

¿Existen diferencias en eventos vasculares entre la toma de antihipertensivos por la mañana o por la noche?

Mackenzie IS, Rogers A, Poulter NR, Williams B, Brown MJ, Webb DJ, et al. Cardiovascular outcomes in adults with hypertension with evening versus morning dosing of usual antihypertensives in the UK (TIME study): a prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint clinical trial. Lancet. 2022;400:1417-25.

Análisis crítico: Javier Arias Alcalá¹, Cristian Rodelo-Haad^{1,2,4}, Rafael Santamaría^{1,2,3,4}

¹Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

²Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC). Córdoba

³Departamento de Medicina. Universidad de Córdoba. Córdoba

⁴Red de Investigación Cooperativa Orientada a Resultados en Salud de Enfermedad Renal (RICORS2040). Instituto de Salud Carlos III. Madrid

NefroPlus 2023;15(1):35-38

© 2023 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

■ Tipo de diseño y seguimiento

- ☒ Prospective, aleatorizado, abierto y con enmascaramiento del objetivo, se trata de un estudio de superioridad. Descentralizado (no es necesaria la visita presencial en centro de los participantes y las actividades del estudio son realizadas en el domicilio del paciente). Cribado, consentimiento, aleatorización y seguimiento del paciente se realizaron mediante un portal *online* del estudio y por correo electrónico. También se extrajo información sobre eventos de bases de datos del sistema sanitario de Reino Unido. La mediana (rango intercuartílico) de seguimiento fue de 5,2 años (4,9-5,7) y el seguimiento máximo fue de 9,3 años.

■ Asignación

- ☒ Asignación aleatoria, no enmascarada.

■ Enmascaramiento

- ☒ No fue enmascarado ni para el paciente ni para el investigador. Existió enmascaramiento para el analista de la variable objetivo sobre el grupo al cual pertenecían los pacientes.

■ Ámbito

- ☒ El estudio se llevó a cabo en Reino Unido, entre pacientes de todo el territorio nacional.

■ Pacientes

Criterios de inclusión

- Edad superior a 18 años.
- Diagnosticados de hipertensión.
- Uso de antihipertensivos en una única dosis diaria.
- Disponer de correo electrónico.
- Residentes en Reino Unido.

- Estar registrado con un médico general de Reino Unido.

Criterios de exclusión

- Uso de antihipertensivos con más de una dosis diaria.
- Turno de trabajo nocturno.
- Negativa a participar en el estudio.
- Participantes de algún otro ensayo clínico con medicamentos en los 3 meses previos a la inclusión.

Se aleatorizó a 21.104 pacientes: 10.601 asignados a toma matutina, de los cuales terminaron el estudio 9.849, y 10.503 asignados a toma nocturna, de los cuales terminaron el estudio 9.537.

El reclutamiento se realizó mediante varios métodos, predominantemente mediante la revisión de listas de pacientes de Atención Primaria del Servicio Nacional de Salud (NHS, National Health Service) de Reino Unido y escribiendo a posibles participantes adecuados para invitarlos a registrarse en el portal del estudio.

■ Intervenciones

Se asignó a los pacientes mediante algoritmo computacional al grupo de toma de medicación antihipertensiva matutina (6-10 h) o al de toma nocturna (20-00 h). Los pacientes fueron avisados de la hora de toma de medicación mediante correo electrónico. A los pacientes asignados al grupo de toma nocturna que tomaban diuréticos se les indicó que, en caso de nicturia, debían adelantar la toma del fármaco a las 18 h. Si persistía este síntoma, podían tomar el diurético por la mañana. Los pacientes debían contestar un cuestionario *online* pasado 1 mes del inicio del estudio y posteriormente cada 3 meses. Se preguntaba si continuaban tomando la medicación en el horario asignado y si habían presentado algún evento de interés. En caso de no conti-

nuar tomando la medicación se preguntó el motivo. A aquellos que habían referido poseer un tensiómetro se les solicitó comunicar mediciones por la mañana y por la noche tres veces al mes.

No hubo intervención sobre la clase farmacológica utilizada, solo en el horario de administración.

Se ha realizado análisis por intención de tratar.

■ Variables de resultado

Variable principal

Objetivo compuesto de muerte de origen cardiovascular y hospitalización por infarto agudo de miocardio no mortal o ictus no mortal, analizado hasta el primer evento.

Variables secundarias

- Ingreso por infarto agudo de miocardio no mortal.
- Ingreso por ictus no mortal.
- Muerte cardiovascular.
- Muerte por cualquier causa.
- Ingreso o muerte por insuficiencia cardiaca congestiva.
- Adherencia comunicada por el paciente al horario de medicación asignada.

- Efectos adversos especificados de antemano, referidos por los pacientes (caídas, fracturas y otros síntomas).
- Ingreso por glaucoma.

■ Tamaño muestral



Se calculó que 631 pacientes habrían de presentar evento primario para detectar una superioridad del 20% de la administración de dosis nocturnas en comparación con las dosis matutinas entre los grupos aleatorizados, con una potencia del 80%. Inicialmente se planteó la aleatorización de 10.000 pacientes, pero, debido al número limitado de eventos, se amplió la muestra a 20.000.

■ Promoción y conflicto de intereses

El estudio fue financiado por la British Heart Foundation, con apoyo de la Sociedad de Hipertensión británica e irlandesa.

Se incluye declaración de conflictos de interés por los autores. Ninguno de los autores recibe ingresos económicos directos de la industria farmacéutica por la realización de este estudio.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos

Ambos grupos eran similares en cuanto a edad, sexo, diabetes y otros factores de riesgo cardiovascular (tabaquismo o enfermedad renal crónica). En relación con el origen étnico, la mayoría de los individuos fueron de origen blanco, con un porcentaje similar en ambos grupos. El resto de las etnias se distribuyeron también de forma homogénea entre los grupos. No había diferencias en la carga de enfermedad vascular en el momento del inicio del estudio. No hubo diferencias en valores de presión arterial e índice de masa corporal basal.

En cuanto a la medicación antihipertensiva inicial, se detalla en el material suplementario. Se obtuvieron los datos durante la inscripción mediante cuestionario. No hay información disponible de todos los pacientes.

El principal grupo farmacológico que recibían los pacientes era el grupo de los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), empleados por prácticamente la mitad de individuos, tanto en el grupo de toma de medicación nocturna como matutina (el 47,1 frente al 47,3%). El segundo grupo más utilizado fue el de los antagonistas del calcio (37,8 y 38,4% en el grupo de toma nocturna y diurna, respectivamente). Los antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA-II) eran empleados en aproximadamente un cuarto de los pacientes (el 25,5 frente al 23,4%). En torno al 20% de los pacientes tomaban tiazidas o diuréticos similares. Menos prescritos resultaron los betabloqueantes (el 9,6 frente al 9,4%), los alfabloqueantes y otros tratamientos.

Variable principal

No se objetivaron diferencias en la variable principal compuesta (muerte vascular u hospitalización por infarto de miocardio no mortal o accidente cerebrovascular no mortal) entre los grupos de dosificación nocturna y matutina.

Variables secundarias

Tampoco se encontraron diferencias en la mortalidad por cualquier causa entre los grupos de dosificación nocturna y matutina. Además, no hubo diferencia en la hospitalización por infarto de miocardio no mortal, hospitalización por accidente cerebrovascular no mortal, muerte de causa vascular, ni hospitalización o muerte por insuficiencia cardiaca congestiva entre los dos grupos.

Efectos secundarios

No se describen diferencias en efectos adversos.

El efecto adverso más frecuente fue la alteración del sueño, presente en el 42% de los pacientes con toma nocturna frente al 41% en el grupo de toma matutina. El siguiente efecto secundario más usual fue el exceso de visitas al baño durante el día o la noche, que apareció en el 40% de los individuos con toma nocturna frente al 36,4% de los pacientes con toma matutina. Similar fue la incidencia de mialgias (el 38,9 en el grupo de toma nocturna frente al 43,3% en el de toma matutina). Algo más infrecuente fue la aparición de diarrea (el 18,8 frente al 21,6%).

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

La toma nocturna de medicación antihipertensiva no mejoró los resultados cardiovasculares en comparación con la toma matutina. Aunque no fue perjudicial, tampoco proporcionó ningún beneficio adicional. Por tanto, los pacientes pueden elegir tomar su medicación en el momento que les convenga en su vida diaria.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

En el momento actual existe controversia en cuanto al posible beneficio de tomar la medicación antihipertensiva nocturna en comparación con su administración diurna.

En una reciente revisión bibliográfica realizada por la Sociedad Internacional de Hipertensión¹ se realizó una revisión en relación con los resultados publicados sobre las diferencias de efectos cuando la medicación antihipertensiva es administrada por la mañana y por la noche.

Los autores concluyen que, dada la heterogeneidad metodológica de los estudios analizados, la evidencia sobre el efecto de la hora de toma de medicación antihipertensiva sobre el control de presión arterial o morbilidad no es concluyente.

En el presente estudio, tras la aleatorización de más de 20.000 individuos no se observan diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los objetivos planteados por intención de tratar. El carácter pragmático de los criterios de inclusión y el tiempo de seguimiento medio mayor de 5 años son una de las principales fortalezas del estudio.

Sin embargo, la ausencia de enmascaramiento es una limitación importante. Podría haberse mejorado la calidad del estudio mediante la implementación de un enmascaramiento con placebo. Además, parte de la información sobre cumplimiento del tratamiento, eventos y efectos adversos en este estudio fue obtenida a partir de la información aportada por el propio paciente a través de formulario *online*, lo que podría ser objeto de sesgo debido a la subjetividad de la percepción del propio paciente.

Otro dato relevante es la necesidad de correo electrónico o el uso de formularios *online*, que podría suponer un sesgo de selección frente a pacientes con menor acceso o familiaridad con las herramientas digitales. Esto podría suponer que parte de la muestra y de sus resultados no sean un fiel reflejo de la realidad cotidiana.

También resultan llamativos los bajos porcentajes de prevalencia de enfermedad cardiovascular, diabetes y enfermedad renal crónica. De acuerdo con la American Heart Association, la prevalencia de la enfermedad cardiovascular (incluidos la enfermedad coronaria, la insuficiencia cardíaca, el ictus o la hipertensión arterial) alcanzaría hasta el 48% en individuos mayores de 20 años, en EE. UU.². Asimismo, según el estudio ENRICA³, la prevalencia de enfermedad renal crónica en población en España se estima en torno al 15,1%. Estas diferencias podrían reflejar la inclusión de una población no totalmente comparable a poblaciones no británicas y, por tanto, los resultados podrían no ser extrapolables al resto de las poblaciones. La inclusión voluntaria en el estudio podría condicionar un sesgo de selección, uniéndose pacientes con mayor preocupación por su salud, con menor carga de enfermedad y mayor adherencia al tratamiento.

Por todo ello, aunque el diseño es prospectivo, aleatorizado, abierto, con enmascaramiento del objetivo, el hecho de que la información recogida en el estudio sea aportada por el propio paciente a través de un formulario *online* puede introducir sesgos tanto de información como de selección de los pacientes, por lo que los resultados deberían ser exportados a población general con cautela.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Este estudio muestra que no hubo diferencias en eventos cardiovasculares entre pacientes hipertensos con toma matutina o toma nocturna de medicación antihipertensiva. Sin embargo, dadas sus limitaciones, los resultados deberían ser interpretados con cautela en la toma de decisiones.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Nefrología clínica

Tema: Hipertensión arterial

Tipo de artículo: Tratamiento

Palabras clave: Antihipertensivos. Información facilitada por el paciente. Cronoterapia. Enfermedad cardiovascular. Ensayo clínico aleatorizado. Hipertensión arterial. Monodosis

NIVEL DE EVIDENCIA: 2

GRADO DE RECOMENDACIÓN: B

(Levels of Evidence CEBM. Universidad de Oxford: http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp.)

Conflictos de intereses

Los Dres. Javier Arias Alcalá, Cristian Rodelo-Haad y Rafael Santamaría declaran que no tienen conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Stergiou G, Brunström M, MacDonald T, Kyriakoulis KG, Bursztyn M, Khan N, et al. Bedtime dosing of antihypertensive medications: systematic review and consensus statement: International Society of Hypertension position paper endorsed by World Hypertension League and European Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2022;40:1847-58.
2. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al.; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation.* 2019;139:e56-e528.
3. Gorostidi M, Sánchez-Martínez M, Ruilope LM, Graciani A, De la Cruz JJ, Santamaría R, et al. Prevalencia de enfermedad renal crónica en España: impacto de la acumulación de factores de riesgo cardiovascular. *Nefrología.* 2018;38:606-15.