cessation of AHD       |

Table depicts main study characteristics for the present study and recent large hypertension trials that provided event rates for major adverse cardiovascular events. If not provided in the original article, event rates and 95% CIs were calculated using an online epidemiological calculator and may therefore differ slightly from the original when using the actual observed data. Age is measured in years, blood pressure is measured in mm Hg. AHD indicates antihypertensive drugs; BP, blood pressure; CI, confidence interval; FEVER, The Felodipine Event Reduction; HYVET, Hypertension in the Very Elderly Trial; LIFE, Losartan Intervention for Endpoint Reduction; PY, patient-year; SHEP, Systolic Hypertension in the Elderly Program; SYST-EUR, The Systolic Hypertension in Europe; and VALUE, Valsartan Antihypertension Long-Term Use Evaluation.

Denervation System for the Treatment of Hypertension; NCT02392351], and the RADIANCE-HTN [Study of the ReCor Medical Paradise System in Clinical Hypertension; NCT02649426] trials). Our results may guide researchers in the design of their protocol and diminish ethical objections when temporary discontinuation is required for study entry or end point measurement. Yet, our results may not apply to prolonged AHD cessation throughout several months of follow-up or to patients with controlled hypertension if BP increases in response to AHD discontinuation.

When interpreting our results, one should be aware of the limitations to our reference group. The ACH program has been a common clinical practice in our hospital since 2010. All patients referred for the analysis of difficult-to-control hypertension are subjected to the same program, including the withdrawal of antihypertensive medication. Therefore, no control group could be included that underwent the ACH program with continuation of medication. We tried to overcome this by creating a reference group from the SMART study, in which population closely resembles the ACH population. Furthermore, patients were individually matched for BP, age, sex, and cardiovascular history to optimize comparability of both populations. Although this approach is suboptimal compared with a true control group (preferably with a randomized design), the reference group provided the best available opportunity to place our results into perspective.

Interestingly, we observed a small decrease in average systolic BP and a lack of change in diastolic BP after discontinuation of antihypertensive medication, whereas an increase in these pressures might have been expected.

## Perspectives

Our results indicate that the temporary (up to 6 weeks) discontinuation of antihypertensive medication for the diagnostic evaluation of hypertension does not increase the acute risk of cardiovascular events, provided it is performed in a well-controlled setting in specialized hospitals with appropriate protocols for monitoring safety. Our institutionally devised protocol with extensive safety monitoring does not reflect the conditions of routine medical care, and similar protocols should only be applied in dedicated healthcare facilities with expert knowledge on the management of patients with difficult-to-control hypertension. Special attention should be given to careful patient selection, as patients who carry increased risk (eg, those with high baseline BP levels and a history of cardiovascular disease) may require continuation of medication or preventive escape medication. When performed with proper regard for patient selection and safety, diagnostic screening programs including a strategy for safe discontinuation of medication will likely increase the diagnosis of secondary causes of hypertension and reduce bias in hypertension research.

## Disclosures

None.

## References

- Collins R, Peto R, MacMahon S, Hebert P, Fiebach NH, Eberlein KA, Godwin J, Qizilbash N, Taylor JO, Hennekens CH. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2. Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet*. 1990;335:827–838.
- Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, Schellenbaum G, Pahor M, Alderman MH, Weiss NS. Health outcomes associated with various antihypertensive

- therapies used as first-line agents: a network meta-analysis. *JAMA*. 2003;289:2534–2544. doi: 10.1001/jama.289.19.2534.
3. Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, et al; PURE (Prospective Urban Rural Epidemiology) Study investigators. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA*. 2013;310:959–968. doi: 10.1001/jama.2013.184182.
  4. Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, White A, Cushman WC, White W, Sica D, Ferdinand K, Giles TD, Falkner B, Carey RM. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Hypertension*. 2008;51:1403–1419. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.189141.
  5. Bauer JH, Sunderarajan S, Reams G. Effects of calcium entry blockers on renin-angiotensin-aldosterone system, renal function and hemodynamics, salt and water excretion and body fluid composition. *Am J Cardiol*. 1985;56:62H–67H.
  6. Colantonio D, Casale R, Desiati P, Giandomenico G, Bucci V, Pasqualetti P. Short-term effects of atenolol and nifedipine on atrial natriuretic peptide, plasma renin activity, and plasma aldosterone in patients with essential hypertension. *J Clin Pharmacol*. 1991;31:238–242.
  7. Bauer JH, Reams GP, Wu Z, Lau-Sieckman A. Effects of losartan on the renin-angiotensin-aldosterone axis in essential hypertension. *J Hum Hypertens*. 1995;9:237–243.
  8. Stowasser M, Ahmed AH, Pimenta E, Taylor PJ, Gordon RD. Factors affecting the aldosterone/renin ratio. *Horm Metab Res*. 2012;44:170–176. doi: 10.1055/s-0031-1295460.
  9. Fogari R, Preti P, Zoppi A, Rinaldi A, Fogari E, Mugellini A. Prevalence of primary aldosteronism among unselected hypertensive patients: a prospective study based on the use of an aldosterone/renin ratio above 25 as a screening test. *Hypertens Res*. 2007;30:111–117. doi: 10.1291/hypres.30.111.
  10. Douma S, Petidis K, Doumas M, Papaefthimiou P, Triantafyllou A, Kartali N, Papadopoulos N, Vogiatzis K, Zamboulis C. Prevalence of primary hyperaldosteronism in resistant hypertension: a retrospective observational study. *Lancet*. 2008;371:1921–1926. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60834-X.
  11. Verloop WL, Vink EE, Voskuil M, Vonken EJ, Rookmaaker MB, Bots ML, Doevendans PA, Blankestijn PJ, Spiering W. Eligibility for percutaneous renal denervation: the importance of a systematic screening. *J Hypertens*. 2013;31:1662–1668. doi: 10.1097/HJH.0b013e328362152e.
  12. Stowasser M, Gordon RD, Gunasekera TG, Cowley DC, Ward G, Archibald C, Smithers BM. High rate of detection of primary aldosteronism, including surgically treatable forms, after ‘non-selective’ screening of hypertensive patients. *J Hypertens*. 2003;21:2149–2157. doi: 10.1097/01.hjh.0000098141.70956.53.
  13. Stowasser M, Taylor PJ, Pimenta E, Ahmed AH, Gordon RD. Laboratory investigation of primary aldosteronism. *Clin Biochem Rev*. 2010;31:39–56.
  14. Houston MC. Abrupt cessation of treatment in hypertension: consideration of clinical features, mechanisms, prevention and management of the discontinuation syndrome. *Am Heart J*. 1981;102(3 pt 1):415–430.
  15. Simons PC, Algra A, van de Laak MF, Grobbee DE, van der Graaf Y. Second manifestations of ARterial disease (SMART) study: rationale and design. *Eur J Epidemiol*. 1999;15:773–781.
  16. Dorresteijn JA, Visseren FL, Wassink AM, Gondrie MJ, Steyerberg EW, Ridker PM, Cook NR, van der Graaf Y; SMART Study Group. Development and validation of a prediction rule for recurrent vascular events based on a cohort study of patients with arterial disease: the SMART risk score. *Heart*. 2013;99:866–872. doi: 10.1136/heartjnl-2013-303640.
  17. Kaasenbrood L, Boekholdt SM, van der Graaf Y, Ray KK, Peters RJ, Kastelein JJ, Amareno P, LaRosa JC, Cramer MJ, Westerink J, Kappelle LJ, de Borst GJ, Visseren FL. Distribution of Estimated 10-Year Risk of Recurrent Vascular Events and Residual Risk in a Secondary Prevention Population. *Circulation*. 2016;134:1419–1429. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021314.
  18. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. *Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2015*. 18th ed. 2014. [http://www.whocc.no/ddd/definition\\_and\\_general\\_considera/](http://www.whocc.no/ddd/definition_and_general_considera/). Accessed September 12, 2016.
  19. D’Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, Kannel WB. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008;117:743–753. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.699579.
  20. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA*. 1991;265:3255–3264.
  21. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet*. 1997;350:757–764.
  22. Dahlof B, Devereux BR, Kjeldsen SE. Cardiovascular morbidity and mortality in the losartan intervention for end point reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *ACC Curr J Rev*. 2002;11:26.
  23. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, Hua T, Laragh J, McInnes GT, Mitchell L, Plat F, Schork A, Smith B, Zanchetti A; VALUE Trial Group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet*. 2004;363:2022–2031. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16451-9.
  24. Liu L, Zhang Y, Liu G, Li W, Zhang X, Zanchetti A; FEVER Study Group. The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized long-term placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients. *J Hypertens*. 2005;23:2157–2172.
  25. Peters R, Beckett N, Forette F, Tuomilehto J, Clarke R, Ritchie C, Waldman A, Walton I, Poulter R, Ma S, Comsa M, Burch L, Fletcher A, Bulpitt C; HYVET Investigators. Incident dementia and blood pressure lowering in the Hypertension in the Very Elderly Trial cognitive function assessment (HYVET-COG): a double-blind, placebo controlled trial. *Lancet Neurol*. 2008;7:683–689. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70143-1.
  26. Al-Khatib SM, Califf RM, Hasselblad V, Alexander JH, McCrory DC, Sugarman J. Medicine. Placebo-controls in short-term clinical trials of hypertension. *Science*. 2001;292:2013–2015. doi: 10.1126/science.1057783.
  27. DeFelice A, Willard J, Lawrence J, Hung J, Gordon MA, Karkowsky A, Targum S, Throckmorton DC, Girtan J, Stertz B, Glasser SP, Lipicky RJ. The risks associated with short-term placebo-controlled antihypertensive clinical trials: a descriptive meta-analysis. *J Hum Hypertens*. 2008;22:659–668. doi: 10.1038/jhh.2008.51.
  28. Kandzari DE, Kario K, Mahfoud F, Cohen SA, Pilcher G, Pocock S, Townsend R, Weber MA, Böhm M. The SPYRAL HTN Global Clinical Trial Program: Rationale and design for studies of renal denervation in the absence (SPYRAL HTN OFF-MED) and presence (SPYRAL HTN ON-MED) of antihypertensive medications. *Am Heart J*. 2016;171:82–91. doi: 10.1016/j.ahj.2015.08.021.

## Novelty and Significance

### What Is New?

- We demonstrated that temporary discontinuation of antihypertensive medication for diagnostic purposes in a well-controlled setting does not increase the risk of adverse cardio- and cerebrovascular disease in a population of patients with difficult-to-control hypertension, compared with patients at the same hospital in whom medication was not discontinued.

### What Is Relevant?

- Concomitant use of antihypertensive medication interferes with biochemical tests and changes in antihypertensive medication impede reliable blood pressure measurements in hypertension research. Temporary

discontinuation of antihypertensive medication may increase the accuracy of diagnostic tests for secondary hypertension and may increase the reliability of blood pressure end points in trials investigating device-based treatment for hypertension.

### Summary

Discontinuation of antihypertensive medication for the diagnostic evaluation of hypertension does not increase the acute risk of cardiovascular events, when performed in a well-controlled setting in specialized hospitals with appropriate protocols for monitoring safety.

## Safety of Temporary Discontinuation of Antihypertensive Medication in Patients With Difficult-to-Control Hypertension

Martine M.A. Beeftink, Nicolette G.C. van der Sande, Michiel L. Bots, Pieter A. Doevendans, Peter J. Blankestijn, Frank L.J. Visseren, Michiel Voskuil and Wilko Spiering

*Hypertension*. 2017;69:927-932; originally published online April 3, 2017;  
doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08793

*Hypertension* is published by the American Heart Association, 7272 Greenville Avenue, Dallas, TX 75231  
Copyright © 2017 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/69/5/927>

Data Supplement (unedited) at:

<http://hyper.ahajournals.org/content/suppl/2017/12/05/HYPERTENSIONAHA.116.08793.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/>

## Seguridad de la discontinuación temporal de medicación antihipertensiva en pacientes con hipertensión de difícil control

Martine M.A. Breeftink, Nicolette G.C. van der Sande, Michiel L. Bots, Pieter A. Doevendans, Peter J. Blankestijn, Frank L.J. Visseren, Michiel Voskuil, Wilko Spiering

**Resumen:** El control satisfactorio de la presión arterial se basa en la identificación de las causas secundarias y los factores que contribuyen a la hipertensión. Dado que la medicación antihipertensiva puede interferir en las investigaciones diagnósticas, se aconseja su discontinuación temporal. Sin embargo, existe cierta inquietud en cuanto a la seguridad de la discontinuación temporal de la medicación antihipertensiva en pacientes con hipertensión de difícil control. Evaluamos la ocurrencia de eventos adversos cardiovasculares y cerebrovasculares potencialmente atribuibles a la discontinuación temporal de la medicación antihipertensiva entre febrero de 2010 y marzo de 2016 (n = 604) en nuestro programa diagnóstico *Analysis of Complicated Hypertension*. Un grupo de referencia (n = 604) fue extraído de la cohorte del estudio SMART (*Second Manifestations of Arterial Disease*) (que comprende una cohorte similar en nuestro hospital en la que no se interrumpió la medicación) y emparejado individualmente por presión arterial, edad, sexo y antecedentes de enfermedad cardiovascular. La discontinuación de la medicación fue bien tolerada; el 62% no informó síntomas; el 24% tuvo un leve malestar que podría dejarse sin tratar, y el 14% experimentó síntomas que requirieron que se recetara medicación antihipertensiva de alivio. Se observaron tres eventos adversos mayores en el grupo del programa *Analysis of Complicated Hypertension* entre la discontinuación de la medicación y 30 días después de reiniciar la medicación (tasa de eventos = 31,2 eventos cada 1000 pacientes-año). En la cohorte de referencia, se observaron 5 eventos cardiovasculares durante un período de seguimiento similar (tasa de eventos = 51,2 eventos cada 1000 pacientes-año). En conclusión, la discontinuación de la medicación antihipertensiva para la evaluación diagnóstica de la hipertensión no aumenta el riesgo agudo de eventos cardiovasculares cuando se realiza en un entorno bien controlado en hospitales especializados con los protocolos adecuados para monitorear la seguridad. (*Hypertension*. 2017;69:927-932. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08793).

**Palabras clave:** antihipertensivos ■ presión arterial ■ enfermedades cardiovasculares ■ hipertensión ■ accidente cerebrovascular

El aumento del riesgo de accidente cerebrovascular, arteriopatía coronaria y mortalidad vascular relacionado con hipertensión puede reducirse significativamente mediante el control a largo plazo de la presión arterial (PA).<sup>1,2</sup> Aun así, las tasas de control de la hipertensión continúan siendo decepcionantemente bajas.<sup>3</sup> Los pacientes con hipertensión de difícil control forman un subgrupo especial de pacientes con PA no controlada, dado que las causas secundarias son más prevalentes en esta población.<sup>4</sup> Estos pacientes pueden beneficiarse especialmente a partir de un examen diagnóstico exhaustivo para la identificación de posibles causas secundarias, incumplimiento terapéutico y factores de contribución.

El uso concomitante de antihipertensivos (AH) impide establecer las causas secundarias de la hipertensión ya que pueden interferir en las pruebas diagnósticas (bioquímicas). En particular, el eje del sistema renina-angiotensina-aldosterona es influenciado por diversos AH, entre ellos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, bloqueantes de

receptores de angiotensina, antagonistas de la aldosterona y  $\beta$ -bloqueantes.<sup>5-8</sup> Por ejemplo, la prevalencia de hiperaldoosteronismo primario varía de 6% en una población hipertensa no seleccionada a 11% en hipertensión resistente, y aumenta al 18% cuando la medicación que interfería se interrumpe antes de las investigaciones.<sup>9-12</sup> Por lo tanto, se aconseja discontinuar temporalmente la medicación antihipertensiva antes de las investigaciones diagnósticas.<sup>13</sup> Aun así, todavía no existe evidencia científica que indique que la discontinuación temporal de AH sea segura en esta población de alto riesgo. En la mayoría de los pacientes, la discontinuación de AH dará como resultado que la PA vuelva de manera asintomática a los niveles anteriores al tratamiento únicamente. Una pequeña minoría puede experimentar un síndrome conocido como síndrome de abstinencia o síndrome de discontinuación. Este síndrome se caracteriza por la rápida reaparición o sobreestimulación de la PA con signos y síntomas de exceso de actividad simpática y se asocia con un aumento del riesgo agudo de

Recibido el 24 de noviembre de 2016; primera decisión el 06 de diciembre de 2016; revisión aceptada el 01 de marzo de 2017.

Del Department of Cardiology (M.M.A.B., P.A.D., M.V.), Department of Vascular Medicine (N.G.C.v.d.S., F.L.J.V, W.S.), Julius Center for Health Sciences and Primary Care (M.L.B.), Department of Nephrology and Hypertension (N.G.C.v.d.S., P.J.B.), University Medical Center Utrecht, Países Bajos.

Dirigir la correspondencia a: W. Spiering, University Medical Center Utrecht, Department of Vascular Medicine, Heidelberglaan 100, 3584 CX Utrecht, The Netherlands. Correo electrónico: w.spiering@umcutrecht.nl

© 2017 American Heart Association, Inc.

Se puede consultar *Hypertension* en <http://hyper.ahajournals.org>

DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08793



eventos cardiovasculares y cerebrovasculares.<sup>14</sup> El alcance de este riesgo durante la discontinuación temporal de AH en una población de alto riesgo aún no ha sido bien investigado. Por lo tanto, nos centramos en evaluar la seguridad de la discontinuación temporal de la medicación antihipertensiva como parte de un protocolo de diagnóstico altamente estandarizado en pacientes con hipertensión de difícil control.

## Métodos

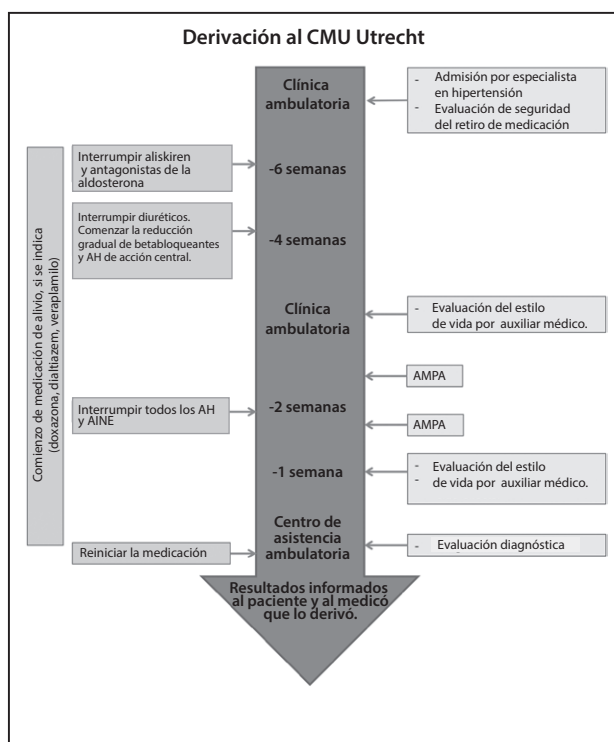
Este estudio analizó los datos de registro electrónico de pacientes sometidos al programa *Analysis of Complicated Hypertension* (ACH) en el University Medical Center Utrecht en Utrecht, Países Bajos. Se extrajo un grupo de referencia de la cohorte del estudio SMART (*Second Manifestations of Arterial Disease*).<sup>15,16</sup> Todos los datos fueron anónimos a los fines de investigación, de acuerdo con la Ley Holandesa de Investigaciones Médicas en Sujetos Humanos (*Dutch Medical Research involving Human Subjects Act*) y la Ley Holandesa de Protección de Datos Personales (*Dutch Personal Data Protection Act*). El estudio fue aprobado por el comité de ética del University Medical Center Utrecht y llevado a cabo de conformidad con las guías de Buena Práctica Clínica. El comité de ética eximió de la necesidad de consentimiento informado por escrito.

## Población de pacientes

La población de pacientes consistió en todos los pacientes que fueron derivados por hipertensión de difícil control y que ingresaron en el programa ACH entre febrero de 2010 y marzo de 2016. ACH es un programa diagnóstico altamente estandarizado diseñado para identificar causas secundarias de hipertensión, factores que contribuyen a la hipertensión y evaluar el perfil de riesgo cardiovascular general en pacientes con hipertensión de difícil control (es decir, hipertensión persistente a pesar del tratamiento óptimo de acuerdo con las pautas vigentes y la presencia de daño en órganos blanco o complicaciones vasculares). En la Figura 1 se ofrece una vista esquemática. Los pacientes que no estaban tomando ningún AH al momento de la derivación y los pacientes que continuaron con la medicación durante el programa de detección se excluyeron del análisis.

## Discontinuación de la medicación antihipertensiva

En la clínica ambulatoria, un especialista en hipertensión evaluó si se consideraba seguro discontinuar la medicación. Los eventos cardiovasculares (es decir, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o accidente isquémico transitorio [AIT]) dentro de los 6 meses anteriores al programa ACH fueron una contraindicación absoluta para la discontinuación de AH. Las contraindicaciones relativas incluyeron otras comorbilidades cardiovasculares (p. ej., arteriopatía coronaria estable) o hipertensión severa (definida como PA tratada >180/110 mmHg o antecedentes de urgencia hipertensiva que requirió internación). La medicación antihipertensiva se interrumpió por etapas de acuerdo con el protocolo (Figura 1). Los  $\beta$ -bloqueantes y los AH de acción central se redujeron gradualmente en 2 semanas para evitar el síndrome de



**Figura 1.** Visión general del examen diagnóstico de hipertensión de difícil control. Visión general del examen diagnóstico con retiro temporal de medicación en pacientes con hipertensión de difícil control. La flecha azul representa la línea de tiempo del programa diagnóstico. El cronograma para el retiro de la medicación antihipertensiva se muestra a la izquierda de la flecha, las citas y las evaluaciones durante el programa se muestran a la derecha. AH indica antihipertensivos; AINE, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos; AMPA, automonitoreo de la presión arterial; y CMU, centro médico universitario.

abstinencia de medicación. Durante el período de detección, dosis de diltiazem, doxazosina o verapamilo establecidas en el protocolo estuvieron disponibles como medicación de alivio, dado que no interfieren con la evaluación bioquímica de la relación aldosterona-renina. La medicación de alivio podía recetarse al inicio del programa diagnóstico de detección (preventiva, p. ej., en caso de una contraindicación relativa) o en cualquier momento durante el programa, si el especialista en hipertensión tratante o el especialista de turno (si el primero no estaba disponible) lo consideraba necesario. Las indicaciones para comenzar con la medicación de alivio durante el programa incluyeron el hecho de haberse producido un aumento peligroso de la PA (por lo general >180/110 mmHg) o si el paciente experimentaba ansiedad o síntomas graves.

## Monitoreo de seguridad durante el retiro de la medicación

Todos los pacientes recibieron un cronograma de retiro personalizado e instrucciones para ponerse en contacto con el hospital las 24 horas, los 7 días de la semana si la PA aumentaba a >180 mmHg (sistólica) o a >110 mmHg (diastólica) en el monitoreo domiciliario de la PA, si ocurrían síntomas de alarma o si el paciente se sentía inseguro o tenía alguna pregunta. La PA se monitoreó durante el retiro de la medicación

mediante mediciones domiciliarias de la PA, las que fueron cargadas a un sitio de internet seguro y estuvieron visibles para el personal correspondiente en el hospital. Una semana después de la interrupción del último AH, los pacientes recibieron una llamada telefónica guionada de un auxiliar médico para identificar posibles efectos secundarios y potenciales complicaciones. Durante la llamada telefónica, se evaluaron los niveles de la medición domiciliar de la PA y se preguntó específicamente a los pacientes respecto de síntomas de cefalea, mareos, síntomas de la vista y dolor de pecho.

### Grupo de referencia

Utilizamos la cohorte de SMART para armar un grupo de referencia para comparar la ocurrencia de eventos adversos con una población similar que no discontinuó la medicación. El estudio SMART es un estudio prospectivo de cohortes, unicéntrico, en curso, de pacientes recientemente derivados al hospital con vasculopatía aterosclerótica clínicamente manifiesta o factores de riesgo notables de aterosclerosis.<sup>15,17</sup> Los pacientes que se incluyeron tanto en la cohorte de ACH como en la de SMART fueron filtrados de la cohorte de SMART antes de que cada paciente de ACH se emparejara 1 a 1 por PAS y riesgo de eventos cardiovasculares a 10 años con un sujeto de SMART, con diferencias máximas toleradas de 15 mmHg o 3%, respectivamente.

### Criterios de valoración

El criterio de valoración primario se definió como la ocurrencia de eventos adversos cardiovasculares y cerebrovasculares mayores entre el comienzo del retiro de la medicación y 30 días después su reinicio. Los eventos adversos cardiovasculares y cerebrovasculares mayores se definieron como (1) muerte cardiovascular, (2) síndrome coronario agudo no mortal, (3) insuficiencia cardíaca aguda o (4) accidente cerebrovascular no mortal (incluidos hemorragia subaracnoidea y AIT). Debido a que al grupo de referencia no se le había retirado la medicación, se utilizó un período de tiempo sustituto de 59 días (media de seguimiento en el grupo de ACH) después de la inclusión. Los criterios de valoración definidos en SMART fueron similares a los criterios de valoración para ACH, pero no incluyeron AIT.

Como criterio de valoración secundario para el grupo de ACH, evaluamos la ocurrencia de síntomas relacionados con la PA y visitas al servicio de urgencias durante el retiro de la medicación.

### Análisis de los datos

Los resultados se presentan como media  $\pm$  DE, mediana (amplitud intercuartílica) o como una cantidad absoluta con porcentajes, a menos que se especifique lo contrario. Las dosis de AH se convirtieron en dosis diarias definidas utilizando factores de conversión proporcionados por el Centro Colaborador de la Organización Mundial de la Salud para la Metodología Estadística de Medicamentos.<sup>18</sup> El riesgo de enfermedad cardiovascular a 10 años se calculó para cada individuo utilizando la puntuación de Framingham<sup>19</sup> para individuos sin

enfermedad cardiovascular previa y la puntuación de riesgos de SMART<sup>16</sup> para pacientes con antecedentes de eventos cardiovasculares. Las diferencias entre grupos para las variables continuas se analizaron utilizando la prueba de la *t* o de prueba de la *U* de Mann-Whitney para muestras independientes, según correspondiera. Para las variables categóricas se utilizó la prueba de la  $\chi^2$ . Se utilizaron tablas de mortalidad para analizar la supervivencia sin eventos y se expresaron como tasa de eventos cada 1000 pacientes-año. Los resultados se consideraron estadísticamente significativos si el intervalo de confianza (IC) del 95% no incluía 0 o si el valor de *P* bilateral no superaba 0,05. Todos los análisis se realizaron con el software estadístico SPSS versión 22 (IBM SPSS Data Collection, Chicago, IL).

### Resultados

Entre 2010 y 2016, 692 pacientes ingresaron al programa ACH. Ochenta y ocho pacientes fueron excluidos del análisis; de esos, 72 pacientes no estaban tomando ningún AH al momento de la derivación, 2 pacientes continuaron con toda la medicación durante el programa ACH, para 11 pacientes el programa fue suspendido antes del retiro de la medicación, y 3 pacientes decidieron no participar en el programa diagnóstico de detección. Los 604 pacientes restantes fueron incluidos en el presente análisis y pudieron emparejarse individualmente con un sujeto de referencia. En la Tabla 1 se muestran las características de los pacientes de ambos grupos. En el grupo de ACH, 457 pacientes (76%) discontinuaron por completo toda la medicación durante todo el programa diagnóstico de detección, mientras que a 147 pacientes (24%) se les recetó medicación de alivio. La medicación de alivio se recetó como una intervención para (síntomas de) PA alta en 82 pacientes (véase también a continuación), como prevención para contraindicaciones relativas en 64 pacientes, y en 1 paciente que continuó accidentalmente con un AH durante el programa.

### Eventos adversos cardiovasculares y cerebrovasculares mayores

En el grupo de ACH, ocurrieron 3 eventos adversos mayores durante un seguimiento medio de 59 días (con variaciones de 42 a 72 días), lo que corresponde a una tasa de eventos de 31,2 eventos cada 1000 pacientes-año (IC del 95%, 6,4-91,2). En síntesis, una mujer de 68 años con antecedentes de síntomas cardíacos experimentó un infarto leve de miocardio sin elevación del segmento ST 3 días después de completar el retiro de la medicación. Fue tratada con intervención coronaria percutánea por etapas por enfermedad en tres vasos. Un hombre de 66 años con antecedentes de fibrilación auricular e infarto de miocardio sin elevación del segmento ST fue diagnosticado con AIT en la circulación posterior 2 días después de reiniciar la medicación. Por último, un hombre de 63 años con antecedentes de arteriopatía periférica y coronaria fue diagnosticado con síndrome de disfunción sinusal y angina de pecho inestable transitoria durante la fibrilación auricular 28 días después de reiniciar la medicación, para lo cual recibió una intervención coronaria percutánea programada. Los 3 pacientes tuvieron PA inicial en consultorio superior al

Tabla 1. Características de los pacientes

| Características de los pacientes      | Cohorte de estudio (n = 604) | Cohorte de referencia (n = 604) |
|---------------------------------------|------------------------------|---------------------------------|
| Edad, años                            | 54 ± 13                      | 50 ± 15                         |
| Sexo, masculino                       | 292 (48%)                    | 290 (48%)                       |
| PAS en consultorio (tratada), mmHg    | 172 ± 26                     | 165 ± 27                        |
| PAD en consultorio (tratada), mmHg    | 98 ± 14                      | 94 ± 16                         |
| PAS en consultorio (no tratada), mmHg | 167 ± 23                     | n/c                             |
| PAD en consultorio (no tratada), mmHg | 98 ± 14                      | n/c                             |
| PAS de 24 horas (no tratada), mmHg    | 153 ± 19                     | n/c                             |
| PAD de 24 horas (no tratada), mmHg    | 93 ± 12                      | n/c                             |
| <b>ECV</b>                            |                              |                                 |
| Cardíaca                              | 68 (11%)                     | 30 (5%)                         |
| Cerebral                              | 59 (10%)                     | 30 (5%)                         |
| AAA                                   | 3 (<1%)                      | 7 (1%)                          |
| AP                                    | 17 (3%)                      | 19 (3%)                         |
| IMC, kg/m <sup>2</sup>                | 28 ± 4,9                     | 27 ± 5,3                        |
| Colesterol total, mmol/l              | 5,3 ± 1,1                    | 5,6 ± 1,6                       |
| C-HDL, mmol/l                         | 1,3 ± 0,4                    | 1,3 ± 0,4                       |
| C-LDL, mmol/l                         | 3,2 ± 1,0                    | 3,5 ± 1,3                       |
| Triglicéridos                         | 1,6 ± 1,1                    | 2,1 ± 4,1                       |
| Diabetes mellitus                     | 71 (12%)                     | 168 (27,8%)                     |
| TFGe, ml/min por 1,73m <sup>2</sup>   | 82 ± 25                      | 82 ± 22                         |
| <b>Hábito tabáquico</b>               |                              |                                 |
| Fumador actual                        | 70 (12%)                     | 175 (29%)                       |
| Dejó de fumar                         | 263 (44%)                    | 161 (28%)                       |
| Nunca fumó                            | 261 (44%)                    | 268 (44%)                       |
| Paquetes-año                          | 17 ± 17                      | 11 ± 17                         |
| Riesgo CV a 10 años, %                | 9,3 ± 8,3                    | 9,8 ± 10,9                      |

Características de los pacientes de la población de estudio (retiro de medicación) y cohorte de referencia. La cohorte de referencia fue emparejada por PAS, edad, sexo y antecedentes de ECV. La TFGe se calculó usando la fórmula CKD-EPI (Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration). La PA no tratada representa la PA en consultorio tras la discontinuación de AH. AAA, indica aneurisma de aorta abdominal; IMC, índice de masa corporal; ECV, enfermedad cardiovascular; PAD, presión arterial diastólica; TFGe, tasa de filtración glomerular estimada; HDL-C, colesterol-lipoproteínas de alta densidad; LDL-C, colesterol-lipoproteínas de baja densidad; AP, arteriopatía periférica; y PAS, presión arterial sistólica.

promedio (respectivamente, 180/96 mmHg, 198/108 mmHg y 190/100 mmHg, en comparación con 172/98 mmHg). En el grupo de referencia ocurrieron 3 eventos adversos mayores durante el seguimiento (59 días para todos los pacientes), lo que corresponde a una tasa de eventos de 30,7 eventos cada 1000 pacientes-año (IC del 95%, 7,8-84,2). Un hombre de 70 años sufrió un accidente isquémico, una mujer de 53 años sufrió un evento cardíaco que requirió cirugía de revascularización coronaria, y un hombre de 51 años requirió intervención coronaria percutánea por un evento cardíaco.

### Tolerabilidad del retiro de la medicación en ACH

La Figura 2 muestra la ocurrencia de los síntomas más comunes y la necesidad de tratamiento durante el programa ACH.

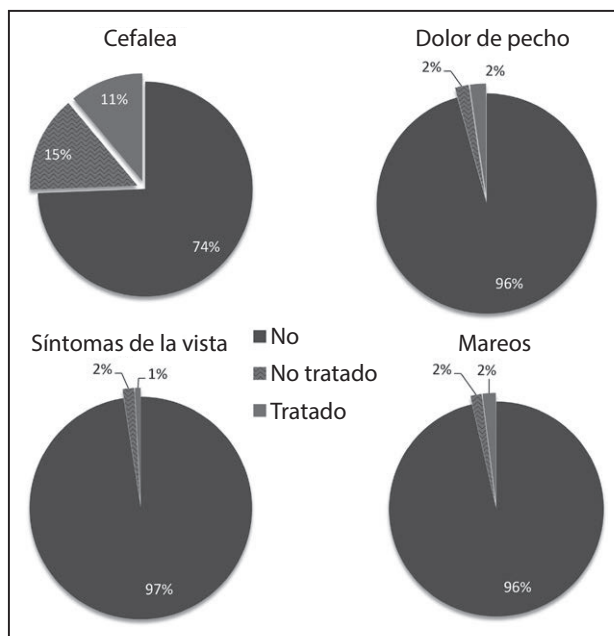


Figura 2. Síntomas durante el retiro de la medicación y necesidad de tratamiento.

La mayoría de los pacientes completaron el programa ACH y el retiro de la medicación sin efectos secundarios (n = 373; 62%) o con leves molestias (p. ej., cefalea leve o cansancio) que no requirieron medicación de alivio (n = 149; 24%). Ochenta y dos pacientes (14%) informaron síntomas que dieron lugar a que se recetara medicación de alivio.

Veintiséis pacientes de ACH (4%) visitaron el servicio de urgencias durante el retiro de la medicación o con posterioridad a este. En 23 de estos casos, no se pudo demostrar ningún evento adverso y se pudo continuar con el programa ACH sin mayores obstáculos. Dos pacientes experimentaron síntomas que se atribuyeron a la discontinuación de la medicación para el programa ACH. Un paciente fue ingresado por hipertensión grave (199/133 mmHg). Fue tratado con medicación de alivio (diltiazem más doxazosina) y dado de alta al día siguiente. Otro paciente desarrolló fibrilación auricular durante un episodio de fiebre debido a laringitis mientras reducía gradualmente su  $\beta$ -bloqueante, razón por la cual el programa ACH fue postergado. Por último, una paciente experimentó un evento adverso no relacionado directamente con el retiro de la medicación; experimentó mareos posiblemente relacionados con una hipopotasemia de 2,7 mmol/l (valor de referencia, 3,8-5,0) y se dislocó el hombro en una caída. El análisis de ACH demostró más tarde hiperaldosteronismo primario basado en un adenoma suprarrenal causado por la hipopotasemia.

### Debate

Informamos nuestra experiencia de 6 años con discontinuación temporal de AH en el contexto del examen diagnóstico de pacientes con hipertensión de difícil control. Cuando se realiza en un programa sumamente estructurado con selección cuidadosa de pacientes y un protocolo para el monitoreo

**Tabla 2. Tasas de eventos en diferentes grupos de estudios sobre hipertensión**

| Estudio                       | Edad, años  | PA inicial | $\Delta$ PA | Eventos / 1000 Pa-Añ | IC del 95% | Intervención                  |
|-------------------------------|-------------|------------|-------------|----------------------|------------|-------------------------------|
| SHEP20 (1991)                 | 72 $\pm$ 7  | 170/77     | -27/-9      | 18,7                 | 16,2-21,4  | Clortalidona $\pm$ atenolol   |
|                               | 72 $\pm$ 7  | 170/77     | -15/-5      | 27,1                 | 24,1-30,4  | Placebo                       |
| SYST-EUR <sup>21</sup> (1997) | 70 $\pm$ 7  | 174/86     | -23/-7      | 23,3                 | 19,3-26,9  | Nitrendipino                  |
|                               |             | 174/91     | -13/-2      | 33,9                 | 28,1-37,5  | Placebo                       |
| LIFE <sup>22</sup> (2002)     | 70 $\pm$ 7  | 174/98     | -30/-17     | 23,8                 | 21,1-25,1  | Losartán                      |
|                               |             | 175/98     | -29/-17     | 27,9                 | 24,6-29,0  | Atenolol                      |
| VALUE <sup>23</sup> (2004)    | 67 $\pm$ 8  | 154/87     | -15/-8      | 25,5                 | 23,5-27,0  | Valsartán                     |
|                               |             | 155/88     | -17/-10     | 24,7                 | 23,1-26,5  | Amlodipina                    |
| FEVER <sup>24</sup> (2005)    | 62 $\pm$ 7  | 154/91     | -17/-8      | 26,4                 | 23,9-29,0  | Felodipina                    |
|                               |             | 154/91     | -11/-6      | 37,6                 | 33,8-39,7  | Placebo                       |
| HYVET <sup>25</sup> (2008)    | 84 $\pm$ 3  | 173/91     | -15/-19     | 33,7                 | 33,5-46,7  | Indapamida $\pm$ perindopril  |
|                               |             | 173/91     | -7/-11      | 50,6                 | 48,6-64,4  | Placebo                       |
| Estudio actual                | 54 $\pm$ 13 | 172/98     | -6/-0       | 31,2                 | 6,4-91,2   | Interrupción del programa AHD |

La tabla muestra las características principales del presente estudio y de los estudios recientes sobre hipertensión a gran escala que proporcionaron tasas de eventos para los eventos adversos cardiovasculares mayores. Si no fueron provistos en el artículo original, las tasas de eventos y los IC del 95% se obtuvieron utilizando una calculadora epidemiológica virtual, por lo tanto, los datos pueden diferir levemente de los originales cuando se utilicen los datos observados reales. La edad es medida en años; la presión arterial en mmHg. AH, indica antihipertensivo; PA, presión arterial; IC, intervalo de confianza; EVER, *The Felodipine Event Reduction*; HYVET, *Hypertension in the Very Elderly Trial*; LIFE, *Losartan Intervention for Endpoint Reduction*; Pa-Añ, pacientes-año; SHEP, *Systolic Hypertension in the Elderly Program*; SYST-EUR, *The Systolic Hypertension in Europe*; y VALUE, *Valsartan Antihypertension Long-Term Use Evaluation*.

de la seguridad de los pacientes, el retiro a corto plazo de la medicación antihipertensiva no parece aumentar el riesgo agudo de eventos vasculares mayores. Además, la discontinuación temporal de la medicación fue bien tolerada por la gran mayoría de los pacientes, dado que el 86% de los pacientes no experimentaron síntomas o solo experimentaron molestias leves que no requirieron intervención. Nuestros hallazgos pueden tener implicancias clínicas importantes para la evaluación diagnóstica de la hipertensión de difícil control. Como se mencionó en el primer párrafo, el retiro temporal de la medicación antihipertensiva puede mejorar la exactitud de las pruebas diagnósticas para detectar hipertensión secundaria. Sin embargo, la discontinuación temporal de la medicación antihipertensiva genera controversia en esta población con hipertensión de difícil control, y posterior riesgo cardiovascular alto. Los médicos pueden ser reticentes a interrumpir el tratamiento en esta población por temor a complicaciones cardiovasculares mayores con posible daño irreversible.

Nuestros resultados indican que el retiro temporal de la medicación no aumenta el riesgo agudo de eventos adversos cardiovasculares y cerebrovasculares mayores cuando se realiza en un entorno bien controlado. Demostramos la misma cantidad de eventos en el grupo de estudio, en comparación con el grupo de referencia con un riesgo cardiovascular similar que no llevó a la discontinuación de la medicación. La tasa de eventos en nuestra cohorte fue más baja que en la mayoría informada de los grupos con placebo provenientes de estudios farmacológicos aleatorizados a gran escala sobre hipertensión, y similar o levemente más alta que en los grupos de tratamiento de dichos estudios (Tabla 2). Sin embargo, existen dos diferencias importantes entre estos es-

tudios y el nuestro que deben tenerse en cuenta. En primer lugar, en nuestra definición de eventos adversos cardiovasculares y cerebrovasculares mayores incluimos AIT y angina de pecho inestable para tener un umbral bajo para los eventos adversos. Estos eventos, por lo general, no se incluyen en la definición de los criterios de valoración de los estudios sobre hipertensión antes mencionados, lo que da como resultado una sobreestimación relativa de eventos en nuestro estudio. En segundo lugar, en nuestro estudio, la medicación se discontinuó por una cantidad de tiempo limitada únicamente, lo que da como resultado IC amplios en comparación con los estudios sobre hipertensión en los que a los pacientes se los asigna a placebo durante varios meses, hasta años.

Los estudios que investigan el efecto a corto plazo de la medicación antihipertensiva en comparación con el placebo son escasos. Sabemos de 2 metanálisis que investigaron estudios a corto plazo controlados con placebo, uno de los cuales evaluó datos (en su mayoría no publicados) presentados ante la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos. Ambos demostraron que no había diferencias en las tasas de eventos entre la intervención y el placebo.<sup>26,27</sup> Al definir los eventos adversos como un criterio de valoración compuesto similar al nuestro (muerte, accidente cerebrovascular no mortal, AIT, insuficiencia cardíaca congestiva no mortal, infarto de miocardio no mortal y angina de pecho), la tasa de eventos en el metanálisis de DeFelice et al<sup>27</sup> fue de 29,2 cada 1000 pacientes-año para los grupos de placebo en comparación con 31,2 cada 1000 pacientes-año en nuestro estudio. Estos hallazgos avalan aún más nuestra conclusión de que la interrupción a corto plazo del tratamiento no parece afectar el riesgo agudo de eventos adversos mayores y daño irreversible.

Nuestros resultados no solo pueden beneficiar la atención clínica de rutina de la hipertensión sino también pueden ser de interés específico para estudios de intervención basados en dispositivos. La investigación que involucra el tratamiento de denervación renal para la hipertensión ha descubierto algunas limitaciones y factores de confusión importantes en varios estudios, y lo que es más importante, la influencia de los AH en los resultados de la PA. Para superar estas cuestiones, se hizo saber que varios estudios involucran un período de lavado de AH y medición de criterios de valoración sin medicación (como los estudios *Spyral HTN OFF-MED [Simplicity Spyral Multi-Electrode Renal Denervation System in Patients With Uncontrolled Hypertension in the Absence of Antihypertensive Medication]*,<sup>28</sup> *Vessix REDUCE HTN: REINFORCE [Renal Denervation Using the Vessix Renal Denervation System for the Treatment of Hypertension; NCT02392351]*, y *RADIANCE-HTN [Study of the ReCor Medical Paradise System in Clinical Hypertension; NCT02649426]*). Nuestros resultados pueden orientar a los investigadores en el diseño de su protocolo y reducir las objeciones éticas cuando se requiere discontinuación temporal para el ingreso en el estudio o la medición de criterios de valoración. Aun así, es posible que nuestros resultados no se apliquen a la interrupción prolongada de AH durante varios meses de seguimiento, ni a pacientes con hipertensión controlada si la PA aumenta en respuesta a la discontinuación de AH.

Al interpretar nuestros resultados, se deben tener en cuenta las limitaciones de nuestro grupo de referencia. El programa ACH es una práctica clínica común en nuestro hospital desde 2010. Todos los pacientes derivados para el análisis de la hipertensión de difícil control se someten al mismo programa, lo que incluye el retiro de la medicación antihipertensiva. Por lo tanto, no pudo incluirse ningún grupo de referencia que se sometiera al programa ACH con continuación de la medicación. Intentamos superar esto creando un grupo de referencia del estudio SMART, en el que la población se asemeja mucho a la población de ACH. Asimismo, los pacientes se emparejaron individualmente por PA, edad, sexo y antecedentes cardiovasculares para optimizar la comparabilidad de ambas poblaciones. Si bien este enfoque es subóptimo en comparación con un verdadero grupo de referencia (preferentemente con un diseño aleatorizado), el grupo de referencia ofreció la mejor oportunidad disponible para poner nuestros resultados en perspectiva.

Resulta interesante destacar que hemos observado una pequeña reducción de la PA sistólica promedio y ningún cambio en la PA diastólica después de la discontinuación de la medicación antihipertensiva, mientras que podría haberse previsto un aumento en estas presiones.

### Perspectivas

Nuestros resultados indican que la discontinuación temporal (hasta 6 semanas) de la medicación antihipertensiva para la evaluación diagnóstica de la hipertensión no aumenta el riesgo agudo de eventos cardiovasculares cuando se realiza en un entorno bien controlado en hospitales especializados con los protocolos adecuados para monitorear la seguridad. Nuestro

protocolo de diseño institucional con monitoreo de seguridad exhaustivo no refleja las condiciones de la atención médica de rutina, y solo deberían aplicarse protocolos similares en establecimientos de salud especializados con conocimiento experto sobre el tratamiento de pacientes con hipertensión de difícil control. Se debe prestar especial atención a la selección meticulosa de pacientes, dado que los pacientes que conllevan mayor riesgo (p. ej., los que tienen un nivel elevado de PA inicial y antecedentes de enfermedad cardiovascular) pueden requerir continuar con la medicación o medicación de alivio preventiva. Cuando se realizan con la consideración adecuada para la selección y la seguridad de los pacientes, los programas diagnósticos de detección que incluyen una estrategia para la discontinuación segura de la medicación probablemente aumenten el diagnóstico de las causas secundarias de hipertensión y reduzcan el sesgo en la investigación sobre hipertensión.

### Declaración de conflictos de interés

Ninguna.

### Referencias

- Collins R, Peto R, MacMahon S, Hebert P, Fiebich NH, Eberlein KA, Godwin J, Qizilbash N, Taylor JO, Hennekens CH. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet*. 1990;335:827-838.
- Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, Schellenbaum G, Pahor M, Alderman MH, Weiss NS. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis. *JAMA*. 2003;289:2534-2544. doi: 10.1001/jama.289.19.2534.
- Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, et al; PURE (Prospective Urban Rural Epidemiology) Study investigators. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA*. 2013;310:959-968. doi: 10.1001/jama.2013.184182.
- Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, White A, Cushman WC, White W, Sica D, Ferdinand K, Giles TD, Falkner B, Carey RM. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Hypertension*. 2008;51:1403-1419. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.189141.
- Bauer JH, Sunderrajan S, Reams G. Effects of calcium entry blockers on renin-angiotensin-aldosterone system, renal function and hemodynamics, salt and water excretion and body fluid composition. *Am J Cardiol*. 1985;56:62H-67H.
- Colantonio D, Casale R, Desiati P, Giandomenico G, Bucci V, Pasqualetti P. Short-term effects of atenolol and nifedipine on atrial natriuretic peptide, plasma renin activity, and plasma aldosterone in patients with essential hypertension. *J Clin Pharmacol*. 1991;31:238-242.
- Bauer IH, Reams GP, Wu Z, Lau-Sieckman A. Effects of losartan on the renin-angiotensin-aldosterone axis in essential hypertension. *J Hum Hypertens*. 1995;9:237-243.
- Stowasser M, Ahmed AH, Pimenta E, Taylor PJ, Gordon RD. Factors affecting the aldosterone/renin ratio. *Horm Metab Res*. 2012;44:170-176. doi: 10.1055/s-0031-1295460.
- Fogari R, Preti P, Zoppi A, Rinaldi A, Fogari E, Mugellini A. Prevalence of primary aldosteronism among unselected hypertensive patients: a prospective study based on the use of an aldosterone/renin ratio above 25 as a screening test. *Hypertens Res*. 2007;30:111-117. doi: 10.1291/hyres.30.111.
- Douma S, Petidis K, Doumas M, Papaefthimiou P, Triantafyllou A, Kartali N, Papadopoulos N, Vogiatzis K, Zamboulis C. Prevalence of primary hyperaldosteronism in resistant hypertension: a retrospective observational study. *Lancet*. 2008;371:1921-1926. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60834-X.
- Verloop WL, Vink EE, Voskuil M, Vonken EJ, Rookmaaker MB, Bots ML, Doevendans PA, Blankestijn PJ, Spiering W. Eligibility for percutaneous renal denervation: the importance of a systematic screening. *J Hypertens*. 2013;31:1662-1668. doi: 10.1097/HJH.0b013e328362152e.

12. Stowasser M, Gordon RD, Gunasekera TG, Cowley DC, Ward G, Archibald C, Smithers BM. High rate of detection of primary aldosteronism, including surgically treatable forms, after 'non-selective' screening of hypertensive patients. *J Hypertens*. 2003;21:2149-2157. doi: 10.1097/01.hjh.0000098141.70956.53.
13. Stowasser M, Taylor PJ, Pimenta E, Ahmed AH, Gordon RD. Laboratory investigation of primary aldosteronism. *Clin Biochem Rev*. 2010;31:39-56.
14. Houston MC. Abrupt cessation of treatment in hypertension: consideration of clinical features, mechanisms, prevention and management of the discontinuation syndrome. *Am Heart J*. 1981;102(3 pt 1):415-430.
15. Simons PC, Algra A, van de Laak MF, Grobbee DE, van der Graaf Y. Second manifestations of ARterial disease (SMART) study: rationale and design. *Eur J Epidemiol*. 1999;15:773-781.
16. Dorresteyn JA, Visseren FL, Wassink AM, Gondrie MJ, Steyerberg EW, Ridker PM, Cook NR, van der Graaf Y; SMART Study Group. Development and validation of a prediction rule for recurrent vascular events based on a cohort study of patients with arterial disease: the SMART risk score. *Heart*. 2013;99:866-872. doi: 10.1136/heartjnl-2013-303640.
17. Kaasenbrood L, Boekholdt SM, van der Graaf Y, Ray KK, Peters RJ, Kastelein JJ, Amarencu P, LaRosa JC, Cramer MJ, Westerink J, Kappelle LJ, de Borst GJ, Visseren FL. Distribution of Estimated 10-Year Risk of Recurrent Vascular Events and Residual Risk in a Secondary Prevention Population. *Circulation*. 2016;134:1419-1429. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021314.
18. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2015. 18th ed. 2014. [http://www.whocc.no/ddd/definition\\_and\\_general\\_considerations/](http://www.whocc.no/ddd/definition_and_general_considerations/). Accessed September 12, 2016.
19. D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, Kannel WB. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008;117:743-753. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.699579.
20. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA*. 1991;265:3255-3264.
21. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet*. 1997;350:757-764.
22. Dahlöf B, Devereux BR, Kjeldsen SE. Cardiovascular morbidity and mortality in the losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *ACC Curr J Rev*. 2002;11:26.
23. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, Hua T, Laragh J, McInnes GT, Mitchell L, Plat F, Schork A, Smith B, Zanchetti A; VALUE Trial Group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet*. 2004;363:2022-2031. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16451-9.
24. Liu L, Zhang Y, Liu G, Li W, Zhang X, Zanchetti A; FEVER Study Group. The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized long-term placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients. *J Hypertens*. 2005;23:2157-2172.
25. Peters R, Beckett N, Forette F, Tuomilehto J, Clarke R, Ritchie C, Waldman A, Walton I, Poulter R, Ma S, Comsa M, Burch L, Fletcher A, Bulpitt C; HYVET Investigators. Incident dementia and blood pressure lowering in the Hypertension in the Very Elderly Trial cognitive function assessment (HYVET-COG): a double-blind, placebo controlled trial. *Lancet Neurol*. 2008;7:683-689. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70143-1.
26. Al-Khatib SM, Califf RM, Hasselblad V, Alexander JH, McCrory DC, Sugarman J. Medicine. Placebo-controls in short-term clinical trials of hypertension. *Science*. 2001;292:2013-2015. doi: 10.1126/science.1057783.
27. DeFelice A, Willard J, Lawrence J, Hung J, Gordon MA, Karkowsky A, Targum S, Throckmorton DC, Girtton J, Stertz B, Glasser SP, Lipicky RJ. The risks associated with short-term placebo-controlled antihypertensive clinical trials: a descriptive meta-analysis. *J Hum Hypertens*. 2008;22:659-668. doi: 10.1038/jhh.2008.51.
28. Kandzari DE, Kario K, Mahfoud F, Cohen SA, Pilcher G, Pocock S, Townsend R, Weber MA, Bohm M. The SPYRAL HTN Global Clinical Trial Program: Rationale and design for studies of renal denervation in the absence (SPYRAL HTN OFF-MED) and presence (SPYRAL HTN ON-MED) of antihypertensive medications. *Am Heart J*. 2016;171:82-91. doi: 10.1016/j.ahj.2015.08.021.

## Novedad e importancia

### ¿Qué es nuevo?

- Demostramos que la discontinuación temporal de la medicación antihipertensiva con fines diagnósticos en un entorno bien controlado no aumenta el riesgo de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular adversa en una población de pacientes con hipertensión de difícil control, en comparación con pacientes en el mismo hospital en los que no se discontinuó la medicación.

### ¿Qué es relevante?

- El uso concomitante de medicación antihipertensiva interfiere en las pruebas bioquímicas, y los cambios en la medicación antihipertensiva impiden realizar mediciones confiables de la

presión arterial en las investigaciones sobre hipertensión. La discontinuación temporal de la medicación antihipertensiva puede aumentar la exactitud de las pruebas diagnósticas para detectar hipertensión secundaria como también la confiabilidad de los criterios de valoración de la presión arterial en los estudios que investigan el tratamiento de la hipertensión basado en dispositivos.

### Resumen

La discontinuación de la medicación antihipertensiva para la evaluación diagnóstica de la hipertensión no aumenta el riesgo agudo de eventos cardiovasculares cuando se realiza en un entorno bien controlado en hospitales especializados y con los protocolos adecuados para monitorear la seguridad.