

VIÑETA DEL ENSAYO CLÍNICO:

TIME: Morbi-mortalidad cardiovascular en “pacientes diagnosticados de hipertensión” que toman sus anti-hipertensivos por la noche frente a por la mañana, durante una media de seguimiento de 61 meses.

Mackenzie IS, Rogers A, Poulter NR, on behalf of the TIME study investigators. 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 Oct 11:S0140-6736(22)01786-X.

Abreviaturas: CV: cardiovascular; DE: desviación estándar o típica; EA: efectos adversos; HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza; NNT: número necesario a tratar para proteger a 1 paciente más que sin tratar; RAR: reducción absoluta del riesgo; RR: riesgo relativo (obtenido por incidencias acumuladas); tSLEv: tiempo medio de supervivencia libre de evento; PtSLEv: prolongación del tiempo medio de supervivencia libre de evento; 3dNNT: los 3 destinos del NNT; 3tB: los 3 tiempos biográficos.

NOTA: Todos los intervalos de confianza (IC) que mostramos entre paréntesis están calculados para un nivel de confianza del 95%. Así, si expresamos RR o HR = 0,74 (0,62-0,88), quiere decir RR o HR = 0,74 (IC 95%; 0,62-0,88).

INTRODUCCIÓN: Antes del diseño del ensayo TIME no estaba claro si, en “pacientes diagnosticados de hipertensión”, la toma de los anti-hipertensivos por la noche (vespertina) ofrece un balance de beneficios y daños añadidos más favorable que la toma por la mañana (matutina).

El TIME se ha diseñado e implementado para averiguarlo.

OBJETIVO: Comparar la morbi-mortalidad cardiovascular en “pacientes diagnosticados de hipertensión”, sin o con enfermedad cardiovascular establecida, ya tratados con los anti-hipertensivos que les prescriben sus respectivos médicos, asignados a tomarlos por la noche (toma vespertina) frente a tomarlos por la mañana (toma matutina), durante una media de seguimiento que resultó ser de 61 meses.

MÉTODOS: Ensayo clínico aleatorizado, controlado, abierto para pacientes y médicos que hacen el seguimiento, enmascarado para la evaluación de eventos (PROBE), y multicéntrico. Las variables de beneficios y daños añadidos se muestran en las **tablas nnt-1 y nnt-2**.

RESULTADOS¹: Para las variables de beneficios se evaluaron los 10.503 al grupo de toma por la noche y 10.601 al grupo de toma por la mañana. Las variables de seguridad se evaluaron en los participantes que enviaron al menos un cuestionario de seguimiento (9.574 y 10.054 pacientes).

Las características sociodemográficas y clínicas de los factores que midieron los investigadores en el inicio estaban equilibradas, tal como mostramos en el **suplemento 1**.

Dado que el tipo y grado de verdad² de cada resultado concreto están condicionados a la validez con la que se ha obtenido, nosotros hemos estimado la validez con la que los investigadores han obtenido sus resultados, ayudándonos de un test basado en el sistema GRADE, modificado y adaptado por nosotros para ensayos clínicos del tipo que ahora estamos analizando (**suplemento 2**).

¹ Hemos realizado los cálculos por incidencias acumuladas crudas (en RR, RAR y NNT) y también en tiempo hasta el evento (HR, RAR y NNT), y los resultados obtenidos son similares. Los mostramos por incidencias acumuladas porque la curva de Kaplan-Meier, para este tiempo de seguimiento, en este caso se puede asumir como una función lineal.

² Punto de Vista: De qué clases de evidencias o verdades hablamos cuando hablamos de “Medicina Basada en la Evidencia”. Web evalmed, 3-ago-2022. Disponible en: <http://evalmed.es/2022/08/03/pv-de-que-clases-de-evidencias-o-verdades-hablamos/>

VARIABLES DE RESULTADOS EN SALUD EXPERIENCIALES

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la toma de sus anti-hipertensivos por la noche (vespertina) y la toma por la mañana (matutina) durante 61 meses en: **1) Mortalidad por todas las causas:** 4,1% vs 4,1%; **2) Mortalidad cardiovascular:** 1,1% vs 1%; **3) Ictus no fatal:** 1,2% vs 1,3%; **4) Infarto de miocardio no fatal:** 1,3% vs 1,4%; **5) Insuficiencia cardíaca fatal o no fatal:** 0,7% vs 0,9%.

VARIABLES DE RESULTADOS EN SALUD NO EXPERIENCIALES³

No se encontró diferencia estadísticamente significativa en: Primer evento de **[Mortalidad cardiovascular, Infarto de miocardio no fatal o Ictus no fatal]**, con un 3,4% vs 3,6% de primeros eventos respectivamente durante 61 meses.

Efectos adversos (EA) registrados, no incluidos en las variables primarias ni secundarias

No se encontraron diferencias en: **1) Fracturas que NO necesitaron hospitalización:** 6% en ambos grupos; **2) Fracturas que necesitaron hospitalización:** 0,8% en ambos grupos; **3) Problemas de sueño:** 41% en ambos grupos; **4) Sentirse generalmente menos bien:** 32% en ambos grupos.

Se encontró diferencia estadísticamente significativa a favor de la toma por la noche en: **1) Caídas:** 21% vs 22%; **1) Mareos o aturdimiento:** 36% vs 38%; **3) Malestar estomacal o indigestión:** 28% vs 30%; **4) Diarrea:** 19% vs 22%; **5) Dolores musculares:** 39% vs 43%.

Se encontró diferencia estadísticamente significativa en contra de la toma por la noche en: **1) Excesivas visitas al cuarto de baño durante el día o la noche:** 40% vs 36%; **2) Otros (no especificados):** 31% vs 27%.

Todos los datos de beneficios y efectos adversos pueden verse en detalle en las **tablas nnt** (con los NNT); y en los **gráficos g** (que distribuyen “Los 3 tiempos biográficos [3tB]” sobre “Los 3 destinos del NNT [3dNNT]”).

Hoja de información al usuario (FACT BOX): Para ayuda a la toma de decisiones con usuarios mostramos los resultados de beneficios y efectos adversos en un Fact Box a derecha de nuestras tablas de resultados.

³ Sánchez-Robles GA. PUNTO DE VISTA: *Las variables combinadas son conceptos oscuros y confusos, y no experienciales*. Web evalmed.es, 21-may-2021. Disponible en: <http://evalmed.es/2021/05/21/pv-las-variables-combinadas-son-no-experienciales/>

Tabla nnt-1: Pacientes de 65 años (DE 9) en tratamiento con anti-hipertensivos, el 13% de los cuales tienen enfermedad cardiovascular establecida.

ECA TIME, Media de seguimiento 61,5 meses (5,13 años)	Toma por la noche; Nº pac con Ev (%) n = 10.503	Toma por la mañana; Nº pac con Ev (%) n = 10.601	Medidas del efecto obtenidas por incidencias acumuladas			
			RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Potencia

Variables experienciales

Mortalidad por cualquier causa	437/10503 (4,16%)	434/10601 (4,09%)	1,02 (0,89-1,16)	-0,07% (-0,6% a 0,47%)	-1498 (212 a -165)	4,31%
Mortalidad por causa cardiovascular	115/10503 (1,09%)	108/10601 (1,02%)	1,07 (0,83-1,4)	-0,08% (-0,35% a 0,2%)	-1313 (493 a -283)	7,8%
Ictus no fatal	129/10503 (1,23%)	143/10601 (1,35%)	0,91 (0,72-1,15)	0,12% (-0,19% a 0,43%)	828 (234 a -538)	11,85%
Infarto agudo de miocardio no fatal	134/10503 (1,28%)	150/10601 (1,41%)	0,9 (0,72-1,14)	0,14% (-0,17% a 0,45%)	719 (221 a -574)	13,94%
Insuficiencia cardíaca fatal o no fatal	76/10503 (0,72%)	99/10601 (0,93%)	0,77 (0,58-1,04)	0,21% (-0,04% a 0,46%)	476 (219 a -2620)	39,14%

Variables NO experienciales

Variable principal: 1 ^{er} evento de [Mortalidad CV, Infarto agudo de miocardio o Ictus] = MorCviamictus	362/10503 (3,45%)	390/10601 (3,68%)	0,94 (0,81-1,08)	0,23% (-0,27% a 0,73%)	431 (136 a -372)	14,69%
---	-------------------	-------------------	------------------	------------------------	------------------	--------

Abreviaturas: CV: cardiovascular; Ev: el evento que se está midiendo; IC 95%: intervalo de confianza al 95%; NNT: número necesario a tratar con la intervención para evitar 1 evento más que con el control; Nº pac con Ev: número de pacientes con un primer evento; RAR: reducción absoluta del riesgo; RR: riesgo relativo.

Hoja información al usuario (FACT BOX)		tiempo medio de Supervivencia Libre de Evento (tSLEv) sin la intervención	Prolongación del tiempo medio de Supervivencia Libre de Evento (PtSLEv) por la intervención	Resto de tiempo sin éxito durante todo el tiempo de seguimiento	Total del tiempo medio de seguimiento
Toma por la noche	Toma por la mañana				

4	4	59,8	0,0	1,2	61 meses
1	1	60,7	0,0	0,3	61 meses
1	1	60,6	0,0	0,4	61 meses
1	1	60,6	0,0	0,4	61 meses
1	1	60,7	0,0	0,3	61 meses

3,6	3,6	59,9	0,0	1,1	61 meses
------------	------------	-------------	------------	------------	-----------------

Tabla nnt-2: EFECTOS ADVERSOS ACUMULADOS MÁS RELEVANTES INFORMADOS POR LOS INVESTIGADORES						
ECA TIME, Media de seguimiento 61,5 meses (5,13 años)	Toma por la noche; Nº pac con Ev (%)	Toma por la mañana; Nº pac con Ev (%)	Medidas del efecto obtenidas por incidencias acumuladas			
	n = 9.574	n = 10.054	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Potencia
Caídas	2016/9574 (21,06%)	2235/10054 (22,23%)	0,95 (0,9-1)	1,17% (0,02% a 2,33%)	85 (43 a 4651)	51,36%
Fracturas que NO necesitaron hospitalización	572/9574 (5,97%)	606/10054 (6,03%)	0,99 (0,89-1,11)	0,05% (-0,61% a 0,72%)	1889 (139 a -163)	3,56%
Fracturas que necesitaron hospitalización	72/9574 (0,75%)	79/10054 (0,79%)	0,96 (0,7-1,32)	0,03% (-0,21% a 0,28%)	2966 (355 a -470)	4,55%
Problemas de sueño	4017/9574 (41,96%)	4125/10054 (41,03%)	1,02 (0,99-1,06)	-0,93% (-2,31% a 0,45%)	-108 (222 a -43)	26,12%
Sentirse generalmente menos bien	3079/9574 (32,16%)	3311/10054 (32,93%)	0,98 (0,94-1,02)	0,77% (-0,54% a 2,08%)	130 (48 a -186)	21,01%
Mareos o aturdimiento	3511/9574 (36,67%)	4007/10054 (39,85%)	0,92 (0,89-0,95)	3,18% (1,82% a 4,54%)	32 (22 a 55)	99,57%
Malestar estomacal o indigestión	2639/9574 (27,56%)	3050/10054 (30,34%)	0,91 (0,87-0,95)	2,77% (1,5% a 4,04%)	36 (25 a 66)	98,98%
Diarrea	1803/9574 (18,83%)	2170/10054 (21,58%)	0,87 (0,83-0,92)	2,75% (1,63% a 3,87%)	36 (26 a 61)	99,77%
Dolores musculares	3724/9574 (38,9%)	4352/10054 (43,29%)	0,9 (0,87-0,93)	4,39% (3,02% a 5,77%)	23 (17 a 33)	100%
Excesivas visitas al cuarto de baño durante el día o la noche	3825/9574 (39,95%)	3660/10054 (36,4%)	1,1 (1,06-1,14)	-3,55% (-4,91% a -2,19%)	-28 (-46 a -20)	99,92%
Otros (no especificados)	2970/9574 (31,02%)	2686/10054 (26,72%)	1,16 (1,11-1,21)	-4,31% (-5,57% a -3,04%)	-23 (-33 a -18)	100%

Abreviaturas: **Ev:** el evento que se está midiendo; **IC 95%:** intervalo de confianza al 95%; **NNT:** número necesario a tratar con la intervención para evitar 1 evento más que con el control; **RAR:** reducción absoluta del riesgo; **RR:** riesgo relativo.