**ANÁLISIS DEL TRABAJO:**

**Respondió: José Miguel Hernández Cabrera**

**MONOTERAPIA CON NIFEDIPINA EN LOS ANCIANOS HIPERTENSOS: ESTUDIO CLÍNICO CONTROLADO CON PLACEBO**

Tras leer el presente trabajo en un periodo de tiempo razonable, responda a las siguientes cuestiones:

**RESPECTO AL DISEÑO**

En el RESUMEN podemos leer que los investigadores llevan a cabo un estudio **“doble ciego controlado con placebo”** para evaluar la idoneidad de la nifedipina como monoterapia antihipertensiva en ancianos.

**1.- Explique brevemente lo que esto significa.**

R: Los diseños “doble ciego” significan que ni el paciente ni el aplicador conocen a quién se le está aplicando el tratamiento y quién es el control. En este contexto, el control es el placebo que no contiene la nifedipina y así medir si existe un efecto sobre hipertensos. La idea detrás de los estudios doble ciego es que se eliminen sesgos potenciales en la variable de respuesta.

Tras analizar el trabajo:

**2.-** **¿Cree que es necesario un estudio doble ciego?**

R: Sí. Aunque puede ser suficiente aplicar un solo ciego (que solamente el paciente no sepa si el tratamiento fue aplicado o no) el médico podría también dar al paciente pistas sobre si recibió el tratamiento. Por lo que, para evitar riesgos innecesarios, es mejor realizar sin que ni el paciente ni el médico sepan cuál tratamiento les corresponde.

**3.- ¿Los autores han llevado a cabo realmente un estudio doble ciego?**

R: No. Existen dos elementos que denotan que no se trata de ese diseño. Por un lado, los pacientes no conocen el periodo de tratamiento, pero los médicos sí, por lo que sería de un solo ciego. Por el otro lado, el placebo fue aplicado después de aplicar el tratamiento; no se realizó un grupo control que recibiera solamente el placebo y otro que reciba el tratamiento.

**4.- ¿Qué opina de la forma en que se ha llevado a cabo el control con el placebo?**

R: Considero que para un diseño experimental no fue correcto porque el estudio parece más estudiar cómo reaccionan pacientes de grupos similares a la aplicación del medicamento. Al no crear un grupo que solamente estuviese con placebo, es difícil concluir si los cambios en la presión arterial se debieron a la aplicación de la nifedipina o a variables no contempladas en el estudio.

**RESPECTO AL TAMAÑO DE MUESTRA**

**5a.-** Rellene la tabla siguiente:

**Nº de pacientes seleccionados para llevar a cabo el estudio doble ciego……….……30**

**Nº de pacientes que intervienen en la fase activa del tratamiento ………………….23**

**Nº de pacientes que intervienen en la fase de ensayo con placebo ………………….19**

**¿A cuantos pacientes se les hizo Studio bioquímico? …………….…………....…..**23 en el pretratamiento y 19 después del tratamiento.

**¿A cuantos pacientes se les evaluó la función del ventrículo izquierdo? ………… 5**

**¿Sobre cuantos se estudió la relación entre presión arterial concentración nifedipina?...................................................................................................................... 7**

**5b.-¿Cree que tras leer el resumen, que es lo que generalmente queda grabado en las bases de datos para consultas bibliográficas, los lectores tienen información precisa sobre la representatividad de los resultados, en función del tamaño muestral considerado?.** Razone la respuesta.

R: Basándose únicamente en el resumen, no existe información precisa sobre la seguridad de que los resultados de la investigación sean representativos de la población. Aunque en el resumen se mencionan que fueron 23 pacientes de características similares (mencionando brevemente que solo 19 terminaron la prueba) no se menciona algún método se selección probabilístico que permita extrapolar las conclusiones al resto de la población de ancianos. En todo caso, el lector podría interpretar que la investigación permite ver el efecto de la nifedipina en esos el estudio aplicaría solamente a los pacientes.

**RESPECTO AL ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

En el trabajo puede leerse que se examinó la significación del descenso de la presión arterial mediante un test “t apareado” de una salida y los cambios bioquímicos con un test “t apareado de doble salida”.

**6a.- Explique brevemente lo que eso significa.**

R: Los investigadores utilizan “t apareado” para referirse a la prueba t para datos apareados mediante la cual se mide si existe una diferencia entre los datos que no son independientes. Esto tiene sentido dado que el estudio fue realizado a los mismos pacientes en diferentes etapas. El test de una salida para ver si existe evidencia de que existe un descenso de la presión arterial se interpreta como un contraste unilateral –de una sola cola–; en el caso de los cambios bioquímicos se utilizan dos zonas de rechazo.

**6b.-Razone si es adecuada la utilización de un test para datos apareados.**

R: La aplicación del placebo se realizó a todos los pacientes, y se midió el efecto en dos momentos en donde después de la aplicación del tratamiento se dejó un periodo para que la variable de respuesta pueda rastrearse a sus niveles originales. Como son el mismo grupo en dos momentos distintos, no son independientes, por lo que el test t para datos apareados es adecuado.

**6c.- Explique la diferencia en la elección del tipo de contraste para analizar el descenso de la presión y para analizar los cambios bioquímicos.**

R: En el caso del descenso en la presión arterial, el interés del investigador es saber si en efecto hay evidencia para saber si descendió. Dado que ninguna presión elevada en hipertensos es deseable, no tiene sentido tener dos regiones de rechazo. Por el otro lado, los cambios bioquímicos pueden tener variaciones dentro de un intervalo que podrían indicar el efecto del medicamento o de alguna otra variable no observada; por ejemplo: si los niveles de HDL subieron o la glucosa disminuyó.

**7.- Los autores señalan que se aplicó el análisis de regresión lineal para estudiar la dependencia de la reducción de la presión arterial con la concentración plasmática de nifedipina. ¿Considera adecuada la metodología para los objetivos?**

R: En primera vista parece adecuada, pero no lo considero una metodología confiable dado que no existe un análisis de los residuos que compruebe los supuestos requeridos para una regresión lineal. También existe la posibilidad de considerar al tiempo como variable en un modelo de regresión lineal múltiple, por lo que no hay suficiente información para determinar si la regresión lineal simple fue el mejor modelo explicativo.

**RESPECTO A LOS RESULTADOS**

Lea con detenimiento, antes de responder, la sección de resultados.

----------------------------------------------------------------------------------

**8.-** Teniendo en cuenta la tabla I en la cual los resultados aparecen en forma de valores medios acompañados del error estandar de la media (SEM), demuestre que el descenso de la presión arterial sistólica atribuible a la nifedipna (en el sentido que lo afirman los autores) es estadísticamente significativa (p<0.001) para los datos en posición supina. Para ello conteste a todos y cada uno de los siguientes apartados:

**Hipótesis nula:** No existe diferencia de la presión arterial entre los periodos de aplicación de nifedipina y el placebo.

**Hipótesis alternativa:**  Existen diferencias en la presión arterial entre los dos periodos de aplicación de nifedipina y el placebo.

**Estadígrafo de contraste:**    donde

**Distribución del estadígrafo si Ho se verifica:**

**Valor experimental:**

**Región crítica:** , donde y hay 18 grados de libertad.

**Conclusión estadística al nivel de significación del 0.001:** Se rechaza la hipótesis nula, por lo que la evidencia altamente significativa para afirmar que la diferencia de medias es menor a cero.

**9.-** teniendo en cuenta la tabla II, los autores afirman que la presión arterial pretratamiento se correlaciona mejor con la reducción absoluta de la presión arterial, que con los valores expresados como porcentajes de los correspondientes valores placebo.

**¿Qué conclusiones sacaría de esta afirmación?**

Que existe información altamente significativa para afirmar que existe un efecto de la Nifedipina sobre los pacientes.

**10.- Lea la nota que aparece debajo de la tabla II. Escríbala correctamente.**

Nota: los valores de **r** se refieren a la regresión de los valores de la presión arterial sistólica en posición supina durante el pretratamiento. Los valores entre paréntesis aluden a los porcentajes de las reducciones absolutas de la presión arterial durante placebo.

**11.- Dado que en la tabla II aparecen los valores experimentales para “r” usted puede comprobar si son realmente significativos.**

**Calcule el valor crítico para el coeficiente “r” a los niveles de significación usuales, indicando con cuantos grados de libertad trabaja, y díganos si para las reducciones absolutas en posición supina podemos hablar de resultados altamente significativos.**

Dado que podemos afirmar que existe evidencia suficiente para no aceptar la hipótesis nula, por lo que las reducciones absolutas en posición supina son altamente significativas.

**12.-** En el apartado **DISCUSIÓN** los autores vuelven a insistir sobre los resultados de la tabla II, y aseguran haber demostrado que la presión arterial sistólica pretratamiento, medida en posición supina, es el mejor predictor de la reducción de la presión arterial sistólica o diastólica, tanto en posición supina como en ortostatismo, basando su afirmación en el hecho de que el coeficiente de correlación ha resultado significativo.

**Corrija la afirmación hecha por los autores indicando qué conclusiones se pueden sacar de esta tabla y qué metodología tendrían que haber utilizado para poder asegurar que el modelo de regresión utilizado tiene alto poder predictivo.**

Para poder realmente asegurar que el modelo de regresión tuvo un alto poder predictivo hay que asegurar de analizar la normalidad, independencia y homocedasticidad de los residuales. Además, en el estudio no se presenta algún modelo alternativo que evalúe si la posición supina y el ortostatismo son comparables. La única conclusión que podrían afirmar es que no existe evidencia suficiente para afirmar que el tratamiento no funciona para disminuir la presión arterial.