

La administración nocturna de la medicación antihipertensiva no es más beneficiosa que la matutina para la prevención de eventos cardiovasculares mayores

Evening administration of antihypertensive medication is not more beneficial than morning administration for the prevention of major cardiovascular events

Comentado de:

Mackenzie IS, et al. *Lancet* 2022; 400(10361):1417–25. PMID:36240838. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)01786-X¹

Objetivo

Determinar si la administración nocturna de la medicación antihipertensiva es superior a la administración matutina para la reducción de eventos cardiovasculares mayores en pacientes con hipertensión arterial.

Diseño, lugar y participantes

Ensayo clínico de superioridad, con grupos paralelos, aleatorizado, abierto y controlado. El estudio fue realizado en los Servicios de Salud Nacional del Reino Unido. Fueron incluidos pacientes adultos con hipertensión arterial medicados con al menos un antihipertensivo, que tuvieran dirección de correo electrónico y estuviesen registrados en el sistema de atención primaria del Reino Unido.

Intervención

Los pacientes fueron aleatorizados, en proporción 1:1 a través de una secuencia computarizada, a tomar toda su medicación antihipertensiva a la mañana (6:00 a 10:00 am) o a la noche (08:00 pm a 00:00 am).

Medición de los resultados principales

El desenlace primario fue una combinación de muerte de causa vascular u hospitalización por infarto de miocardio o accidente cerebrovascular, eventos adjudicados por un comité indepen-

diente formado por especialistas que estaban enmascarados a la asignación del horario de toma de la medicación. Fue registrado el tiempo hasta la primera aparición de un evento, con datos obtenidos del registro del Servicio Nacional de Salud y cuestionarios de seguimiento en línea que los participantes debían completar con frecuencia trimestral (sobre la ocurrencia de eventos de interés, adherencia y eventos adversos). El análisis fue realizado por intención de tratar.

Resultados principales

Fueron incluidos y aleatorizados 21.104 participantes, 10.503 asignados al grupo de administración vespertino y 10.601, al matutino. La edad media (desvío estándar [DE]) fue de 65,1 (9,3) años, 57,5% era de sexo masculino y 12,9% tenía enfermedad cardiovascular previa. En el grupo de administración nocturna, 529 pacientes retiraron su consentimiento durante el ensayo y 437 murieron, completando el seguimiento 9.537 personas (90%), mientras que en el de administración matutina, 318 pacientes retiraron el consentimiento y 434 murieron, completando el estudio 9.849 personas (93%). La mediana de seguimiento fue de 5,2 años. La Tabla 1 presenta los resultados para el desenlace primario. Presentaron algún evento adverso preespecificado 7.268 (69,2%) de los participantes asignados a la administración vespertina de la medicación, frente a 7.474 (70,5%) de los participantes del grupo de administración matutina ($p=0,041$). La Tabla 2 resume los síntomas adversos cuya incidencia presentaron diferencias significativas entre las ramas de tratamiento.

Tabla 1. Incidencia del desenlace primario para la comparación de las estrategias administración vespertina vs. administración matutina de la medicación antihipertensiva. Abreviaturas: ACV: accidente cerebrovascular, IAM: infarto agudo de miocardio, IC: intervalo de confianza; HR: hazard ratio o cociente de riesgo. Nota: *Las tasas de incidencia están expresadas por 100 pacientes-año.

Desenlace	Incidencia acumulada administración vespertina, n/N (%)	Tasa de incidencia* (IC 95%) administración vespertina, n/N (%)	Incidencia acumulada administración matutina, n/N (%)	Tasa de incidencia* (IC 95%) administración matutina	HR (IC 95%)
Muerte de causa vascular u hospitalización por IAM o ACV no fatales	362/10.503 (3,4%)	0,69 (0,62 a 0,76)	390/10.601 (3,7%)	0,72 (0,65 a 0,79)	0,95 (0,83 a 1,10)

Conclusiones

La incidencia de eventos cardiovasculares mayores no fue diferente con la administración nocturna de la medicación antihipertensiva con respecto a la administración matutina. Puede aconsejarse a los pacientes que tomen la medicación en el momento que les resulte más con-

veniente para minimizar cualquier efecto no deseado.

Conflicto de interés de los autores : Fundación Británica del Corazón. Varios autores declararon haber recibido subsidios y honorarios por parte de entidades públicas y privadas, sin relación con esta investigación y detalladas en el artículo original.



Tabla 2. Incidencia de eventos adversos preespecificados en los que fue observada diferencia entre los grupos. Abreviaturas: IC: intervalo de confianza

Eventos adversos	Administración vespertina, n/N (%)	Administración matutina, n/N (%)	Diferencia entre grupos (IC 95%)
Mareos	3.511/9.574 (36,7%)	4.007/10.054 (39,9%)	-3,2% (-4,6 a -1,8)
Epigastralgia	2.639/9.574 (27,6%)	3.050/10.054 (30,3%)	-2,8% (-4,1 a -1,5)
Diarrea	1.803/9.574 (18,8%)	2.170/10.054 (21,6%)	-2,8% (-3,9 a -1,6)
Mialgias	3.724/9.574 (38,9%)	4.352/10.054 (43,3%)	-4,4% (-5,8 a -3,0)

Comentario

Estudios previos sugerían que la administración vespertina de la medicación antihipertensiva disminuye la ocurrencia de eventos cardiovasculares en comparación con la administración matutina^{2,3}. Sin embargo, estos estudios recibieron cuestionamientos metodológicos por parte de la comunidad científica⁴. En el ensayo resumido¹ los resultados contradicen los hallazgos previos aunque deben considerarse varias cuestiones para su adecuada interpretación.

En primer lugar, poco se enfatiza en que la administración nocturna de la medicación redujo de manera significativa sus efectos adversos, con menor incidencia de mareos, disconfort abdominal, diarrea y mialgias. No hubo diferencias en cuanto a la incidencia de complicaciones derivadas del glaucoma, un desenlace secundario importante, ya que ésta era una de las preocupaciones asociadas a la administración de la medicación por la noche. Sin embargo, vale destacar que hubo una mayor pérdida del seguimiento a través de cuestionarios en ese grupo (9% vs. 5%), lo que pudo haber introducido un sesgo en la comparación de la incidencia de los eventos adversos.

En segundo lugar, debe tenerse en cuenta que alrededor de un tercio de los pacientes aportó datos de sus mediciones domiciliarias de presión arterial. Esta información, disponible en el material suplementario del artículo, indica una reducción significativa de la presión arterial matutina en quienes reciben la medicación por la noche, dato no menor si tenemos en cuenta que la hipertensión matutina aumenta el riesgo cardiovascular, independientemente del nivel de presión arterial en el consultorio⁵⁻⁷.

Finalmente, este trabajo no permite concluir si las dos posologías evaluadas impactan de manera similar en la incidencia de eventos cardiovasculares en las personas que presentan hipertensión arterial nocturna, que podrían representar una proporción importante de los pacientes. Un estudio realizado en Argentina informó una prevalencia de alrededor del 60% de hipertensión nocturna, siendo esta aislada (es decir, con cifras de presión en el consultorio menores a 140/90 mm Hg, un promedio de monitoreo ambulatorio de presión arterial [MAPA] de 24 horas con cifras menores a 130/80 mm Hg, periodo diurno menor a 135/85 mm Hg, pero periodo nocturno con cifras mayores a 120/70 mm Hg^{8,9}) en el 12,9%¹⁰. El estudio resumido deja abierto este interrogante —de particular interés por los mayores beneficios potenciales que tendría en este subgrupo de pacientes esta estrategia posológica, ya que la hipertensión nocturna es un predictor de eventos cardiovasculares— para ser respondido en futuras investigaciones.

Conclusiones de la comentadora

La administración nocturna de la medicación antihipertensiva redujo los eventos cardiovasculares en similar magnitud que su administración matutina. Sin embargo, al momento de aconsejar a los pacientes debe considerarse que administrarla por la noche produce menos efectos adversos y una reducción más significativa de la presión arterial matutina.

Jessica Barochiner, [Sección Hipertensión Arterial, Servicio de Clínica Médica, Hospital Italiano de Buenos Aires. jessica.barochiner@hospitalitaliano.org.ar]

Barochiner J. La administración nocturna de la medicación antihipertensiva no es más beneficiosa que la matutina para la prevención de eventos cardiovasculares mayores. *Evid Actual Pract Ambul.* 2023;26(1):e007062. Available from: <https://dx.doi.org/10.51987/EVIDENCIA.V26I2.7062>. Comentado de: Mackenzie IS, 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(10361):1417–25. PMID:36240838

Referencias

1. Mackenzie IS, Rogers A, Poulter NR, et al. TIME Study Group. 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(10361):1417–1425. Available from: 10.1016/S0140-6736(22)01786-X.
2. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, et al. Influence of circadian time of hypertension treatment on cardiovascular risk: results of the MAPEC study. *Chronobiol Int.* 2010;27(8):1629–1651. Available from: 10.3109/07420528.2010.510230.
3. 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(48):4565–4576. Available from: 10.1093/eurheartj/ehz754.
4. Brunström M, Kjeldsen SE, Kreutz R, et al. Missing Verification of Source Data in Hypertension Research: The HYGIA PROJECT in Perspective. *Hypertension.* 2021;78(2):555–558. Available from: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17356.
5. Lambert EA, Chatzivilastou K, Schlaich M, et al. Morning surge in blood pressure is associated with reactivity of the sympathetic nervous system. *Am J Hypertens.* 2014;27(6):783–792. Available from: 10.1093/ajh/hpt273.



6. Hoshide S, Yano Y, Haimoto H, et al. Morning and evening home blood pressure and risks of incident stroke and coronary artery disease in the Japanese general practice population: the Japan Morning Surge-Home Blood Pressure Study. *Hypertension*. 2016;68(1):54–61. Available from: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07201.
7. Kario K, Saito I, Kushiro T, et al. Home blood pressure and cardiovascular outcomes in patients during antihypertensive therapy: primary results of HONEST, a large-scale prospective, real-world Observational study. *Hypertension*. 2014;64(5):989–996. Available from: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04262.
8. Parati G, Stergiou GS, O'Brien E, et al. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens*. 2014;32(7):1359–1366. Available from: 10.1097/HJH.0000000000000221.
9. Stergiou GS, Palatini P, Parati G, et al. 2021 European Society of Hypertension practice guidelines for office and out-of-office blood pressure measurement. *J Hypertens*. 2021;39(7):1293–1302. Available from: 10.1097/HJH.0000000000002843.
10. Salazar MR, Espeche WG, Balbín E, et al. Prevalence of isolated nocturnal hypertension according to 2018 European Society of Cardiology and European Society of Hypertension office blood pressure categories. *J Hypertens*. 2020;38(3):434–440. Available from: 10.1097/HJH.0000000000002278.

