

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas
www.evidenciasenpediatria.es

Apunte metodológico

Apunte metodológico: los ensayos clínicos de no inferioridad

Pérez-Moneo Agapito B

Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Infanta Leonor. Facultad de Medicina. Universidad Complutense. Madrid. España.

Correspondencia: Begoña Pérez-Moneo Agapito: begopma@gmail.com

Fecha de recepción: 6 de febrero de 2026 • Fecha de aceptación: 16 de febrero de 2026
Fecha de publicación del artículo: 11 de marzo de 2026

Evid Pediatr. 2026;22:8.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Pérez-Moneo Agapito B. Apunte metodológico: los ensayos clínicos de no inferioridad. Evid Pediatr. 2025;22:8.

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín de novedades en
<http://www.evidenciasenpediatria.es>

Este artículo está disponible en: <http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2025;22:8>.
©2005-26 • ISSN: 1885-7388

Este es un artículo Open Access bajo la licencia
CC BY-NC-ND (Reconocimiento-No comercial-Sin obras derivadas): <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.es>

Apunte metodológico: los ensayos clínicos de no inferioridad

Pérez-Moneo Agapito B

Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Infanta Leonor. Facultad de Medicina. Universidad Complutense. Madrid. España.

Correspondencia: Begoña Pérez-Moneo Agapito: begopma@gmail.com

Los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) son aceptados generalmente como el mejor método para comparar los efectos de los tratamientos. El objetivo principal de un ECA suele ser demostrar que un nuevo tratamiento es superior a una terapia o placebo establecido; a esto se le conoce como estudio de superioridad. Sin embargo, a veces el objetivo de un ECA no es demostrar superioridad, sino igualdad o no inferioridad con respecto a una terapia establecida. De esta manera, podemos categorizar a los ECA en diferentes tipos según su hipótesis:

- Estudios de superioridad: la hipótesis es que la intervención experimental es mejor que el control. El objetivo es demostrar que la diferencia en el efecto entre el tratamiento experimental (E) y el control (C) es positiva ($E > C$). La hipótesis nula (H_0) es que no hay diferencia o que el control es mejor; y la hipótesis alternativa (H_A) es que el experimental es mejor. Un resultado negativo (no encontrar una diferencia significativa) en un estudio de superioridad nunca prueba que las terapias son equivalentes.
- Estudios de equivalencia: la hipótesis es que la intervención experimental es similar al control dentro de un margen definido. El objetivo es demostrar que la diferencia de efectos está dentro de un margen pequeño de $-\Delta$ a $+\Delta$. Las hipótesis se invierten; la H_0 relevante es que existe una diferencia de al menos Δ , y el objetivo es refutarla a favor de la H_A de que no existe tal diferencia (es decir, la diferencia está entre $-\Delta$ y $+\Delta$).
- Estudios de no inferioridad: la hipótesis es que la intervención experimental “no es peor” que el control. El objetivo es demostrar que la diferencia de efectos ($E - C$) no es peor que un margen predefinido $-\Delta$. La H_0 es que el efecto experimental es inferior al efecto del control activo en más del margen Δ ($\text{EfectoE} - \text{EfectoC} > \Delta$), y la H_A es que la inferioridad no es mayor al margen Δ ($\text{EfectoE} - \text{EfectoC} \leq \Delta$). Esencialmente, es un estudio diseñado para probar en una sola dirección.

Estos tipos de estudios difieren significativamente en diversos aspectos metodológicos, incluyendo la planificación, ejecución, análisis y presentación de los resultados.

En este número de *Evidencias en Pediatría* se publica el artículo valorado críticamente (AVC) “No está clara la no inferioridad del tratamiento corto en niños con infección febril del tracto urinario”, que servirá de referencia para comentar los puntos críticos en la valoración crítica de los ECA de no inferioridad.

Los estudios de no inferioridad son apropiados cuando se quiere evaluar la eficacia de un tratamiento experimental frente a un control que ya ha sido probado y es efectivo. En estas situaciones, puede haber consideraciones éticas que impedirían dar un placebo a un grupo control, cuando ya existe un tratamiento eficaz para el problema. En estos casos, el nuevo tratamiento experimental no busca ser necesariamente más efectivo que el probado, sino demostrar que estadísticamente “no es inferior”.

Además de ser apropiados por razones éticas, los estudios de no inferioridad son adecuados cuando el tratamiento experimental ofrece ventajas secundarias, como mayor conveniencia (ej.: pasar de la vía intravenosa a la vía oral), menor coste (ej.: medicación de uso en hospital de día frente a uso domiciliario), mayor seguridad (ej.: menos hemorragia digestiva con un antiagregante frente a otro) o mejor tolerancia.

Por lo tanto, para establecer la no inferioridad de un tratamiento, idealmente se deben cumplir tres criterios:

1. El tratamiento a considerar no debe mostrar inferioridad terapéutica en relación con el control.
2. El tratamiento tendría eficacia terapéutica si se realizara un estudio controlado con placebo.
3. El tratamiento ofrece ventajas secundarias en conveniencia, costes, seguridad o tolerancia.

Estos criterios deben cumplirse en el contexto de una población de referencia adecuada, un control activo probado eficazmente contra placebo con dosis adecuadas, con un alto nivel de adherencia al tratamiento y un poder estadístico adecuado. Cuando se realice la lectura crítica de un ensayo de no inferioridad se debe prestar especial atención a estas consideraciones, teniendo en cuenta los siguientes conceptos:

- Sensibilidad del ensayo: esto se determina principalmente evaluando la evidencia histórica de que el control con el que se compara es superior al placebo y que se espera que lo siga siendo en el contexto del estudio actual. Asegurarse de esto requiere un análisis estadístico adecuado de estudios previos realizados en circunstancias similares. La limitada cantidad de ensayos controlados con placebo bien realizados y comparables puede ser un problema.

En el ECA comentado en el AVC se plantean la comparación entre el tratamiento corto (mínimo de cuatro días de duración y hasta que se cumplan criterios de resolución clínica) frente a tratamiento estándar de 10 días de duración ajustado por antibiograma, que se asume superior al placebo.

- Análisis según intención de tratar (ITT) frente a análisis por protocolo (PP): el análisis ITT incluye a todos los pacientes aleatorizados, independientemente de su cumplimiento con el tratamiento, mientras que el análisis PP se enfoca solo en pacientes que cumplen el tratamiento, lo que puede sesgar favorablemente el resultado, ya que los que abandonan pueden hacerlo porque perciben que la terapia no funciona. Ambos métodos tienen sesgos, pero se recomienda que se utilicen ambos y solo se concluya no inferioridad si los resultados son consistentes en ambos análisis.

En nuestro caso, se realizan ambos análisis, con una pérdida del 7% de los pacientes para el análisis PP.

- Escoger el margen de no inferioridad ($-\Delta$): en el diseño del estudio se debe escoger el margen que se fija para determinar que la intervención no es inferior al control, según criterios clínicos. Si el margen que se fija es demasiado amplio, un tratamiento no mucho mejor que el placebo podría ser aceptado como no inferior. Lo ideal es inferir de estudios previos controlados con placebo la magnitud de superioridad del control sobre el placebo, y el margen Δ escogido debe ser menor que esta estimación. Para concluir la no inferioridad, el límite inferior del intervalo de confianza para la diferencia de efectos debe estar por encima del margen de no inferioridad predefinido. El margen superior del intervalo de confianza no tiene gran interés. Si se rechaza la hipótesis nula (H_0 : Efecto E - Efecto C $> \Delta$), se puede asegurar que la inferioridad no es mayor al margen Δ . Esto significa que el efecto del tratamiento experimental podría ser superior, equivalente o levemente

inferior al control activo, pero la inferioridad no excede el margen aceptable.

El margen escogido en el ECA analizado es de un 7,5%, es decir, se admite que el efecto del tratamiento corto sea hasta un 7,5% inferior al del tratamiento convencional, pero no más. La elección de este límite se realiza mediante discusión de pediatras especialistas en el tema.

El resultado principal del ECA nos dice que el intervalo de confianza unilateral 97,5%: $-\infty$ a 11,1%, que supera el margen de 7,5, por lo que no puede demostrar que el tratamiento corto sea no inferior.

- Tamaño muestral: el tamaño de la muestra está estrechamente vinculado al margen de no inferioridad y al intervalo de confianza. Se requiere un tamaño muestral suficiente para tener una alta probabilidad de que el intervalo de confianza se sitúe en el lado positivo del margen Δ si hay verdadera no inferioridad. A diferencia de los estudios de superioridad, donde un tamaño muestral pequeño puede llevar a un resultado negativo (error tipo 2) y no concluir superioridad, en los estudios de no inferioridad, un tamaño muestral pequeño, un margen de no inferioridad amplio o poca evidencia de superioridad a placebo del control pueden aumentar la probabilidad de concluir no inferioridad y que un medicamento menos efectivo llegue al mercado. A menudo, es necesario un tamaño muestral mayor que en estudios de superioridad para demostrar no inferioridad con un margen estrecho.

El ECA sobre infección urinaria (ITU) calcula el tamaño muestral para uno de los resultados principales (ITU recurrente en los siguientes 28 días), teniendo en cuenta un 7,5% de aparición de recurrencias en ambos grupos, con margen de no inferioridad de 7,5%, unas pérdidas del 5%, un error alfa de 2,5% (es en una única dirección) y una potencia del 80%.

- Biocreep: conviene conocer este fenómeno porque ocurre cuando un tratamiento ligeramente inferior es aceptado como no inferior y luego se convierte en el control activo para futuros estudios de no inferioridad. Con el tiempo, la eficacia del control activo va bajando hasta que no es mucho mejor que el placebo.

Este fenómeno no tiene lugar en el ensayo comentado.

En resumen, la validez de un estudio de no inferioridad dependerá de que su control se haya comparado adecuadamente con un placebo, los resultados del análisis por intención de tratar y por protocolo sean congruentes, el margen de inferioridad esté bien escogido y el tamaño muestral sea suficiente.

Finalmente, se debe considerar la independencia del equipo investigador, porque puede no buscar el bienestar del paciente, sino el interés de la industria farmacéutica en posicionar un nuevo medicamento para una patología que ya tiene un tratamiento eficaz y que realmente sea inferior.

BIBLIOGRAFÍA

- Cuzick J, Sasieni P. Interpreting the results of noninferiority trials-a review. *Br J Cancer*. 2022;127:1755-59.
- Rosas Peralta M, Santos Martínez LE, Magaña Serrano JA, Valencia Sánchez JS, Garrido Garduño M, Pérez Rodríguez G. Metodología para los estudios clínicos de superioridad frente a los de equivalencia y estudios de no inferioridad. Una revisión aplicada. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2016;54:344-53.
- Rojas CB, Torres DP. Estudios de no inferioridad. *Rev Chil Anest*. 2014;432:335-82.