

Análisis crítico de un ensayo clínico de no-inferioridad

RENATO OCAMPO¹

Critical analysis of a noninferiority trial

Abstract

In the era of diseases with highly efficacious treatments, the publication of randomized noninferiority clinical trials is increasingly frequent. However, users of medical literature are less familiar with this type of studies. The aim of this article is to give an introduction to the critical assessment of noninferiority clinical trials, through the solving of a therapeutic dilemma, which will be addressed through the analysis of a recently published trial of this type.

Keywords: *clinical trials, noninferiority trials*

1. Unidad de Infectología, Hospital Regional de Talca, Facultad de Medicina, Universidad Católica del Maule

Correspondencia

Renato Ocampo
1 norte 1990, Talca
E.mail: rocampo@hospitaldetalca.cl

Introducción

Tradicionalmente, los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) evalúan si un tratamiento experimental tiene una mayor eficacia comparado con placebo u otro tratamiento activo (ECA de superioridad). No obstante, hay situaciones en las cuales estos estudios son menos factibles, dado que ya existe un tratamiento estándar de alta eficacia, por lo que las posibilidades de demostrar superioridad respecto a éste son bajas y no es ético realizar un ECA controlado con placebo. En este escenario se ha instalado un nuevo paradigma, en el cual un tratamiento experimental con algunas ventajas potenciales (ej. menores efectos adversos, reducción de costos) se compara rigurosamente con un estándar terapéutico, con el objetivo de demostrar que -si bien, no es necesariamente mejores al menos tan eficaz como éste (o dicho de otra forma, su eficacia “es no mucho peor”), de modo que puede ser considerado como una alternativa de tratamiento aceptable; estos es-

tudios son conocidos como ensayos clínicos de no-inferioridad¹. Aunque el número de ECA publicados que siguen esta metodología ha ido en aumento, los usuarios de la literatura científica nos encontramos menos familiarizados con su lectura. Este artículo tiene como objetivo introducir a los lectores en el análisis crítico de los ECA de no-inferioridad, mediante la lectura en profundidad de un artículo de este tipo (recientemente publicado y con alto impacto en la práctica clínica infectológica), que permitirá dar respuesta a un dilema terapéutico.

Escenario clínico

Supongamos que somos los médicos tratantes de una paciente de 32 años, sometida recientemente a un trasplante renal y que se encuentra recibiendo tratamiento inmunosupresor. Hace 3 días comenzó con fiebre alta, taquicardia y dolor en el injerto renal. El sedimento urinario mostró bacterias y piocitos abundantes. Des-

pués de la toma de cultivos (sangre y orina) se le indicó tratamiento antibiótico con piperacilina-tazobactam (PT). Los hemocultivos y urocultivo resultaron positivos para *Klebsiella pneumoniae* productora de betalactamasas de amplio espectro (BLEE+; por tanto, resistente a ceftriaxona), sensible a PT, imipenem y meropenem. Un colega nos sugiere cambiar el tratamiento a meropenem, pero no estamos seguros de hacerlo, pues la paciente ha evolucionado bien. Además, hace un par de años leímos una revisión sistemática que no demostró diferencias significativas de mortalidad entre los carbapenémicos y los betalactámicos asociados a inhibidores de β -lactamasas (BL/IBL)². Como ya han pasado varios años desde la publicación de ese estudio, decidimos revisar la literatura más reciente para tomar la decisión terapéutica.

Pregunta clínica y búsqueda de la mejor evidencia

Para partir, estructuramos nuestra pregunta clínica usando el formato para preguntas de terapia (Pacientes Intervención Comparador Outcome). Nuestra pregunta quedó estructurada de la siguiente forma: ¿en pacientes con bacteriemia por *K. pneumoniae* resistente a ceftriaxona, el tratamiento con carbapenémicos versus piperacilina-tazobactam reduce la mortalidad?

Para realizar una búsqueda eficiente de la mejor evidencia disponible decidimos utilizar, en primer lugar, una fuente de resúmenes basados en evidencia. Para ello ingresamos a UpToDate® (fuente que presenta la evidencia actualizada y procesada), donde realizamos la búsqueda utilizando los términos: “(carbapenem AND piperacillin-tazobactam) AND (*Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection AND ceftriaxone resistance) AND (mortality)”. El buscador de UpToDate® nos dirigió al tema “betalactamasas de espectro extendido” donde, en el apartado de opciones

terapéuticas, el autor sostiene que “el tratamiento con un carbapenémico produce los mejores resultados en términos de supervivencia”, basándose en los resultados de un ensayo clínico aleatorizado publicado recientemente, titulado “Efecto de piperacilina-tazobactam versus meropenem en la mortalidad a 30 días en pacientes con infección del torrente sanguíneo por *E. coli* o *K. pneumoniae* resistentes a ceftriaxona: un ensayo clínico aleatorizado” (también conocido como estudio MERINO)^{3,4}. Después de conseguir una copia del texto completo del artículo, nos dispusimos a leerlo en forma crítica.

El estudio corresponde a un ECA de no-inferioridad, en el cual 391 adultos que cursaban con bacteriemia por *E. coli* o *K. pneumoniae* resistentes a ceftriaxona fueron aleatorizados a recibir tratamiento definitivo (con conocimiento del antibiograma) con PT 4,5 g c/6 hr iv (intervención en estudio) o meropenem 1 g c/8 hr iv (comparador). La aleatorización se realizó dentro de las 72 hrs desde la toma de los hemocultivos y la droga en estudio se administró por un mínimo de 4 días y un máximo de 14 días desde la aleatorización, con la duración del tratamiento definida por el médico tratante. El resultado primario a comparar fue la mortalidad por todas las causas a los 30 días desde la aleatorización. Al cabo de ese tiempo, 23 de 187 (12,3%) pacientes tratados con PT y 7 de 191 (3,7%) tratados con meropenem habían muerto. La diferencia de riesgo fue 8,6%, con un límite superior del intervalo de confianza (IC) de 14,5% (umbral de no-inferioridad=5%), por lo que el tratamiento con PT no demostró tener una mortalidad a 30 días no-inferior a meropenem. Adicionalmente, no se demostró diferencias en resultados secundarios, tales como tiempo hasta la resolución clínica y microbiológica, recaída de la bacteriemia, nuevas infecciones por bacterias resistentes a PT o meropenem, o diarrea asociada a *Clostridioides difficile* (DACD).

Lectura crítica del artículo

No obstante de los resultados y conclusiones del estudio, debemos realizar una lectura crítica de éste. Este proceso lo dividiremos en tres partes, basándonos en las recomendaciones de las Guías de Usuarios para la Literatura Médica que han sido publicadas por la red JAMA (tabla N°1)^{5,6}:

1. Evaluar el riesgo de sesgo del estudio (validez interna): determinar si los resultados presentados corresponden al verdadero efecto del tratamiento o, por el contrario, están falseados por error sistemático. Los elementos a evaluar son:

1.1. Aleatorización: uno de los pilares de la validez interna de un ensayo clínico es la asignación aleatoria del grupo de tratamiento, lo cual se cumplió en este estudio. Además, en la metodología quedó claro que el investigador que enrolaba a los sujetos no tenía la posibilidad de controlar el brazo de estudio al cual éstos eran asignados, dado que se usó un módulo de aleatorización en línea.

1.2. Grupos de estudio con factores pronósticos basales comparables: para evaluar con claridad el efecto de los tratamientos en comparación, es ideal que los grupos sean similares respecto a sus variables pronósticas iniciales, al menos aquellas que son conocidas. Este balance se debiera lograr por efecto de la aleatorización, siempre que el tamaño muestral sea suficiente. En este estudio las características basales eran similares entre los dos grupos, aunque el tratado con PT tenía una mayor proporción de pacientes con foco primario no-urinario (45,2% vs 33%), inmunosupresión (27,1% vs 20,9%) y neutropenia (8,5% vs 4,7%), lo cual podría favorecer al grupo tratado con meropenem; por otra parte, el grupo tratado con meropenem tenía una mayor proporción de diabéticos (41,4% vs 31,4%) y

mayor latencia hasta la administración de antibióticos apropiados (9,6 hr vs 5,5 hr), lo cual podría favorecer al grupo tratado con PT. Por fortuna, aunque los grupos de tratamiento no sean completamente similares respecto a sus características basales, no todo está perdido, dado que las técnicas estadísticas permiten ajustar los resultados considerando estas diferencias. En este estudio se hizo un análisis ajustado (usando modelo de regresión logística multivariable) por foco primario e índice de comorbilidades, sin modificar mayormente los resultados.

Cabe destacar que, dado que hay un retraso entre la toma de los hemocultivos y su resultado definitivo, el tratamiento recibido antes de tener dichos resultados no estaba bajo el control de los investigadores. Es por ello que empíricamente 13,8% de los sujetos aleatorizados a PT recibieron un carbapenémico y 25,7% de los aleatorizados a meropenem recibieron un β -lactámico con inhibidor de β -lactamasas. Esta “contaminación” del tratamiento antibiótico recibido podría sesgar los resultados del estudio, sin embargo, lo haría a favor de la no-inferioridad, por lo que no afecta las conclusiones del estudio.

1.3. Enmascaramiento: es ideal que el estudio sea enmascarado (pacientes, tratantes e investigadores), para evitar diferencias en el efecto placebo, co-intervenciones o sesgos en la recolección y análisis de datos, así como en la adjudicación de los resultados. Este estudio no fue enmascarado, debido a dificultades logísticas (los antibióticos en estudio tenían diferente dosificación). Sin embargo, este sesgo se atenúa dado que el resultado primario (mortalidad) es una variable objetiva. Por otra parte, el que los tratantes supieran qué antibiótico recibía su paciente podría haber propiciado un cese precoz de PT en el caso de que percibieran una falla clínica del tratamiento o si tenían menos confianza en este antibiótico. En efecto, un 22,9% de los pacientes

asignados a PT cambiaron tratamiento a un carbapenémico (2,7% antes del quinto día de tratamiento y 20,2% después del cuarto día, dado que el diseño del estudio lo permitía). Esto podría sesgar los resultados, pero a favor del grupo tratado con PT. Por tanto, la falta de enmascaramiento no debiera cambiar las conclusiones del estudio.

1.4. Tratamiento similar de los grupos, aparte de la intervención experimental: las diferencias en el cuidado de los pacientes aparte de la intervención en estudio (co-intervenciones) pueden sesgar los resultados. Este problema es más importante en los estudios no enmascarados, dada la posibilidad de administrar -en forma consciente o inconsciente- co-intervenciones efectivas de forma diferencial a los grupos. En el caso del estudio MERINO, los pacientes no recibieron otros antibióticos en forma concomitante y una proporción similar en ambos grupos fue admitido a UCI, recibiendo el soporte que eso implica. Sin embargo, en las bacteriemias por bacilos gramnegativos es muy importante el control del foco primario (ej. drenaje de abscesos, aseo quirúrgico, retiro de catéter venoso central infectado, etc), lo cual no fue estudiado por los investigadores y podría sesgar los resultados, en caso de haber diferencias entre los dos brazos de tratamiento.

1.5. Seguimiento completo: idealmente se debe conocer el estatus de cada paciente en relación a la variable de resultado. Mientras mayor sea el número de sujetos con resultado desconocido, mayor será el riesgo de sesgo. En este estudio, se perdió el seguimiento de solo un paciente (tratado con PT); al poner a ese paciente perdido en el mejor y peor escenario (vivo o muerto, respectivamente), no se modificaron significativamente los resultados.

1.6. Análisis de los sujetos en el grupo al cual fueron asignados y de acuerdo al tra-

tamiento que recibieron: los pacientes deben ser analizados en el grupo al cual fueron asignados, hayan adherido o no al tratamiento (análisis por intención de tratar). De esta forma se mantiene la comparación no sesgada, proporcionada por la aleatorización. Este principio es fundamental en los ECA de superioridad. Sin embargo, en los ECA de no-inferioridad se debe realizar además un análisis “por protocolo” (incluyendo solo a los sujetos que adhirieron al protocolo de tratamiento), dado que el análisis por intención de tratar puede hacer que un tratamiento inferior aparezca como “no-inferior”, si es que la adherencia a los tratamientos ha sido baja en ambos grupos¹. En este estudio se realizó análisis por intención de tratar y por protocolo, con resultados concordantes entre ambos.

1.7. Detención precoz del estudio: los estudios que se detienen precozmente -por mostrar un gran beneficio aparente- pueden sobreestimar los efectos de los tratamientos. Por otra parte, un seguimiento demasiado corto puede ocultar información importante, que solo el seguimiento más largo puede evidenciar. Este estudio detuvo precozmente el enrolamiento de pacientes luego de que el comité de seguridad y revisión de datos determinara que, aunque se consiguiera el enrolamiento completo del tamaño muestral calculado, era muy improbable que se demostrara no-inferioridad de PT. Esta decisión está debidamente fundamentada y no debiera afectar la validez del estudio.

Respecto al periodo de seguimiento del estudio (30 días), éste no parece ser demasiado corto, en el contexto de una infección grave y potencialmente fatal a corto plazo. Lo que llama la atención es que, según los datos suplementarios del estudio, la muerte de los pacientes no se debió al fracaso del tratamiento de la bacteriemia, sino que se atribuyó principalmente a cáncer o nuevas infecciones. Cuando se consultó a los autores el porqué los

pacientes tratados con PT tenían una mayor letalidad, su hipótesis fue que el tratamiento inadecuado de una infección (en este caso, por el uso de PT en vez de meropenem en bacteriemia) podría haber acelerado la muerte de pacientes ya destinados a morir por sus comorbilidades⁷. En ese sentido, sería pertinente ver qué pasaría con la mortalidad de estos pacientes en un seguimiento más largo (ej. tres y seis meses).

1.8. Preservación del efecto del estándar de tratamiento: un aspecto específico en cuanto a la validez de los ECA de no-inferioridad consiste en la aplicación óptima del estándar de tratamiento. Por ejemplo, si se enrola pacientes no adherentes, con baja probabilidad de responder al tratamiento, se usa una dosis menor a la recomendada o se termina el seguimiento antes de que se manifiesten completamente los efectos, habrá un sesgo hacia la no-inferioridad. Otra forma de evaluarlo, es comparando la tasa de eventos del grupo estándar con lo previamente publicado (si la supera, sugiere una aplicación subóptima de éste). En el caso de este estudio, más del 90% de los sujetos que recibieron el tratamiento tuvieron adherencia completa al protocolo; un 84% tenía infecciones “menos severas” (no estaban demasiado graves como para no responder al tratamiento); la dosis y vía de administración del estándar fue la adecuada; por último, la letalidad observada en el grupo tratado con meropenem fue inferior a la previamente reportada por la literatura (3,7 versus 16,7%, respectivamente)⁸. Por tanto, podemos concluir que el efecto del estándar (meropenem) fue adecuadamente preservado.

2. Evaluar los resultados del estudio

Cuando se analizan los resultados de un ECA de superioridad, “el no encontrar una diferencia en la eficacia de los tratamientos no es evidencia de que ésta no exista”. Por ello, si

se quiere determinar que un tratamiento tiene una eficacia “no mucho peor” que el tratamiento estándar, se requiere realizar un ECA de no-inferioridad. El concepto de no-inferioridad puede resultar confuso y limitado, pues el tratamiento en estudio puede ser menos eficaz que el estándar (eficacia inferior), pero “no tanto” como para que esto sea un problema (a la vez es “no-inferior”)⁶. Nótese, que la no-inferioridad no es sinónimo de “equivalencia”, concepto que traduce que un tratamiento es “no mucho peor, pero a la vez no mucho mejor” que el comparador. La racionalidad del diseño de no-inferioridad del estudio MERINO se basa en que el tratamiento con PT podría evitar el sobreuso de carbapenémicos, siempre que su eficacia no fuera mucho peor que meropenem.

Al analizar un estudio de no-inferioridad se obtienen las proporciones de eventos en cada grupo, para luego calcular la diferencia de riesgo puntual y su IC unilateral o bilateral (tradicionalmente con una confianza de 97,5% y 95%, respectivamente). Luego se compara el límite superior del IC con el umbral de no-inferioridad. Éste deber ser definido durante la fase el diseño del estudio y corresponde a la máxima pérdida de eficacia que se está dispuesto a tolerar. Este límite debe preservar una proporción mínima clínicamente aceptable del efecto que tiene el estándar terapéutico⁹. Si el umbral no es superado, se concluye que existe no-inferioridad del tratamiento en estudio versus el comparador (Figura N°1, escenario B). En el caso de que el límite superior del IC unilateral traspase el umbral, se concluye que el resultado es indeterminado, es decir no se demuestra no-inferioridad, pero ésta aún es posible (Figura N°1, escenario C). En el caso de este estudio, en el análisis por intención de tratar, el riesgo de mortalidad a 30 días en el grupo de PT fue 12,3%, mientras que en el grupo de meropenem fue 3,7%. La diferencia de riesgo puntual (PT menos meropenem) fue 8,6%. El IC unilateral (confianza

de 97,5%) de esta diferencia fue $-\infty$ a 14,5%. Como el límite superior del IC (14,5%) superó el umbral preestablecido (5%), PT no logró demostrar no-inferioridad versus meropenem (resultado indeterminado). Estos resultados fueron también consistentes en el análisis por protocolo.

Pese a que los resultados del estudio MERINO no permitieron concluir a los autores que PT es no-inferior a meropenem (y que el hecho de que no se demuestre no-inferioridad no implica que un tratamiento sea inferior), gran parte de la comunidad científica actualmente piensa que PT es inferior a meropenem para tratar bacteriemias por enterobacterias BLEE+. En efecto, según las directrices para el reporte de ECA de no-inferioridad, los datos de este tipo de estudios podrían utilizarse también para evaluar superioridad de un tratamiento. Se establece que “una vez que se ha demostrado no-inferioridad”, es aceptable evaluar si el nuevo tratamiento es superior al estándar de referencia, “usando metodología definida a priori en el protocolo del estudio” y con un análisis por intención de tratar¹. Para ello es necesario el cálculo del IC bilateral.

Si ambos extremos del IC están dentro de la zona de no-inferioridad y el límite superior de éste es menor a cero, junto con demostrarse no-inferioridad se evidencia la superioridad del tratamiento en estudio (figura N°1, escenario A). Por el contrario, si el IC está íntegramente en la zona de no-inferioridad y el límite inferior de éste es mayor a cero, se concluye que el tratamiento experimental tiene una eficacia inferior, pero a la vez es –paradójicamente– “no-inferior” (Figura N°1, escenario D). Cuando el límite inferior del IC es mayor a cero pero menor al umbral de no-inferioridad, y el límite superior del IC traspasa este límite, se concluye que el tratamiento en estudio tiene una eficacia inferior, pero la no-inferioridad es indeterminada (Figura N°1, escenario E). Por último, si el IC está íntegramente fuera de la zona de no-inferioridad, se concluye

que el tratamiento en estudio es inferior que el comparador (Figura N°1, escenario F)⁶.

Cuando los autores presentaron por primera vez los resultados de este estudio MERINO, en el XXVIII Congreso Europeo de Microbiología y Enfermedades Infecciosas (ECCMID) 2018, informaron el IC bilateral de la diferencia de riesgo (IC 95%= 3,4 – 14,5%) y concluyeron que PT es inferior a meropenem⁷. Al publicar los resultados, fueron más conservadores en su conclusión (“PT no resultó en una mortalidad no-inferior a 30 días”), probablemente porque la evaluación de la inferioridad de PT versus meropenem no fue especificada en el protocolo del estudio y por tanto, es parte de un análisis post hoc.

Además, otro de los elementos que apoya la inferioridad de PT es que los pacientes incluidos en el estudio MERINO eran “menos graves” que aquellos que habitualmente se encuentran cursando bacteriemias por enterobacterias BLEE+, y ni siquiera en ese escenario “favorable” PT logró demostrar no-inferioridad.

3. Determinar si puedo aplicar los resultados al cuidado de mi paciente (validez externa)

3.1. Similitud de los pacientes del estudio con mi paciente: una forma simple (pero muy rígida) de evaluar si los resultados del estudio son aplicables a mi paciente consiste en aplicar a éste los criterios de inclusión y exclusión usados en el ensayo clínico. Si el paciente hubiese calificado para ingresar al estudio, los resultados pueden ser aplicados a éste con confianza. Otra forma –más criteriosa– de determinar la aplicabilidad de los resultados, en caso de pacientes que no cumplen rigurosamente los criterios de inclusión o exclusión, es evaluar concienzudamente si existe alguna razón de peso por la cual los resultados no puedan ser aplicados. Al realizar este ejercicio en nuestra paciente, nos damos cuenta de que

cumple los criterios de inclusión y no tiene ningún criterio de exclusión, por lo que los resultados del estudio MERINO pueden ser aplicados plenamente a su tratamiento.

3.2. Importancia de los resultados incluidos: un tratamiento está claramente indicado cuando es capaz de proporcionar beneficios importantes a los pacientes. En el caso de una patología infecciosa potencialmente letal a corto plazo, el resultado más importante que debe ser buscado es la disminución del riesgo de morir. Es precisamente ese el resultado primario que fue elegido en el estudio MERINO para comparar la eficacia de los tratamientos. Por otra parte, también es importante incluir resultados que evalúen la seguridad de los tratamientos. En este caso, es muy pertinente comparar la tasa de eventos adversos que tienen los tratamientos antibióticos, incluyendo sobreinfecciones por cepas resistentes o DACD, lo cual fue adecuadamente considerado en este estudio.

3.3. Balance entre ventajas del tratamiento experimental y sus riesgos / costos: en un estudio de no-inferioridad lo que se desea evaluar finalmente es si la potencial disminución de la eficacia del tratamiento experimental (“no mucho peor, hasta un límite tolerable”) se ve compensada por sus beneficios en otros aspectos. En este caso, la potencial ventaja del uso de PT para tratar bacteriemias por enterobacterias resistentes a ceftriaxona (usar menos carbapenémicos) no se ve compensada, dado que la pérdida de eficacia excede lo tolerable.

Resolución del dilema clínico

Habiendo realizado la lectura crítica del estudio MERINO podemos decir que, si bien existen algunas limitaciones metodológicas (falta de enmascaramiento; falta de información respecto al grado de control del foco primario), sus resultados son válidos y aplicables

a nuestro paciente.

Respecto a los resultados propiamente dichos, no se logró demostrar no-inferioridad de PT versus meropenem para el tratamiento de la bacteriemia por enterobacterias resistentes a ceftriaxona. Si bien esto constituye un resultado estadísticamente “indeterminado” (no-inferioridad no descartada), el cálculo del IC bilateral (análisis post hoc) indica que PT tiene una eficacia inferior que meropenem, incluso en el contexto de pacientes bacteriémicos “menos críticos”. Por ello, en el caso de la paciente descrita en el caso clínico, es conveniente cambiar el tratamiento a meropenem, aunque haya tenido una evolución inicial favorable.

Conclusiones

Los ECA de no-inferioridad están siendo realizados con mayor frecuencia en la investigación clínica. Su lectura crítica debe seguir un esquema similar al de los ECA de superioridad, aunque con algunos matices. Con respecto a la validez interna, debe realizarse un análisis por protocolo, además del por intención de tratar. Asimismo, debe prestarse especial atención a que la aplicación del estándar terapéutico haya sido óptima. En cuanto al análisis de los resultados, debe evaluarse los intervalos de confianza y su relación con el umbral de no-inferioridad.

Bibliografía

1. Kaji AH, Lewis RJ. Noninferiority Trials: Is a New Treatment Almost as Effective as Another? *JAMA* 2015;313:2371-2.
2. Vardakas KZ, Tansarli GS, Rafailidis PI, Falagas ME. Carbapenems versus alternative antibiotics for the treatment of bacteraemia due to Enterobacteriaceae producing extended-spectrum beta-lactamases: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:2793-803.

3. Munoz-Price, L Silvia. Extended-spectrum beta-lactamases. UpToDate. Wolters Kluwer. (Accessed January, 23, 2019, at <https://www.uptodate.com>.)
4. Harris PNA, Tambyah PA, Lye DC, et al. 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. JAMA 2018;320:984-94.
5. Walsh M, Perkovic V, Manns B, et al. Therapy (Randomized Trials). In: Guyatt G, Rennie D, Meade M, Cook D, eds. Users' Guides to the Medical Literature. New York: McGrawHill; 2015:59-73.
6. Mulla SM, Scott IA, Jackevicius CA, You JJ, Guyatt G. How to Use a Noninferiority Trial. In: Guyatt G, Rennie D, Meade M, Cook D, eds. Users' Guides to the Medical Literature. New York: McGrawHill; 2015:75-85.
7. An endless one-sided confidence in Pip-tazo? 2018. (Accessed January, 23, 2019, at <https://reflectionsipc.com/2018/09/21/an-endless-one-sided-confidence-in-pip-tazo/>.)
8. Rodriguez-Bano J, Navarro MD, Retamar P, Picon E, Pascual A. beta-Lactam/beta-lactam inhibitor combinations for the treatment of bacteremia due to extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli: a post hoc analysis of prospective cohorts. Clin Infect Dis 2012;54:167-74.
9. Mauri L, D'Agostino RB, Sr. Challenges in the Design and Interpretation of Noninferiority Trials. N Engl J Med 2017;377:1357-67.

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none">1. ¿Son los resultados válidos?<ol style="list-style-type: none">1.1. ¿Fueron los pacientes aleatorizados?1.2. ¿Fueron los grupos de estudio comparables respecto a factores pronósticos basales?1.3. ¿En qué medida el estudio fue enmascarado?1.4. Aparte de la intervención experimental ¿se ha tratado a los grupos de la misma forma?1.5. ¿Fue completo el seguimiento?1.6. ¿Los sujetos fueron analizados en los grupos a los cuales fueron aleatorizados y de acuerdo al tratamiento que recibieron? ¿se realizó también análisis por protocolo?1.7. ¿El estudio se detuvo precozmente?1.8. ¿Se preservó adecuadamente el efecto del estándar de tratamiento?2. ¿Cuáles son los resultados?<ol style="list-style-type: none">2.1. ¿El valor máximo del intervalo de confianza sobrepasa el umbral de no-inferioridad previamente establecido?3. ¿Cómo puedo aplicar los resultados al cuidado de mi paciente?<ol style="list-style-type: none">3.1. ¿Fueron los pacientes del estudio similares a mi paciente?3.2. ¿Fueron considerados todos los resultados importantes para el paciente?3.3. ¿Compensan las potenciales ventajas del tratamiento experimental sus riesgos y costos? |
|--|

Tabla N°1. Criterios para la lectura crítica de un ensayo clínico de no-inferioridad

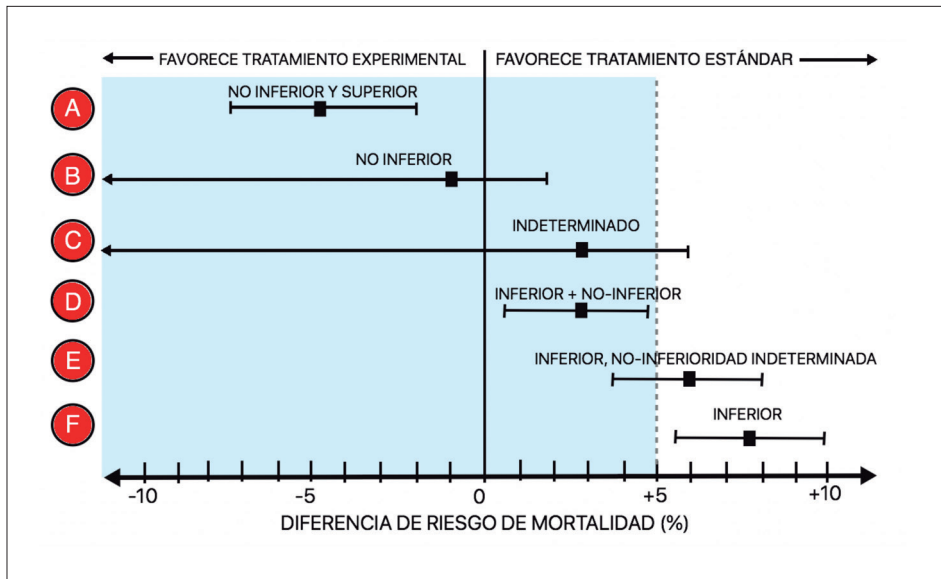


Figura N°1. Escenarios posibles con los resultados de un ensayo clínico aleatorizado de no-inferioridad. En cada uno de ellos se presenta la diferencia de riesgo de mortalidad puntual (cuadrados negros) y su intervalo de confianza (en los escenarios B y C, los intervalos de confianza son unilaterales). La línea vertical discontinua representa el umbral de no-inferioridad y el área coloreada, la zona de no-inferioridad.