



CONGRESO EUROPEO DE CARDIOLOGÍA

Estudio TIME

Eficacia de los antihipertensivos por la mañana vs por la noche

La hipertensión arterial (HTA) es uno de los principales factores de riesgo cardiovascular modificables, que, tras los resultados del estudio SPRINT requiere de una estrategia que conlleva un control más riguroso.¹

Recientemente la presión arterial (PA) nocturna se ha identificado como predictor independiente de eventos cardiovasculares², de la mano del mayor empleo del monitoreo ambulatorio de la presión arterial (MAPA).³ Por lo tanto, varios estudios proponen que los antihipertensivos que se toman por la noche vs la mañana logran reducir de manera superior la PA nocturna.⁴⁻⁶ Sin embargo, el impacto clínico que tiene esta conducta para reducir eventos cardiovasculares es debatida, incluso el dr Giuseppe Mancia ha presentado fuertes críticas y cuestionó la veracidad del estudio HYGIA.⁷

El estudio TIME (Treatment In Morning versus Evening) ha emitido sus resultados con base en la hipótesis de que la dosificación nocturna de antihipertensivos reduciría los eventos cardiovasculares en comparación con la dosificación matutina.⁸ Fue un ensayo clínico controlado, descentralizado, aleatorizado, prospectivo, abierto y ciego que incluyó a más de 21,000 pacientes utilizando una novedosa metodología para el seguimiento de los resultados mediante tecnología de la información.⁹

Este moderno trabajo registró 31,695 participantes en su web-site (<http://www.timestudy.co.uk>) a través de varias estrategias de reclutamiento: anuncios de radio, carteles en las prácticas de los médicos generales, periódicos, correo

electrónico directo, así como cartas de los médicos de cabecera, clínicas hospitalarias, farmacias y bases de datos de estudios de investigación de personas que aceptaban ser contactadas sobre futuros proyectos.

Los potenciales participantes al estudio completaron un registro inicial en línea para confirmar su elegibilidad sometiéndose a los criterios de inclusión y exclusión antes de permitirles llevar a cabo el proceso de inscripción. Se consideraron como candidatos a aquellos pacientes diagnosticados o tratados por HTA (todas sus formas) con al menos un fármaco antihipertensivo, edad ≥ 18 años y con dirección de correo electrónico válida. Los criterios de exclusión se enumeran en la **Tabla 1**. Los participantes se asignaron aleatoriamente a uno de dos períodos de dosificación; matutino con toma de la medicación entre las 6:00 a 10:00 horas o vespertino entre las 20:00 y las 00:00 horas.

Tabla 1. Criterios de exclusión.

1. Participantes que tomaban terapia antihipertensiva dos veces al día.
2. Participantes cuya actividad laboral era nocturna.
3. Participantes que no estaban dispuestos a consentir: a) Seguimiento. b) Proporcionar un sustituto para ser contactado. c) Por su práctica familiar publicar datos clínicos de seguimiento. d) Sus registros de variables físicas resumidos si era necesario. e) Sus registros electrónicos de casos buscados y resumidos si era requerido. f) Su formulario de consentimiento para ser copiado a las autoridades a las que el equipo de estudio solicita datos médicos.
4. Quienes participaban en otro ensayo clínico o que lo habían hecho en los últimos 3 meses.

El criterio de valoración principal fue el compuesto de muerte cardiovascular u hospitalización debido a infarto de miocardio o accidente cerebrovascular (MACE), información obtenida mediante autorregistro de los participantes a través de correo electrónico o por medio de enlaces de registros de bases de datos nacionales los cuales fueron adjudicados de forma independiente por un comité que desconocía el tiempo de dosificación asignado.

Un total de 21,104 pacientes fueron inscritos, 10,503 a la dosis vespertina y 10,601 a la dosis matutina con seguimiento a 5.2 años. Las principales características de la población de estudio se describen en la **Tabla 2**.

Tabla 2. Características basales.

Variable	Estadística	Todos = 21,104	Matutino = 10,601	Vespertino = 10,503
Edad (años)	Rango medio	65.1	65.2	65.0
Hombres	%	57.5	57.5	57.5
IMC	Media	28.4	28.4	28.4
Fumador activo	Media %	4.2	4.3	4.1
Diabetes	Media %	13.8	13.9	13.5
Insuficiencia renal	Media %	3.4	3.5	3.3
Antecedente de ECV	Media %	13.0	12.9	13.0
PA (mmHg)	Media	135/79	135/79	135/79

IMC = índice de masa corporal; ECV = enfermedad cardiovascular; PA = Presión arterial.

El principal criterio de valoración ocurrió en 362 participantes (3.4 %) del grupo de dosificación vespertina (0.69 eventos cada 100 pacientes/año) y en 390 (3.7 %) del grupo de dosificación matutina (0.72 eventos cada 100 pacientes/año), con un cociente de riesgo no ajustado de 0.95 (95% intervalo de confianza 0.83-1.10; $p=0.53$) sin variación de los resultados en los análisis de subgrupos preestablecidos (sexo, edad, comorbilidades).

Los criterios de valoración secundarios fueron cada componente del MACE de manera individual, además de mortalidad por todas las causas y hospitalización o muerte por insuficiencia cardíaca. No se encontraron diferencias significativas entre los resultados de ambos grupos.

Discusión.

La investigación TIME contradice los resultados que sugerían un mayor beneficio cardiovascular de la dosificación nocturna del estudio Hygia, el cual inscribió a más de 19,000 pacientes con hipertensión y que reportó una asombrosa reducción del 45% en el criterio de valoración principal compuesto por muerte cardiovascular, infarto de miocardio, revascularización coronaria, insuficiencia cardíaca o accidente cerebrovascular en aquellos que recibieron su antihipertensivo a la hora de acostarse.⁶ Este hallazgo llamó poderosamente la atención, generando un gran impacto mediático en numerosos periódicos, reportajes en programas de televisión, radio y redes sociales.

Los resultados informados eran demasiado buenos para ser verdad, el proyecto se investigó y se detectaron demasiadas inconsistencias en los datos.¹⁰⁻¹²

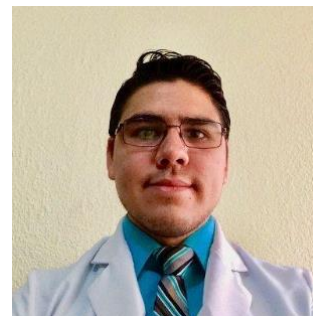
A pesar de los resultados arrojados por este reciente proyecto ⁸ en el que el criterio de valoración principal fue neutro para preferir el uso de antihipertensivos por la mañana o por la noche, hay varios comentarios positivos que caben señalar: El estudio muestra una solidez metodológica sobresaliente, maximiza los beneficios de la tecnología, enseñando a reducir tiempo y costos en investigación; evidencia que tomar medicamentos antihipertensivos por la noche no es dañino, lo que ofrece a las personas con hipertensión variedad en cuanto a la toma de su tratamiento con base a su conveniencia.

Una breve observación quizás sea la mayor falta de adherencia al tratamiento en el grupo vespertino 21.8% vs 7.5% del matutino, similar a lo que ya había sido documentado en otra investigación,¹³ por lo que se deberá exponer una justificación clara a este dato. Si vamos un poco más allá, este mismo trabajo reporta que la mitad de los pacientes interrumpen el tratamiento en el plazo de un año; el 48% tiene al menos un descanso de su medicación al año y casi el 95% de ellos omite al menos una sola dosis al año.

Conclusión

En consecuencia, el término adherencia cobra mayor relevancia, la información actual nos impulsa a individualizar cada vez los tratamientos farmacológicos y no farmacológicos de la hipertensión; plantear y consensuar con cada uno de nuestros pacientes los beneficios netos del ejercicio físico, la dieta y el antihipertensivo seleccionado con base a sus características clínicas, aclarando y vigilando los posibles efectos adversos del mismo, es “la magia de la cardiología”.

Autor:



Dr. Luis Gerardo González Barrera

Cardiólogo clínico / Electrofisiólogo

Líder emergente SIAC

Miembro del comité científico editorial alianza SMC/Medscape español
Cardiólogo adscrito a Hospital No. 92 IMSS / Clínica-Hospital EJEZA Acuña, Coahuila, México.

Revisor: **Dr. Ezequiel J Zaidel.**

Referencias

1. Wright JT, Williamson JD, Whelton PK, et al. SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med.* 2015; 373:2103–2116.
2. Goldaracena F, Perea J, ..., Zaidel EJ, et al. Nocturnal Hypertension and Cardiovascular Events at a Buenos Aires City Hospital. *Rev Argent Cardiol* 2022; 90:43-49.
2. Boggia J, Li Y, Thijs L, et al. International Database on Ambulatory blood pressure monitoring in relation to Cardiovascular Outcomes (IDACO) investigators. Prognostic accuracy of day versus night ambulatory blood pressure: a cohort study. *Lancet.* 2007; 370:1219–1229.
3. Hermida RC, Ayala DE. Chronotherapy with the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril in essential hypertension: improved blood pressure control with bedtime dosing. *Hypertension* 2009; 54:40–6.
4. Hermida RC, Calvo C, Ayala DE, et al. Treatment of non-dipper hypertension with bedtime administration of valsartan. *J Hypertens* 2005; 23:1913–22.
5. Kuroda T, Kario K, Hoshida S, et al. Effects of bedtime vs. morning administration of the long-acting lipophilic angiotensin-converting enzyme inhibitor trandolapril on morning blood pressure in hypertensive patients. *Hypertens Res* 2004; 27:15–20.

6. Hermida RC, Crespo JJ, Domínguez-Sardiña M, et al. Bedtime hypertension treatment improves cardiovascular risk reduction: the Hygia Chronotherapy Trial. *Eur Heart J*. 2020; 41:4565–4576.

7. Brunström M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Gjesdal K, Narkiewicz K, Burnier M, Oparil S, Mancia G. Missing Verification of Source Data in Hypertension Research: The HYGIA PROJECT in Perspective. *Hypertension*. 2021; 78:555-558.

8. TIME discussed during:

Hot Line Session 1 on Friday 26 August at 14:00 to 15:15 CEST in the Barcelona auditorium.

Meet the Trialist – TIME on Friday 26 August at 16:00 to 16:20 CEST on the ESC TV Stage.

9. Rorie DA, Rogers A, Mackenzie IS, et al. Methods of a large prospective, randomised, open-label, blinded end-point study comparing morning versus evening dosing in hypertensive patients: the Treatment In Morning versus Evening (TIME) study. *BMJ Open*. 2016;6: e010313.

10. Kreutz R, Kjeldsen SE, Burnier M, et al. Blood pressure medication should not be routinely dosed at bedtime. We must disregard the data from the HYGIA project. *Blood Press*. 2020;29(3):135-136.

11. Guthrie G, Poulter N, Macdonald T, et al. Chronotherapy in hypertension: the devil is in the details. *Eur Heart J*. 2020;41(16):1606-1607.

12. Nowbar A. The notorious bedtime blood pressure treatment claims. *CVCT CardioBrief*. August 5, 2020. Accessed November 10, 2020.

13. Ijens B, Vincze G, Kristanto P, et al. Adherence to prescribed antihypertensive drug treatments: longitudinal study of electronically compiled dosing histories. *BMJ*. 2008;336(7653):1114–1117.