

Effect of Piperacillin-Tazobactam vs Meropenem on 30-Day Mortality for Patients With E coli or Klebsiella pneumoniae Bloodstream Infection and Ceftriaxone Resistance: A Randomized Clinical Trial. Harris PNA et al. JAMA 2018 Sep 11;320(10):984-994

18 – FEBRERO – 2020

Santiago Morro, Elena Sancho, Miguel Ángel García

A. ¿Son válidos los resultados del ensayo clínico?

Preguntas de eliminación

1. ¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?.....SÍ

Una pregunta debe definirse en términos de:

- *La población de estudio.*
- *La intervención realizada.*
- *Los resultados considerados.*

Hipótesis de trabajo: Piperazilina/tazobactam (P/T) puede ser una opción de tratamiento antibiótico ahorradora de carbapenémicos efectiva para tratar gérmenes productores de betalactamasas de espectro extendido (BLEE). Dicho de otro modo, valorar si P/T es una opción no inferior a carbapenémico (meropenem, M) para el tratamiento definitivo de bacteriemias causadas por E coli o Klebsiella spp no susceptibles a ceftriaxona y susceptibles a P/T y M. la causa más importante de esa R a ceftriaxona es la producción de beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE); de ahí el interés de usar la combinación betalactámico/inhibidor de beta-lactamasa.

El médico tratante tenía que estar de acuerdo en la inclusión del paciente en el estudio.

P: Criterios de inclusión: adultos ≥ 18 años (≥ 21 años en Singapur) con un aislamiento en hemocultivo de *E coli* o *Klebsiella* spp no susceptible (resistente, R) a ceftriaxona o cefotaxima, y susceptibles (sensibles, S) a P/T y M según protocolos locales de laboratorio. Enfermos no consecutivos.

Criterios de exclusión: alergia a fármacos incluidos en el estudio o de similar clase antibiótica, expectativa de supervivencia no superior a 96 horas, tratamiento sin intención curativa, bacteriemia polimicrobiana (excepto probable contaminación cutánea), inclusión previa en este estudio, embarazo o

lactancia, o necesidad concomitante de antibióticos contra bacilos Gram negativos.

I: P/T 4,5 g iv cada 6 horas versus meropenem (M) 1 g iv cada 8 horas, en infusión de 30 minutos, durante un mínimo de 4 días (máximo 14 días), con la duración total de tratamiento antibiótico determinada a juicio del médico del paciente. El ajuste para fallo renal se hizo de acuerdo con criterios especificados en el protocolo. Los pacientes se aleatorizaron en las primeras 72 horas de la recogida del hemocultivo.

O: Resultado principal: mortalidad de cualquier causa 30 días tras la aleatorización.

Otros resultados secundarios:

- tiempo hasta la resolución clínica y microbiológica de la infección -resolución de fiebre $>38^{\circ}\text{C}$ o leucocitosis $>12.000/\text{mm}^3$, y esterilización de los hemocultivos-
- Éxito clínico y microbiológico al 4º día tras la aleatorización: supervivencia, resolución de fiebre y leucocitosis, y cultivos negativos.
- Resolución microbiológica: esterilización de hemocultivos;
- Recaída de bacteriemia: re-crecimiento del mismo organismo en hemocultivo tras el final del tratamiento, pero antes de 30 días de aleatorización;
- Infección secundaria por germen resistente a M o P/T, o infección por C difficile.

2. ¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?..**SÍ**

- *¿Se mantuvo oculta la secuencia de aleatorización?*

Aleatorización a P/T o M en una ratio 1:1 con una lista de aleatorización preparada por adelantado en cada lugar de reclutamiento y estratificación. La secuencia de aleatorización se generó con bloques permutados aleatorizados de 2 y 4 pacientes, con el fármaco asignado administrado con un módulo de aleatorización en línea dentro del sistema de gestión de datos.

Estratificación de acuerdo a la especie infectante (E coli o Klebsiella spp, grupos E o K), presumible fuente de infección (tracto urinario o cualquier otro origen) y gravedad de la infección (índice de Pitt, que tiene en cuenta fiebre, hipotensión arterial, necesidad de ventilación mecánica, parada cardíaca y alteración del estado mental, $\leq 0 > 4$);
*estrato E1 (E coli de foco urinario, o de foco no urinario con índice Pitt ≤ 4),
*estrato E2 (E coli no urinario con índice Pitt >4);
*de forma análoga, estratos K1 y K2.

Cuantificación del índice de Pitt en el momento de inclusión del paciente en el estudio: fiebre (0-2), hipotensión arterial (0-2), necesidad de ventilación mecánica (0-2), parada cardíaca (0 – 4), estado mental (0-4). La puntuación mejor es 0, la peor es 14.

3. ¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él?.....SÍ

- ¿El seguimiento fue completo?
- ¿Se interrumpió precozmente el estudio?
- ¿Se analizaron los pacientes en el grupo al que fueron aleatoriamente asignados?

Figura 1. 1646 enfermos susceptibles de aleatorizarse, quedan 391 pacientes que se aleatorizan, y finalmente 378 incluídos en el análisis primario sin pérdidas de seguimiento (13; 3,3%), con explicación detallada de las retiradas y pérdidas.

Se planteó un primer análisis por protocolo, es decir, de pacientes que recibieron al menos 1 dosis del antibiótico al que estaban asignados. No realiza de entrada un análisis por intención de tratar.

Tras incluir 340 pacientes se encuentra una diferencia significativa en el resultado primario. Por ello, el 8-7-17 se decide la interrupción del estudio tras incluir 391 pacientes al ser altamente improbable demostrar la no inferioridad del tratamiento con P/T.

Preguntas de detalle

4. ¿Se mantuvieron ciegos al tratamiento los pacientes, los clínicos y el personal del estudio?.....NO

No aclara si los pacientes estaban cegados. Posiblemente los pacientes fueran capaces de distinguir si recibían un antibiótico cada 8 horas o cada 6 horas, aunque en este caso no tiene importancia dado que el evento principal que se mide (“mortalidad”) es duro.

Los medios tratantes y los investigadores no eran ciegos a la localización del tratamiento.

La valoración de las desviaciones del protocolo y de las inclusiones en el análisis por protocolo se hizo por asesores ciegos al tratamiento asignado.

5. ¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo?.....NO

- *En términos de otros factores que pudieran tener efecto sobre el resultado: edad, sexo, etc.*

Población de 26 hospitales en 9 países: Australia, Nueva Zelanda Singapur, Italia, Turquía, Líbano, Suráfrica, Arabia Saudí y Canadá desde febrero 2014 a

julio 2017. Tabla 1. Características de ambos grupos (P/T y M) bastante similares, con algunas diferencias:

*En el grupo M hay más diabéticos (41,4 vs 31,4%), mayor frecuencia de bacteriemia por infección urinaria (67 vs 54,8% y mayor APACHE II (21 vs 17,9).

*En el grupo P/T tienen mayor frecuencia de inmunodepresión (27,1 vs 20,9%), más neumonías (4,8 vs 1,6%; en total muy pocos casos), más neutropénicos (8,5 vs 4,7%), con un menor tiempo de recibir el tratamiento antibiótico desde el inicio de la infección (5,5 versus 9,6 horas).

En el día de la aleatorización en alrededor del 40% de pacientes se habían normalizado los marcadores inflamatorios.

Pese a la aleatorización, puede ser que la distribución de pacientes en los 2 grupos no sea totalmente homogénea. Debemos comprobar si el dato menos favorable siempre está en el grupo control y esto puede apoyar que el grupo tratamiento sea más efectivo (variable de confusión).

6. ¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?.....Sí

Figura 2 de Appendix. Los enfermos recibieron tratamiento antibiótico empírico inicial a juicio de su médico, al confirmar el aislamiento de E coli o Klebsiella R a ceftriaxona y S a P/T y M, se hace la visita de screening, para valorar si el enfermo puede entrar en el estudio: se aceptan si el paciente lleva < 72 horas desde la recogida inicial del cultivo, si otros patógenos significativos en el cultivo, sin necesidad de otros antibióticos anti Gram negativos; tras obtener el consentimiento, se aleatoriza a P/T o M, y sigue este tratamiento durante un mínimo de 4 días; el día 3 tras aleatorización se recoge hemocultivo, o hasta el día 5 si estaba febril (> 38°C). Se les siguió hasta 30 días tras la aleatorización, con llamada telefónica si el enfermo se había dado de alta. Se registró el tratamiento antibiótico recibido por el paciente hasta 48 horas antes del hemocultivo positivo y durante 30 días tras la aleatorización. Al día 5 post aleatorización el equipo tratante tenía la opción de parar antibióticos, continuar con el antibiótico asignado o hacer desescalada.

El tratamiento empírico se inició tras la recogida de los hemocultivos; se definió como “apropiado” si comenzó en las primeras 24 horas del hemocultivo positivo, y el aislado del hemocultivo es S.

No se desprender de la lectura del artículo datos de tratamiento diferencial de una rama frente a otra. Aunque como bien refiere en la Discusión, la ausencia de cegamiento al tratamiento empleado por los investigadores podría haber provocado el cese precoz del tratamiento con P/T si los clínicos percibían datos de fallo clínico.

Empirical therapy		
BLBLI	39 (20.7)	50 (26.2)
Carbapenem	26 (13.8)	29 (15.2)
Other	126 (67.0)	115 (60.2)
Combination empirical therapy – no. (%)		
Yes	79 (42.0)	77 (40.3)
'Step down' therapy* – no. (%)		
Aminoglycoside	1 (0.5)	0 (0)
β-lactam/β-lactamase inhibitor	8 (4.3)	5 (2.6)
Carbapenem	38 (20.2)	39 (20.4)
Fosfomicin	2 (1.1)	1 (0.5)
Fluoroquinolone	20 (10.6)	30 (15.7)
Trimethoprim-sulfamethoxazole	7 (3.7)	13 (6.8)
Other	2 (1.1)	2 (1.0)
None	109 (58.0)	103 (53.9)
Not recorded	3 (1.6)	0 (0)
Empirical therapy congruent with randomized drug¶ - no. (%)		
Yes	39 (20.7)	29 (15.2)

B. ¿Cuáles son los resultados?

7. ¿Es muy grande el efecto del tratamiento? ¿Qué resultados se midieron?

8. ¿Cuál es la precisión de este efecto? ¿Cuáles son sus intervalos de confianza?

*Se comparan proporciones de mortalidad de una rama frente a otra.

*Análisis de subgrupos: foco urinario vs no urinario, índice de bacteriemia de Pitt ≥ 4 vs <4 , E coli vs Klebsiella, tratamiento empírico adecuado vs inadecuado, bacteriemia asociada a cuidados sanitarios vs no asociada,

*Análisis de factores de riesgo distintos del tratamiento antibiótico con P/T o M se exploraron con una regresión logística multinómica.

*Margen de no inferioridad del 5%

*Resultado primario: 23 /187 pacientes fallecen en el grupo P/T vs 7/191 éxitos en el grupo M; 12,3 vs 3,7%, RAR 8,6%, NNT 12 (7-31), con un test de una cola 97,5% IC95% - ∞ a 14,5 $p=0,90$ para no inferioridad. El resultado es análogo al obtenido con el análisis por protocolo: 18/170 vs 7/186, RAR 6,8%. Por ello, el equipo de dirección del estudio decide interrumpirlo precozmente por la sospecha de daño y futilidad, ya que era altamente improbable que se pudiera demostrar la no inferioridad de P/T frente a M.

*Factores asociados a mayor mortalidad (Apéndice): fuente no urinaria (12,8 vs 4,8%), gravedad de la enfermedad con índice de Pitt ≥ 4 (18,5 vs 7,1%), comorbilidad según índice de Charlson, país con menores ingresos económicos (12,5 vs 6,9, $p=0,12$), infección asociada al cuidado sanitario (10,3 vs 4,9%, $p=0,06$), especie (E coli 7,3 vs K pneumoniae 11,8, $p=0,28$),

	GRUPO CONTROL	GRUPO EXPERIMENTAL
Pacientes incluidos	187	191
Pacientes perdidos		
Pacientes con evento	23	7
Pacientes evaluados	187	191
Tasa de pérdidas	0,0%	0,0%

	EVALUADO	IC 95 %
RA control	12,3%	7,6% a 17,0%
RA experimental	3,7%	1,0% a 6,3%
RR	0,30	0,13 a 0,68
RRR	-70,2%	-86,9% a -32,2%
RAR	-8,6%	-14,0% a -3,2%
NNT	12	7 a 31
OR	0,27	0,11 a 0,65

*Resultados secundarios: resultados algo mejores en el grupo M en cuanto a resolución clínica y microbiológica de la infección en el día 4, aunque sin significación estadística. La CMI de los aislamientos no tienen una influencia clara en el pronóstico

*Pocos eventos adversos.

En la tabla 5 (Apéndice) se realiza un análisis univariante para valorar qué factores pueden estar asociados a una disminución de mortalidad. La OR del tratamiento con P/T (frente al tratamiento con M, que se considera la referencia) es 3,69 (IC 95% 0 – 8,82), que incluye la unidad. De todos modos, este análisis parece planteado a posteriori, y puede ocurrir que la misma variable medida de varias formas arroje resultados estadísticamente significativos con un test estadístico, y no significativo con otros tests.

*Peros, o limitaciones, a los resultados descritos:

- Mortalidad global de este estudio (7,9%) es menor de la esperada, lo que refleja limitaciones en la inclusión NO CONSECUTIVA de enfermos.
- Exclusión de enfermos graves (que se consideraron que no iban a sobrevivir a las 96 h con alta probabilidad)
- Pocos enfermos fueron al estrato de gravedad mayor (10, 2,6%; índice Pitt ≥ 4 e infección no urinaria): ello sesgaría los resultados hacia pacientes con bajo riesgo de fallecer;

- Tratamiento empírico en los primeros días no está bajo el control del comité del estudio. El 67% de los pacientes recibieron tratamiento diferente a P/T o M antes de la aleatorización. Un 26% de enfermos aleatorizados a M recibieron betalactámico/inhibidor de betalactamasa, y 13,8% de enfermos aleatorizados a P/T recibieron un carbapenémico. Sólo un 15-20% de los pacientes recibieron de forma empírica un tratamiento congruente con la aleatorización posterior. Hay por tanto “contaminación” del resultado por exposición del antibiótico previo, y “arrastraría” el resultado hacia la no inferioridad.
- Tratamiento de desescalada sólo se realizó en 20,1% de pacientes.
- No se tiene información sobre si el control de foco es adecuado; aunque sí se refleja que se coloca derivación urinaria / nefrostomía en 27,1% de enfermos con P/T y 19,4% de enfermos con M.
- La mayoría de enfermos se reparten entre Singapur (157), Australia (105) y Turquía (48). Sólo 27 en Italia y 2 en Canadá.
- No se ha valorado la opción de perfusión extendida – continua. Dosis de M inferior a la habitual en pacientes graves (2g/8horas). Tampoco se describen ajustes de dosis por insuficiencia renal o por otros factores.
- El médico tratante debe estar de acuerdo con la inclusión, por lo que puede haber un sesgo de espectro (o case-mix), hipotéticamente descartando los enfermos más graves.

*Un metaanálisis reciente de estudios observacionales afirma la no inferioridad de P/T frente a M (Sfeir 2018), aunque estos estudios son más proclives a sesgos; en cambio, los ensayos clínicos pueden tener más dificultades en cuanto a generabilidad o aplicabilidad externa de sus resultados.

*Margen de no inferioridad: la mayor diferencia aceptable clínicamente entre los resultados de ambas ramas de tratamiento. Su margen de no inferioridad (5%) se definió en su protocolo de inicio, y es mucho menor que otros (TANGO I del 15%, en el que costaba detectar la no inferioridad).

*Pero ninguna muerte en el MERINO trial se debió a causa infecciosa.
eTabla 6 del Material Complementario Online

*Se sabe que el tratamiento antibiótico inapropiado es crucial en las primeras 48 horas, y este trabajo no influye en este intervalo -40% enfermos ya tenían marcadores de infección normalizados.

*Existe un efecto inóculo -al aumentar el inóculo del germen aumenta su CMI- frente a P/T en enterobacterias productoras de SHV y AmpC. Quizá este dato no se ha valorado adecuadamente en este trabajo. Además no se ha evaluado estadísticamente el mecanismo de R de las bacterias.

*Diferencias geográficas: Turquía aportó las 8 muertes de las 23 totales del grupo P/T.

C. ¿Pueden ayudarnos estos resultados?

9. ¿Pueden aplicarse estos resultados en tu medio o población local?

- *¿Crees que los pacientes incluidos en el ensayo son suficientemente parecidos a tus pacientes?*

Quizá problemas de poca generabilidad (población no española en el estudio). Descarta de entrada a enfermos graves. Sólo un 7-7,5% requirieron ingreso en UCI en cada grupo

10. ¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica?

- *En caso negativo, ¿en qué afecta eso a la decisión a tomar?*

Es difícil de comprender que un tratamiento antibiótico planificado tras la implantación inicial de la infección (a partir de los primeros 3 días) tenga influencia en la mortalidad del enfermo.

No se han valorado específicamente elementos importantes en el tratamiento de estos enfermos como el control precoz de foco. Solo menciona la opción de nefrostomía -y curiosamente se hacen más en el grupo que recibe P/T, y pese a eso los enfermos se mueren más-.

No se valora matemáticamente la “contaminación” de recibir primero M y luego P/T, o al revés.

11. ¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?

- *Es improbable que pueda deducirse del ensayo pero, ¿qué piensas tú al respecto?*

Los autores del trabajo indican que la combinación P/T se debe desechar para tratar bacteriemias por E coli o Klebsiella R a ceftriaxona. El estudio tiene TANTAS LIMITACIONES que no parece indicado hacer una afirmación tan categórica. Además, el diseño del estudio no permite ese tipo de afirmaciones, como mucho se puede decir que P/T no es “no inferior”

En cuanto al escenario:

- No tenemos con la lectura del estudio suficientes elementos de juicio para decantarnos definitivamente por el tratamiento con M. Quizá la opción con P/T, pese a todo, siga siendo dominante (antibiograma sensible), optimizando la farmacocinética con una perfusión extendida de 3 horas.

- el momento del control de foco debiera ser antes de lo relatado en el estudio. La “actitud expectante” en un enfermo en shock séptico no tiene sentido, debiera hacerse en las primeras 12-24 horas de manejo del enfermo en el hospital.

NOTA DE ESTADÍSTICA

<https://www.fundacionmf.org.ar/files/f2dca60817ae5385dce896d3a3c74b8b.pdf>

http://www.svcardiologia.org/es/images/documents/Avance_Cardiologico/art_vol_29_2009/Vol_29_1_2009/11.PluchinoS7681.pdf

Los estudios con control activo pueden ser de varios tipos. Un estudio de SUPERIORIDAD se plantea que TEXP es SUPERIOR al mejor tratamiento disponible TCON. En un estudio de EQUIVALENCIA se pretende valorar si el efecto de la INTERVENCIÓN = CONTROL. Un estudio de NO INFERIORIDAD se plantea para demostrar que el TEXP NO ES INFERIOR al TCON. La pregunta inicial es: ¿el TEXP es al menos tan eficaz, y no es inaceptablemente menos efectivo que TCON?

ESTE ESTUDIO SE PLANTEA COMO UN ESTUDIO DE NO INFERIORIDAD. Es decir, no es esperable que el tratamiento experimental TEXP sea más eficaz que el tratamiento convencional TCON aunque se esperan ventajas adicionales: perfil de seguridad, efectos secundarios, más fácil administración, etc.

En los estudios de no inferioridad se plantean hipótesis nula e hipótesis alternativa:

*H0: el nuevo tratamiento es MENOS EFICAZ O INFERIOR al estándar, $TEXP < TCON$.

*H1: el nuevo tratamiento es AL MENOS TAN EFICAZ COMO, O NO ES INFERIOR AL, tratamiento estándar. $TEXP \geq TCON$.

Aceptar la H0 o la H1 se fundamenta en una regla de decisión según un nivel de significación estadística de p.

Debemos definir a priori qué consideramos “al menos tan eficaz” o “no inferior” al TCON: seleccionar un MARGEN DE NO INFERIORIDAD. Demostrar que el efecto de TEXP – TCON no es inferior a “cierta cantidad” (DELTA). DELTA: cuán superior es el efecto de TCON vs efecto del TEXP para seguir considerándolo NO INFERIOR. Es la mayor diferencia de efecto que se considera sin relevancia clínica.

H0: efecto TEXP – efecto TCON > DELTA

H1: efecto TEXP – efecto TCON \leq DELTA.

Si no se rechaza la H0, se asume como razonable la H0 de inferioridad. Si se rechaza la H0, es porque el efecto del TEXP es menor que el efecto del TCON, aunque el efecto del TEXP podría ser mayor, similar o levemente menor al del TCON activo

P de no inferioridad: el TEXP logra claramente mejores resultados, menos eventos, que el TCON, p no inferioridad < 0,001, con lo que adoptamos H1 como cierta; esto quiere decir que si el TEXP fuese inferior, obtener dicho resultado sería tan improbable como $p < 0,001$.

Queremos demostrar la no inferioridad: valoras la H0 (de no inferioridad); si la p es significativa, no puedes decir que es no inferior, no recomiendas su uso (y en nuestro caso, interrumpes el estudio)

Riesgo alfa: probabilidad de rechazar H0 cuando es verdadera. Podemos realizar hipótesis de superioridad y de no inferioridad si controlamos ese riesgo alfa. ¿Cómo? En base a evidencia histórica, por correcto diseño y seguimiento del estudio, y con el uso de un tratamiento comparado adecuado.

Para un estudio de superioridad parece más adecuado el análisis por intención de tratar. Para el estudio de no inferioridad, parece más adecuado realizar análisis por intención de tratar y por protocolo (que reciben al menos 1 dosis del tratamiento) y valorar si hay diferencias entre un análisis y el otro y su congruencia (el porqué de esas diferencias).

Ejemplos:

estudio ONTARGET: comparar eficacia de telmisartan frente a ramipril:

- en base a un estudio previo HOPE se estable el delta de no inferioridad como 13%
- la comparación del outcome primario (eventos cardiovasculares)

VALORACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS Versión 30-4-2008

ENSAYO CLÍNICO: ONTARGET
 Evento evaluado: eventos cardiovasculares
 Referencia: RAMIPRIL control / TELMISARTAN experimental

	GRUPO CONTROL	GRUPO EXPERIMENTAL
Pacientes incluidos	8576	8542
Pacientes perdidos		
Pacientes con evento	1412	1423
Pacientes evaluados	8576	8542
Tasa de pérdidas	0,0%	0,0%

	EVALUADO	IC 95 %
<u>RA control</u>	16,5%	15,7% a 17,2%
<u>RA experimental</u>	16,7%	15,9% a 17,4%
<u>RR</u>	1,01	0,95 a 1,08
<u>RRR</u>	1,2%	-5,4% a 8,2%
<u>RAR</u>	0,2%	-0,9% a 1,3%
<u>NNT</u>	515	-111 a 77
<u>OR</u>	1,01	0,94 a 1,10

Duración del seguimiento:

ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD

	GRUPO CONTROL	GRUPO EXPERIMENTAL
	16,5%	15,7% a 17,2%
	16,7%	15,9% a 17,4%
	1,01	0,95 a 1,08
	1,2%	-5,4% a 8,2%
	0,2%	-0,9% a 1,3%
	515	-111 a 77
	1,01	0,94 a 1,10

El estudio usa un test de 2 colas.

El RR descrito en el estudio es 1,01 (IC 95% 0,94 – 1.09).

El límite superior del IC (1,09) es significativamente menor que el límite predefinido de no inferioridad (1,13) por tanto se dice que es significativamente NO INFERIOR (con una p <

0,004). el límite inferior del IC es 0,94 (mayor al límite inferior de no inferioridad, 0,87). Por tanto, podemos concluir que ambos tratamientos son equivalentes.

En el estudio MERINO:

VALORACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS			Versión 30-4-2008
ENSAYO CLÍNICO: MERINO			
Evento evaluado: Muerte por cualquier causa a los 30 días			
Referencia: P/T control / M experimental			
	GRUPO CONTROL	GRUPO EXPERIMENTAL	Duración del seguimiento:
Pacientes incluidos	187	191	
Pacientes perdidos			
Pacientes con evento	23	7	
Pacientes evaluados	187	191	
Tasa de pérdidas	0,0%	0,0%	

	EVALUADO		IC 95 %	
	GRUPO CONTROL	GRUPO EXPERIMENTAL	GRUPO CONTROL	GRUPO EXPERIMENTAL
RA control	12,3%	7,6%	7,6% a 17,0%	
RA experimental	3,7%	1,0%	1,0% a 6,3%	
RR	0,30	0,13	0,13 a 0,68	
RRR	-70,2%	-86,9%	-86,9% a -32,2%	
RAR	-8,6%	-14,0%	-14,0% a -3,2%	
NNT	12	7	7 a 31	
OR	0,27	0,11	0,11 a 0,65	

ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD		
GRUPO CONTROL	GRUPO EXPERIMENTAL	IC 95 %
		12,3%
		7,6%
		7,6% a 17,0%
		3,7%
		1,0%
		1,0% a 6,3%
		0,30
		0,13
		0,13 a 0,68
		-70,2%
		-86,9%
		-86,9% a -32,2%
		-8,6%
		-14,0%
		-14,0% a -3,2%
		12
		7
		7 a 31
		0,27
		0,11
		0,11 a 0,65

Margen de no inferioridad establecido DELTA 5%

RAR reducción absoluta de riesgo -8,6% (IC 95% -14 a -3,2%). Vamos a hacer la diferencia al revés, con valores positivos, para poder entender mejor el concepto.

El margen superior del IC (14%) es claramente mayor al límite superior del IC establecido (5%), con lo cual no se descarta la no inferioridad (p 0,90). el margen inferior del IC (3,2) es superior a 0. por todo ello, el resultado es NO CONCLUYENTE (ejemplo intermedio entre D y E).

A FAVOR DE P/T II DELTA II A FAVOR DE M

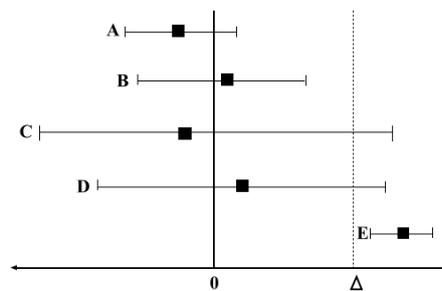


Figura 1. Posibles resultados de no-inferioridad. A y B: no-inferior; C y D: no concluyente; E: inferior.