

El valor P de los test estadísticos: Lo que es y lo que nos es

## P<0,05: ¿Apoyo o fuente de luz?

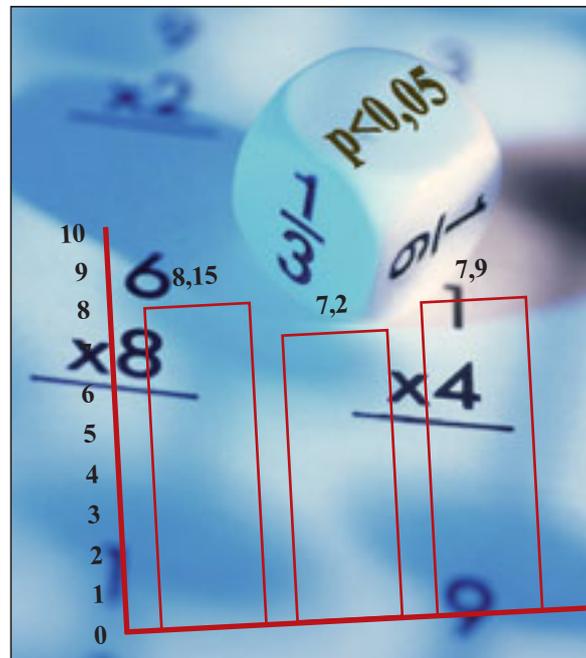
**E**n referencia a la Estadística en general y a su aplicación a la investigación clínica en particular, se suele mencionar una frase del escritor escocés Andrew Lang (1844-1912): “Usa la estadística como el borracho las farolas: como apoyo y no como fuente de luz”. Esta ingeniosa afirmación viene a recordar que no ha de olvidarse el mero carácter **instrumental** de la Estadística y que por ello no han de atribuirse a sus métodos o parámetros un carácter de oráculo o de verdad dogmática.

En este sentido, uno de los parámetros estadísticos más a menudo mal interpretado cuando no “sacralizado” es el famoso valor p del test de significación estadística. Ya desde hace años se vienen publicando artículos y libros sobre el abuso, las limitaciones y la correcta interpretación de p. Nuestra pretensión es la de hacer unas breves reflexiones sobre este tema que inviten a profundizar en él acudiendo a las publicaciones que se recogen en la bibliografía.

### INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Cuando se realiza investigación clínica con medicamentos, general-

mente se busca encontrar si existe o no diferencia (en eficacia, seguridad, etc.) entre un medicamento y otro o entre un medicamento y un placebo. Clásicamente la forma de abordarlo ha sido partir de la hi-



**Uno de los errores más frecuentes es creer que lo que indica p es la probabilidad de que una hipótesis sea cierta.**

pótesis de que no hay diferencia entre ambos (la llamada hipótesis nula (Ho)). Si en los datos obtenidos a partir de la muestra de pacientes en que se ha realizado el ensayo sí se encuentra diferencia (que es lo habitual), lo que se trata es de determinar si ésta pudiera

haberse debido al azar sin que en realidad exista (Y sin que por tanto podamos descartar Ho).

Esto es lo que se mide con el test de significación estadística: p es la probabilidad de que si Ho fuera cierta (y no hubiera diferencia entre los medicamentos) se obtuvieran resultados como los encontrados en el estudio debido a la casualidad. O, dicho de otra manera, la frecuencia con que aparecen esas diferencias u otras más alejadas de lo esperado cuando se toman muchas muestras de una población en la que es cierta Ho. Un valor bajo de p (por ejemplo 0,01, esto es, 1%) supone que la diferencia encontrada en nuestro estudio es poco probable que sea casual, y es probable que exista en realidad. Un valor alto de p (por ejemplo 0,85 u 85%) sería por el contrario compatible con que Ho fuera cierta. Sin embargo p en ningún caso mide la magnitud de las posibles diferencias.

Como en muchas ocasiones el resultado de un estudio no pretende tan sólo aumentar el conocimiento, sino que a partir de él ha de tomarse una decisión (por ejemplo sobre la utilización tera-

*pasa a pág. 4*

EN ESTE NÚMERO DESTACAMOS:

**Interacciones de los anticoagulantes orales: las veinticinco principales**

2

**Alertas de Farmacovigilancia**

Piroxicam: Restricciones de uso y paso a medicamento de diagnóstico hospitalario

**Novedades**

Altas en la Guía Farmacoterapéutica del hospital.

3

# Interacciones de los anticoagulantes orales: las veinticinco principales

Sin duda que cuando pensamos en medicamentos con un amplio número de interacciones farmacológicas, los fármacos del grupo de anticoagulantes orales (AO) (acenocumarol y warfarina) son de los primeros que nos vienen a la memoria. Están descritas para ellos: interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas; interacciones cuyo resultado es el de potenciar su acción (y por tanto el riesgo de hemorragia) mientras que otras producen disminución de su efecto; interacciones con medicamentos, plantas medicinales, alimentos, etc.

El clásico libro de interacciones farmacológicas de Stockley dedica 70 de sus páginas de apretada letra exclusivamente a interacciones de los anticoagulantes; la base de datos Drugdex recoge por su parte varios centenares de posibles interacciones de fármacos de este grupo con otros medicamentos.

La tabla adjunta, por ello, sólo pretende incluir aquellas interacciones que hemos denominado "principales" (de acuerdo con unos criterios que a continuación exponemos) y cuyo conocimiento puede ser más importante para la práctica clínica diaria, y las correspondientes propuestas de manejo. Se han seleccionado:

1. Las interacciones con mayor relevancia clínica (con potencial riesgo para el paciente)
2. De las que existe mayor documentación bibliográfica y datos más concluyentes (de las a menudo citadas interacciones con anticonceptivos orales o con omeprazol sólo se posee información de comunicaciones o series limitadas).
3. Con medicamentos de amplio uso (no se recogen por ejemplo las interacciones, que pueden ser relevantes, con aminoglutetimida, bosentán o capcitabina, por el uso limitado y específico de éstos, o con cisaprida, retirada de la terapéutica.)

No aparecen tampoco las que son "evidentes" por la propia naturaleza de los anticoagulantes orales (con anticoagulantes inyectables, antiagregantes o con vitamina K).

La relación, por tanto, no es exhaustiva, y es por ello por lo que es recomendable que ante cualquier duda de una posible interacción de warfarina o acenocumarol se consulte en el Centro de Información de Medicamentos (Interfonos. 8005 y 8059).

1. Baxter K. *Stockley Interacciones Farmacológicas. (2ª Ed. Española, de la 7ª Ed. Inglesa). Pharma Editores Barcelona 2007*
2. Fontcuberta J, Tamargo J. *Terapia Anticoagulante Oral. Manual de Interacciones Farmacológicas. Scientific Communication Management. Barcelona 2003*
3. *Interacciones de los Anticoagulantes Orales. Sendagaiak 2007; 20 (3): 9-11*
4. AFSSAPS. *Thesaurus des Interactions Medicamenteuses. 2006*

MEDICAMENTO	EFEECTO DE LA INTERACCIÓN	RECOMENDACIONES DE MANEJO
AINE (Incluyendo ácido acetil-salicílico a dosis analgésicas)	Aumento riesgo hemorragia	Evitar AAS. Usar paracetamol (dosis < 2 g/día) Si AINE, ibuprofeno (no más de 2,4 g/día) diclofenaco, naproxeno (pero no exentos totalmente de riesgo)
Alopurinol	Aumento riesgo hemorragia. Interacción infrecuente pero importante e impredecible.	Control estrecho de Tiempo de Protrombina (TP). Reajustar si es preciso dosis de AO
Amiodarona	Aumento riesgo hemorragia Interacción a partir de 2ª semana, persiste hasta 1-2 meses tras retirada	Control estrecho de TP. Reducir dosis de AO en 30-50%
Anabolizantes	Aumento riesgo hemorragia	Evitar o Control estrecho de INR. Reajustar dosis de AO
Azatioprina,	Disminución efecto AO	Control estrecho de TP. Reajustar dosis de AO
Carbamazepina	Disminución efecto AO	Control estrecho de TP. Reajustar dosis de AO
Cefalosporinas con grupo n-metil-tio-tetrazol (cef-triaxona, cefoxitina, cefazolina, cefixima)	Aumento riesgo hemorragia	Usar otras. Si no es posible, control estrecho de TP. Reajustar dosis de AO
Cotrimoxazol	Aumento riesgo hemorragia	Usar otro. Si no posible, control estrecho de TP. Reajustar dosis de AO
Estatinas (fluvastatina, lovastatina, simvastatina)	Aumento riesgo hemorragia	Preferibles atorvastatina, pravastatina.
Fenitoina	Aumentos o disminuciones en efectos. Aumento niveles fenitoina	Control estrecho de TP y niveles fenitoina. Reajustar dosis de AO y antiépiléptico.
Fenobarbital, primidona	Disminución efecto AO	Usar fármacos alternativos o si no posible, control estrecho de TP, reajustando dosis de AO
Fibratos	Aumento riesgo hemorragia	Evitar clofibrato. Para el resto, control estrecho de TP. Reajustar dosis de AO
Fluconazol (datos más limitados para itraconazol, ketoconazol, voriconazol)	Aumento riesgo hemorragia	Control estrecho de TP. Reajustar dosis de AO
Glucagón	Aumento riesgo de hemorragia si dosis glucagón > 25 mg/día	Control estrecho de TP. Reajustar dosis de AO
Hormonas tiroideas	Aumento riesgo hemorragia	Control estrecho de TP
Macrólidos	Aumento riesgo hemorragia	Control estrecho de TP. Reajustar dosis de AO
Metilprednisolona (dosis altas)	Aumento riesgo hemorragia (Bolos 0,5 - 1 g)	Control estrecho de TP. En los 2 a 4 días tras el bolo
Metronidazol	Aumento riesgo hemorragia	Usar otro antiinfeccioso. Si no posible, control estrecho de TP. Reajustar dosis de AO
Miconazol	Aumento riesgo hemorragia	Evitar, incluso por vía tópica
Pentoxifilina	Aumento riesgo hemorragia	Evitar o control estrecho de TP. Reajustar dosis de AO
Propafenona	Aumento riesgo hemorragia	Control estrecho de TP. Reajustar dosis de AO
Quinolonas	Aumento riesgo hemorragia	Control estrecho de TP. Reajustar dosis de AO
Resinas hipocolesterolémiantes	Inhibición absorción AO. Disminución efectos	Administrar AO 2 h antes o 6 h tras resinas. Monitorizar TP y reajustar dosis AO
Rifampicina	Disminución efectos. Persisten hasta 1 semana tras retirada	Evitar o control estrecho de TP. Reajustar dosis de AO
Tamoxifeno	Aumento riesgo hemorragia Disminución efecto tamoxifeno	Control estrecho de TP. Disminuir dosis de AO y aumentar la de tamoxifeno

## ALERTAS DE FARMACOVIGILANCIA Piroxicam: Restricciones de uso y paso a medicamento de diagnóstico hospitalario

A partir de las conclusiones de la revisión del balance beneficio-riesgo de piroxicam por parte de la Agencia Europea de Medicamentos, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), ha publicado en junio de 2007 una Nota Informativa (2007/10). En ella se indica que por el riesgo de complicaciones gastrointestinales y de reacciones cutáneas graves de piroxicam, superior al de otros antiinflamatorios no esteroideos, (AINE) su relación beneficio-riesgo sólo es favorable en condiciones de uso muy restringidas:

1. Piroxicam no debe usarse en procesos inflamatorios o dolorosos agudos.
2. Puede usarse como tratamiento sintomático de artrosis, artritis reumatoide y espondilitis anquilosante, pero nunca como terapia de primera línea.
3. Debe usarse a la dosis más baja posible, sin superar 20 mg al día.
4. Debe usarse en los períodos de tratamiento más cortos posibles, reevaluando la continuación de la terapia a los 14 días del inicio.
5. No debe usarse en pacientes con antecedentes de úlcera o sangrado gastrointestinal. En todos los pacientes, especialmente en los de mayor edad se deberá considerar el uso concomitante de gastroprotectores.
6. No debe usarse piroxicam en mayores de 80 años.
7. No debe usarse concomitantemente con otros AINE o con anticoagulantes.
8. No debe usarse en pacientes con antecedentes de reacciones cutáneas a medicamentos.

Teniendo en cuenta estas circunstancias, la AEMPS ha decidido que los medicamentos que contienen piroxicam para administración sistémica pasan a tener la calificación de Diagnóstico Hospitalario desde el 1 de septiembre de 2007. A partir de esta fecha, sólo podrán ser prescritos por especialistas en Reumatología, Medicina Interna y Geriátrica, y las recetas estarán sometidas a visado de inspección.

### NOVEDADES EN EL HOSPITAL

**ALTAS** Los siguientes medicamentos han sido incluidos en la Guía Farmacoterapéutica por acuerdo de la Comisión de Farmacia y Terapéutica, en sus reuniones de 22 de mayo y 10 de julio de 2007:

#### CITARABINA LIPOSOMAL

Esta forma liposómica del anti-neoplásico citarabina, comercializada con el nombre de DepoCyte® ha sido incluida para el tratamiento por vía intratecal de meningitis linfomatosa.

#### DEXKETOPROFENO

parenteral  
AINE para tratamiento de dolor agudo postoperatorio y cólico renal por vías IM o IV.

#### ENTECAVIR

(Baraclude®) 0,5 y 1 mg comp.  
Medicamento indicado para tratamiento de pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis B, con enfermedad hepática compensada.

#### GADOTERATO DE MEGLUMINA

Medio de contraste para Resonancia Magnética. Su nombre comercial es Dotarem®

#### IBUPROFENO IV

(Pede® 5 mg/mL)  
Incluido para uso en su única indicación aprobada en España: cierre de conducto arterioso persistente en recién nacidos prematuros.

#### INMUNOGLOBULINA HUMANA

vía subcutánea (Vivaglobin®)  
Alternativa a inmunoglobulinas IV con posibilidad de administración domiciliaria.

#### POSACONAZOL

Antifúngico del grupo de los azólicos, indicado para el tratamiento en segunda línea de diferentes infecciones por hongos y para profilaxis de infecciones fúngicas invasoras en pacientes hematológicos. Su nombre comercial es Noxafil®, suspensión oral de 40 mg/mL

#### QUETIAPINA

Fármaco antipsicótico de estructura dibenzotiazepínica, registrado en España como Seroquel® comprimidos.

#### RITUXIMAB

Anticuerpo monoclonal, hasta ahora autorizado para la terapia de linfomas no Hodgkin, e incluido ahora para su utilización en la nueva indicación de tratamiento de artritis reumatoide.

### BAJAS

La Comisión ha acordado excluir de la Guía Farmacoterapéutica los medicamentos:

- Amisulpiride (Solian®)
- Gadopentetato de meglumina en la presentación de 15 mL (Magnevist®)
- Ketorolaco (Toradol®).

## P<0,05: ¿Apoyo o fuente de luz?

viene de pág. 1

péutica de un medicamento), por convenio se estableció un valor de  $p$  a partir del cual se decida rechazar la hipótesis nula y aceptar o al menos considerar muy posible la hipótesis alternativa (la de que las diferencias realmente existen). Esa es la razón de la existencia del famoso  $p < 0,05$ . Este valor de  $p$  es el denominado nivel de significación, esto es, el riesgo o probabilidad que se asume de equivocarse en rechazar  $H_0$  cuando es cierta. Es un valor por tanto, como hemos dicho, establecido convencionalmente. (También se usa a veces  $< 0,01$ )

### PRINCIPALES ERRORES

De acuerdo con lo anterior, es erróneo:

- Creer que lo que indica  $p$  es la probabilidad de que una hipótesis sea cierta y considerar que si hemos conseguido el mítico  $p < 0,05$  con lo que contamos es con una verdad probada y universalizable.
- Creer que  $p$  mide la fuerza de la asociación entre variables. (Por ejemplo, interpretar que hallar una  $p < 0,0001$ , en un ensayo con dos medicamentos supone que hay más diferencia entre los efectos de ambos medicamentos que si la  $p$  fuera de  $0,01$ )
- O que mide la calidad o importancia de los resultados de un estudio (Suponer, por ejemplo, que si en un ensayo se obtiene un valor de  $p$  de  $0,0002$  ello significa que es más fiable o concluyente que otro similar en que se halló una  $p$  sólo de  $0,02$ )
- Considerar "supersticiosamente" el valor  $p < 0,05$  establecido por convenio, como la barrera "mágica" que separa lo probado de lo no

probado (Decir por ejemplo que un resultado es significativo porque  $p$  es  $0,0501$  y que no lo sería si  $p$  fuera  $0,0499$ ).

- O por el contrario, no mencionar el valor concreto de  $p$  obtenido en un test de significación y hablar sólo de "estadísticamente significativo", tanto si ese  $p$  es  $0,05$  como si es  $0,0001$ , esto es, como si la significa-

### Los trabajos de investigación clínica deberían incluir también en dichos resultados, parámetros específicos de medida de la relevancia clínica, tales como la reducción absoluta del riesgo o su inverso, el número necesario de pacientes a tratar (NNT)

ción estadística fuera un concepto de sí o no.

- Considerar que todo lo estadísticamente significativo es también clínicamente significativo. Ha de tenerse en cuenta, en este sentido, que el valor de  $p$  depende del tamaño de la muestra. Si esta es lo suficientemente grande, pueden encontrarse diferencias estadísticamente significativas cuando clínicamente son irrelevantes. O existiendo diferencias clínicamente significativas, no alcanzarse significación estadística por realizarse un estudio con una muestra pequeña.

### "TO P OR NOT TO P"

En resumen, como escribía Christen-

sen en 1995, ha de evitarse convertir la significación estadística en un dilema digno de Hamlet: "to  $p$  or not to  $p$ ".

Las limitaciones e interpretaciones erróneas del uso de  $p$  han llevado a que, progresivamente, las revistas científicas hayan dejado de admitir artículos originales en los que sólo aparezca ese parámetro sin incluir otros que hoy se consideran más apropiados y menos sujetos a interpretaciones erróneas, tales como el intervalo de confianza. Al respecto, el Comité Internacional de Directores de Revistas Médicas estableció en 2001: "Se evitará la dependencia exclusiva de las pruebas estadísticas de verificación de hipótesis, tal como el uso de " $p$ ", que no aportan ninguna información cuantitativa importante".

Y aunque el intervalo de confianza permite un mayor acercamiento a la significación clínica de los resultados de un estudio, no deja de ser otro parámetro estadístico; es por ello por lo que los trabajos de investigación clínica deberían incluir también en dichos resultados, parámetros específicos de medida de la relevancia clínica, tales como la reducción absoluta del riesgo o su inverso, el número necesario de pacientes a tratar (NNT).

### BIBLIOGRAFÍA

- Escrig J, Miralles JM, Martínez D, Rivadulla I. Intervalos de confianza: por qué usarlos. *Cir Esp* 2007; 81: 121-125
- Pita S, Pertega S. Significación estadística y relevancia clínica. *Cad Aten Primaria* 2001; 8: 191-195
- Prieto L, Herranz I ¿Qué significa estadísticamente significativo?. *Diaz de Santos. Madrid* 2005
- Sanja M, Silva LC. Las pruebas de significación estadística en tres revistas biomédicas: una revisión crítica. *Rev Panam Salud Pública* 2004; 15: 300-306
- Silva LC, Benavides A. Apuntes sobre subjetividad y estadística en la investigación en salud. *Rev Cubana Salud Pública* 2003; 29: 170-173