

RESUMEN GRADE DEL ENSAYO CLÍNICO:

Tasa de curación con Trimetoprim-Sulfametoxazol frente a Placebo en abscesos de piel no complicados.

Talan DA, Mower WR, Krishnadasan A, Abrahamian FM et al. Trimethoprim-Sulfamethoxazole versus Placebo for Uncomplicated Skin Abscess. N Engl J Med. 2016 Mar 3;374(9):823-32

Abreviaturas: DE: desviación estándar; HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza; IQR: rango intercuartílico alrededor de la mediana; NND: número necesario a tratar para dañar a 1 paciente más que sin tratar; NNT: número necesario a tratar para proteger a 1 paciente más que sin tratar; RAR: reducción absoluta del riesgo; RR: riesgo relativo; RRR: reducción relativa del riesgo; SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina; TMT-SMX: trimetoprim-sulfametoxazol.

NOTA: Para las variables dicotómicas, calculamos los beneficios y los daños por incidencias acumuladas hasta RAR y NNT, y para las variables continuas por diferencias de medias, en todos los casos con sus intervalos de confianza al 95% (IC 95%), salvo que indiquemos otro porcentaje. Las calculadoras están disponibles en: http://evalmedicamento.weebly.com/uploads/1/0/8/6/10866180/calculadora_var_dicot.xls y http://evalmedicamento.weebly.com/uploads/1/0/8/6/10866180/calculadora_var_cont.xls

I. INTRODUCCIÓN.

Entre 1993 y 2005 las visitas al servicio de urgencias por infecciones de la piel y tejidos blandos en los Estados Unidos aumentaron de 1,2 a 3,4 millones, principalmente debido a un aumento en la incidencia de abscesos. Durante este período el *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina¹ (SARM) ha sido la causa más común de infecciones purulentas de piel y tejidos blandos en muchas partes del mundo. El tratamiento primario de un absceso cutáneo es el drenaje, pero aún no está claro si añadir un antibiótico da mejores resultados en los pacientes con abscesos no complicados o es una intervención inútil con coste añadido e implicación o no en resistencias bacterianas. En este sentido, ha habido algunas investigaciones previas que no han mostrado beneficio con los antibióticos, pero la potencia estadística de éstas han sido bajas (por el pequeño número de pacientes), y por tanto el resultado no es concluyente. Por esta razón, es necesario al menos un estudio con un número suficiente de pacientes que permita descartar o confirmar si hay una diferencia estadísticamente significativa, que al mismo tiempo sea clínicamente relevante, ya que el drenaje viene resolviendo el 80% de los casos pero el 20% restante no. Los investigadores de este estudio pretenden arrojar luz sobre esta duda.

II. LO PROYECTADO.

A) OBJETIVO: Evaluar la tasa de curación clínica con trimetoprim-sulfametoxazol frente a placebo en absceso no complicado que ha sido drenado.

Duración planificada: de 7 a 14 días después de finalizar el tratamiento, con una extensión de 7 semanas para una evaluación adicional.

B) TIPO DE ESTUDIO: Ensayo clínico aleatorizado controlado (con placebo), doble ciego, multicéntrico (5 servicios de urgencias), con un nivel de significación alfa del 5% y potencia estadística del 90% para detectar un aumento del 7,5% en la tasa de curación, esperando una tasa en el grupo de placebo del 90%. Con estos requisitos, se necesitan 219 pacientes por grupo, si bien los investigadores, tras una enmienda, solicitaron reclutar 633 por grupo.

¹ La resistencia a meticilina afecta no sólo a esta penicilina penicilinasasa resistente, sino a todas las demás, como oxacilina y cloxacilina.

CÁLCULO DEL TAMAÑO DE MUESTRA PARA UNA DIFERENCIA DE DOS PROPORCIONES			
% RA control	90,00%	qA	0,100
% RA intervención	97,50%	qB	0,025
pM (=proporción Media)	0,938	qM	0,063
Para un error alfa	5,0%	=> z $\alpha/2$ =	1,960
Para un error beta	10,00%	=> z β =	1,282
Numerador	1,231		
Denominador	0,006		
n (cada grupo) =	219		
2n (total) =	438		

Los investigadores calculan las medidas del efecto por reducción absoluta del riesgo para las variables dicotómicas y por diferencia de medias para las continuas. Practican tales medidas según un criterio por intención de tratar, por protocolo, además de hacerlo según la guía de la FDA para resultados tempranos en estudios de antibacterianos para infecciones de la piel. Se muestra un resumen al final, en el **cuadro 1**.

C) POBLACIÓN ESTUDIADA Y CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.

1º Criterios de inclusión: Pacientes mayores de 12 años con: 1) Lesión cutánea sospechosa de absceso sobre la base de una exploración física y ecográfica o sólo examen físico y que en la exploración quirúrgica se ha encontrado material purulento; 2) Lesión de menos de una semana de evolución; 3) De menos de 2 cm de diámetro (medido a partir de los bordes de la induración si la lesión es fluctuante, o de los límites de cavidad del absceso en la ecografía si la lesión no es fluctuante).

2º Criterios de exclusión: Catéter permanente; sospecha de osteomielitis o artritis séptica; úlcera por decúbito, isquémica o por pie diabético; mordedura de mamíferos; herida con cuerpo extraño orgánico; infección de otro sistema de órganos y/o zonas; localización perirrectal, perineal o paroniquia; consumo de medicamentos por vía intravenosa en el mes anterior y fiebre; enfermedad que afecte a la piel; estancia en residencia para recibir atención a largo plazo.

D) VARIABLES A MEDIR, SUS DEFINICIONES Y VALIDEZ DE LOS INSTRUMENTOS PARA MEDIRLAS.

1º Variable primaria: Curación clínica del absceso evaluada entre 7 y 14 días después del período de tratamiento.

2º Variables secundarias: 1) Necesidad de nuevo drenaje quirúrgico; 2) Cambios en el tamaño del eritema; 3) Inflamación o induración; 4) Infecciones invasivas; 5) Infecciones cutáneas en el mismo sitio o en otras localizaciones; 6) Hospitalización; 7) Infecciones similares en personas que conviven con el paciente; 8) Días perdidos de actividad normal, trabajo o escuela; y 9) Días que se utilizaron analgésicos.

III. LO CONSEGUIDO.

A) ASIGNACIÓN DE LOS SUJETOS A LOS GRUPOS.

1º ¿Se efectuó la aleatorización?: Sí, mediante un programa informático, se asignaron los pacientes en una proporción 1:1.

2º ¿Se mantuvo oculta la asignación de los grupos para los reclutadores?: Sí.

3º Pacientes que fueron al grupo de intervención y de control.

a) **Grupo A de intervención:** TMP-SMX, 636 pacientes.

b) **Grupo B de control:** Placebo, 629 pacientes.

4º ¿Resultaron similares en el inicio los grupos de intervención y control con respecto a los factores pronósticos conocidos?: Sí; resumidamente fueron así: Mediana de edad 35 años (IQR 26-48); Varones 58,2%; Mediana de días con síntomas 4 (IQR 3-5); Fiebre en la semana previa al inicio 18,4%; Historia de infección por SARM 7,6%; Diabetes 68%; Eczema u otra infección crónica de la piel 4%. **LOCALIZACIÓN DEL ABSCESO:** Cabeza o cuello 13,6%; Tronco, abdomen o espalda 20,6%; Ingle o nalga 20,5%; Brazos o manos 23,5%; Piernas o pies 21,7%. **DIMENSIONES DEL ABSCESO (MEDIANA):** Largo 2,5 cm; Ancho 2 cm; Profundo 1,5 cm. **DIMENSIONES DEL ERITEMA (MEDIANA):** Largo 6.8 cm; Ancho 5 cm. **BACTERIA TRAS CULTIVO:** *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina 45,3%; *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina 16,2%; *Staphylococcus coagulasa* negativo 11,3%; Otras especies de *Staphylococcus* 6,5% y 3,3% ($p=0,018$); Otras bacterias 16,5% en el grupo TMP-SMS vs 12,2% en el grupo placebo ($p=0,007$)².

4º ¿Se mantuvo oculta la asignación de los grupos para los pacientes y los médicos que hacen el seguimiento?: Sí y sí (fue doble ciego). **¿Y para los investigadores que asignan los eventos?:** Sí, y también el personal e laboratorio (pág. 41 del protocolo).

B) SEGUIMIENTO, ABANDONOS Y PÉRDIDAS.

1º Pauta de tratamientos y cuidados: Los pacientes con el drenaje practicado (maniobra resumida al final, en el **cuadro 2**), durante 7 días toman 2 comprimidos con 160 mg y 800 mg cada 12 horas de TMP-SMX o de un placebo similar enmascarado, según su asignación al grupo de intervención o control.

Se evalúa a los pacientes en las visitas de seguimiento de los días: 3 ó 4 (durante el período de tratamiento), 8 a 10 (final del período de tratamiento), 14 a 21 (evaluación de la curación), y 49 a 63 (seguimiento).

2º Tiempo de seguimiento conseguido: Además los 7 a 14 días después del tratamiento, también se extiende la evaluación hasta 7 semanas (de 6 a 8 semanas) después del tratamiento.

3º ¿Se detuvo el estudio antes de lo proyectado?: No.

4º Abandonos del tratamiento (discontinuación) y pérdidas.

Abandonos por efectos adversos: No hubo diferencia estadísticamente significativa entre los 12/630 (1,9%) del grupo de TMP-SMX y los 4/617 (0,65%) del grupo de placebo ($p=0,06$, test exacto de Fischer).

Pérdidas de seguimiento: No hubo diferencia estadísticamente significativa entre las 58/630 (9,21%) del grupo de TMP-SMX y las 39/617 (6,32%) del grupo de placebo; $p=0,057$.

5º Se efectuó análisis por (intención de tratar, protocolo...): Se hicieron por el criterio intención de tratar modificado, y por protocolo.

C) RESULTADOS.

1º Magnitud y precisión de los resultados de las variables primaria y secundarias: Se muestran en detalle al final, en la **tabla 1**.

2º Efectos adversos: Se muestra un resumen al final, en la **tabla 1**.

3º ¿Se hizo análisis de sensibilidad?: Sí, aunque considerando a las pérdidas de ambos grupos como no curación.

IV. CONFLICTOS DE INTERESES Y CALIDAD DEL ESTUDIO.

² Especies de actinomyces, bacteroides, bacilo diftérico, enterobacter, enterococcus, fusobacterium, haemophilus, klebsiella, lactobacillus, peptostreptococcus, porphyromonas, prevotella y veillonella. *Eikenella corrodens*, *Escherichia coli* y *Proteus mirabilis*.

A) CONFLICTOS DE INTERESES: El estudio está financiado por una beca a Talan y Moran del National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Los investigadores declaran conflictos de intereses por haber recibido pagos de industrias farmacéuticas y otras empresas proveedoras de tecnología sanitaria por consultorías y conferencias. Sin embargo, estos conflictos no afectan directamente al clásico, genérico y barato TMT-SMX.

B) CALIDAD DEL ESTUDIO (VALIDEZ DE LA EVIDENCIA).

¿Pregunta clara y precisa?: **Sí.**
¿Se efectuó una aleatorización correcta?: **Sí.**
¿Se mantuvo oculta la asignación de los grupos para los que hacen el reclutamiento?: **Sí.**
¿Estaban equilibrados los factores pronósticos entre ambos grupos?: **Sí.**
¿Se mantuvo oculta la secuencia de aleatorización para pacientes y los médicos que hacen el seguimiento? **Sí para ambos** ¿Y para los que asignan los eventos, y para los que obtienen los datos de laboratorio?: **Sí para ambos.** Pero la concordancia de los que asignan la “el test de cura clínica” tienen una concordancia kappa de 0,56, 0,58 y 0,61 en eritema, inflamación y sensibilidad dolorosa.
¿Fue completo el seguimiento, cumpliendo con no detenerlo antes de lo previsto?: **Sí.**
¿Se contabilizaron los abandonos?: **Sí.** ¿Y las pérdidas?: **Sí.**
¿Se hicieron los cálculos por “intención de tratar”?: **Sí, un ITT modificado, además de por protocolo.**

Sistema GRADE: Calidad de la evidencia MODERADA. Se justifica la rebaja por: **a)** los pacientes son seleccionados en salas de emergencia, lo que limita la generalización; **b)** el tamaño de la muestra no tiene el tamaño suficiente (potencia estadística) para garantizar que no se detectan diferencias en los efectos adversos entre los grupos; **c)** según los investigadores, los drenajes presentaron algunos fallos y, aunque éstos fueron en ambos grupos, una práctica mejor habría favorecido la curación en el grupo placebo, disminuyendo el tamaño del efecto; y **d)** aunque el acuerdo entre los evaluadores de la cura clínica osciló entre 0,97 y 0,99, la concordancia kappa de Cohen más allá del azar en el test de cura fue 0,56, 0,58 y 0,61 en eritema, inflamación y sensibilidad dolorosa (pág 34 del suplemento).

V. COMENTARIOS (DISCUSIÓN Y OPINIÓN DEL EVALUADOR).

El estudio está diseñado con un tamaño de muestra para detectar un beneficio sobre una alta tasa de curación esperada con un drenaje bien practicado y sin antibiótico. Y efectivamente, según el **criterio por intención de tratar** (modificado), en las **tasas de curación** hubo una diferencia estadísticamente significativa a favor de las 507/630 (80,48%) curaciones del grupo de TMP-SMX frente a las 454/617 (73,58%) en del grupo de placebo; RR 0,91 (0,86-0,97); 6,89% (2,25% a 11,56%), **NNT 15 (9 a 44) a los 7-14 días tras finalizar los 7 días de tratamiento**, con una potencia estadística 82,13%. Los **análisis por protocolo**, ofrecen resultados en las **tasas de curación** un poco mejores, pues se contabilizaron 487/524 (92,94%) en el grupo de TMP-SMX frente a 457/533 (85,74%) en el grupo de placebo; RR 0,92 (0,88-0,96); RAR 7,2% (3,46% a 10,9%); **NNT 14 (9 a 29) a los 7-14 días tras finalizar los 7 días de tratamiento**, con una potencia estadística 96,73%. La respuesta fue similar en ambos grupos a las 48-72 horas, según muestra el análisis recomendado por la FDA en su **Guía de la FDA para infección bacteriana aguda de estructuras de la piel para resultados tempranos.**

Las tasas de curación en el grupo de TMP-SMX son consistentes con las encontradas por Miller y col en 2015 tras un ensayo clínico similar en el que comparaban la evolución del absceso

no complicado con una buena práctica de drenaje en pacientes tomando clindamicina o TMP-SMX³.

Hay un número mayor de efectos adversos gastrointestinales con TMP-SMX (43%) que con placebo (37%). El número de pacientes con un primer efecto adverso es mayor con TMP-SMX que con placebo pero sin alcanzar la significación estadística en los totales (34% vs 31%), moderados (31,5% vs 27%) y graves (0,16% vs 0%). Sin embargo, el tamaño de la muestra no garantiza el descartar diferencias en los efectos adversos, pues incluso diferencias en torno del 4,6% no alcanzan significación estadística. En este sentido, TMP-SMX puede causar complicaciones muy poco frecuentes pero graves, como la colitis por *Clostridium difficile*, problemas renales y electrolitos, interacciones medicamentosas y reacciones raras amenazantes de la vida, como muestra un estudio observacional retrospectivo de 14 años, en el que el síndrome de Stevens-Johnson, se asoció con una tasa de 3 casos por cada 100.000 personas expuestas a TMP-SMX⁴.

Tampoco se analiza la resistencia bacteriana por el uso masivo de antibióticos.

VI. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.

Para pacientes de 35 años (IQR 26-48), con drenaje en un absceso no complicado de 3-10 cm² x 1-2 cm de profundidad, según la calidad de la evidencia y la magnitud y precisión de los resultados de este ensayo clínico, hacemos una **recomendación débil a favor** de añadir trimetoprim-sulfametoxazol 7 días como una alternativa más a los antibacterianos de elección.

Justificación:

A) BENEFICIOS Y RIESGOS AÑADIDOS: Las tasas de curación de 7 a 14 días después del tratamiento de 7 días mejoran desde el 75-83% con placebo a 80-93% con TMP-SMX. Las nuevas infecciones en un sitio diferente al original se reducen desde el 10% con placebo al 3% con TMP-SMX, y las infecciones a otros miembros del hogar desde el 4% al 2%. Hay un número mayor de efectos adversos gastrointestinales con TMP-SMX (43%) que con placebo (37%). El número de pacientes con un primer efecto adverso es mayor con TMP-SMX que con placebo pero sin alcanzar la significación estadística en los totales (34% vs 31%), moderados (31,5% vs 27%) y graves (0,16% vs 0%), advirtiendo que el tamaño de la muestra no garantiza descartar diferencias entre ambos grupos.

B) INCONVENIENTES: La toma de 4 comprimidos diarios durante una semana.

C) COSTES: Las 2 dosis de 160/800 TMP-SMX x 2 veces al día x 7 días = 28 comprimidos tienen un coste de 3,38 euros (si bien la presentación comercial de 50 comprimidos cuesta 6,03 euros).

Cuadro 1: TIPOS DE POBLACIONES DE ANÁLISIS Y SIGNIFICADODE CURA CLÍNICA

1. Población por el criterio de intención de tratar modificado: Los participantes que toman al menos una dosis fármaco activo o placebo y tienen la evaluación en persona o por teléfono en la visita para evaluar la curación (7 a 14 días tras finalizar el tratamiento), así como los que antes de la evaluación final abandonan los fármacos del estudio, se pierden durante el seguimiento, o les faltan resultados o no los tienen asignados.

Definición de los resultados: Se considera que el participante tiene una "curación clínica" si no cumple los criterios de fracaso clínico antes o en el momento de la visita para evaluar la curación (7 a 14

³ Miller LG, Daum RS, Creech CB, Young D, Downing MD, Eells SJ, Pettibone S, Hoagland RJ, Chambers HF; DMID 07-0051 Team. Clindamycin versus trimethoprim-sulfamethoxazole for uncomplicated skin infections. N Engl J Med. 2015 Mar 19;372(12):1093-103.

⁴ Chan HL, Stern RS, Arndt KA, et al. The incidence of erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis: a population-based study with particular reference to reactions caused by drugs among outpatients. Arch Dermatol. 1990 Jan;126(1):43-7.

días tras finalizar el tratamiento). Se considera “fracaso clínico” si cumple alguno de los siguientes 4 criterios:

1) tiene fiebre (atribuible a la infección), aumento en la dimensión máxima de eritema > 25% del valor basal, o empeoramiento de la inflamación y sensibilidad en la herida en la visita del día 3 ó 4 (durante el periodo de tratamiento);

2) tiene fiebre, sin disminución de la dimensión máxima de eritema respecto del tamaño inicial, o no disminución de la inflamación o la sensibilidad en la visita de los días 8-10 (durante el período de tratamiento);

3) tiene fiebre o más que el mínimo eritema mínimo, inflamación o sensibilidad en la visita de los días 14-21 (durante el período post-tratamiento); o

4) antes de la evaluación final abandona los fármacos del estudio, se pierde durante el seguimiento, o le faltan resultados o no los tiene asignados.

2. Población por protocolo: Los participantes que: a) toman una dosis \geq 75% de fármaco activo o placebo durante los primeros 5 días y tienen la evaluación en persona en la visita para evaluar la curación (7 a 14 días tras finalizar el tratamiento); o b) tienen “fracaso clínico” antes de la visita para evaluar la curación (7 a 14 días tras finalizar el tratamiento) y recibieron \geq 75% de las dosis previstas durante las primeras 48 horas del período de tratamiento.

Definición de los resultados: Se considera “fracaso clínico” si cumple los 3 primeros criterios expuestos anteriormente.

3. Población de “resultados tempranos, según la Guía de la FDA para infección bacteriana aguda de estructuras de la piel”: Los participantes que reciben al menos una dosis del fármaco activo o placebo y además tienen la evaluación de seguimiento a las 48-72 horas después de iniciar el tratamiento.

Definición de los resultados: Se considera respuesta clínica a una reducción o no aumento de la longitud, anchura y área del eritema respecto al inicio, sin empeoramiento en la inflamación o induración, y ausencia de fiebre (es decir, la temperatura $<37,7^{\circ}$) según evaluación de un clínico del estudio.

4. Población para variables de seguridad: Los participantes aleatorizados que reciben el fármaco activo o el placebo y no devuelven el 100% de las dosis al terminar el período de tratamiento.

Definición de los resultados: Los eventos adversos se codifican de acuerdo a la versión 17.0 del Diccionario Médico para Actividades Regulatorias. Los investigadores categorizan los efectos adversos como relacionados o no con el fármaco activo o el placebo.

Cuadro 2: MÉTODO LLEVADO A CABO EN ESTE ESTUDIO PARA EL DRENAJE DEL ABSCESO

La piel sobre el absceso se limpia con una solución antiséptica tópica, por ejemplo, betadine y/o 70% de alcohol isopropílico, y se deja secar. Aunque este procedimiento no se considera estéril, el médico debe tratar de mantener el área lo más limpia posible y libre de contaminación innecesaria. La zona se anestesia con lidocaína al 1-2% sin conservantes (con o sin adrenalina). Después de 2-5 minutos (que es cuando comienza de la anestesia), mediante un bisturí de hoja nº 11, se hace una incisión recta sobre la zona de fluctuación máxima o sobre el área central de la cavidad localizada por ultrasonido. La longitud de la incisión depende del tamaño del absceso. La incisión se hace lo suficientemente grande como para facilitar el drenaje adecuado. La incisión mínima debería ser de $\frac{1}{4}$ de la mayor longitud de fluctuación, pero no menos de 1 cm. Después de obtener material de cultivo y la descompresión inicial de material purulento, la cavidad del absceso se sondea a fondo utilizando una pinza hemostática curva/recta o dedo enguantado del médico. Esta acción dará a conocer aún más las bolsas de material purulento. A continuación el clínico hace girar la pinza hemostática o el dedo alrededor de toda la cavidad del absceso para explorar y eliminar cualquier adherencia restante. Todo el tejido necrótico y desvitalizado se desbrida. La cavidad del absceso después se irriga con solución salina estéril para eliminar todo el material purulento y necrótico removido. La cavidad del absceso se rellena sin apretar con una gasa. Debe dejarse fuera de la herida de 1 a 2 cm de la gasa para asegurarse de que el sitio de la incisión permanecerá abierto y permita el drenaje continuo. El último paso incluye cubrir la herida con una gasa absorbente 4x4.

Tabla 1: Pacientes de 35 años (IQR 26-48), con drenaje en un absceso no complicado de 3-10 cm² x 1-2 cm de profundidad, con síntomas 3-5 días previos, y con o sin fiebre la semana previa.

Talan DA. NEJM 2016;374(9):823-32	Nº (%); Grupo Placebo	Nº (%); Grupo TMP-SMX	Medidas del efecto por incidencias acumuladas			
			RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Potencia
VARIABLE PRIMARIA: Cura del absceso drenado, evaluada a los 7-14 días después de terminar los 7 días de tratamiento						
Población por el criterio de intención de tratar modificado	454/617 (73,58%)	507/630 (80,48%)	0,91 (0,86-0,97)	6,89% (2,25% a 11,56%)	15 (9 a 44)	82,13%
Población por protocolo	457/533 (85,74%)	487/524 (92,94%)	0,92 (0,88-0,96)	7,2% (3,46% a 10,9%)	14 (9 a 29)	96,73%
VARIABLE PRIMARIA: Cura del absceso drenado, evaluada a los 2-3 días después de terminar los 7 días de tratamiento						
Población de "resultados tempranos, según la Guía de la FDA para infección bacteriana aguda de estructuras de la piel" (2-3 días después del tto.)	204/605 (33,72%)	218/601 (36,27%)	0,93 (0,8-1,08)	2,55% (-2,8% a 7,93%)	39 (13 a -36)	15,18%
VARIABLES SECUNDARIAS EN LA POBLACIÓN POR PROTOCOLO evaluadas a los 7-14 días después del tratamiento, y eventualmente 7 semanas después del tratamiento						
Procedimientos adicionales de drenaje						
7 a 14 días después del tratamiento	46/533 (8,6%)	18/524 (3,4%)	2,53 (1,48-4,31)	-5,2% (-8,04% a -2,24%)	-19 (-45 a -12)	94,61%
7 semanas después del tratamiento	69/533 (13%)	42/524 (8%)	1,63 (1,13-2,34)	-5% (-8,7% a -1,28%)	-20 (-78 a -11)	75,81%
Hospitalización 7 a 14 días tras el tratamiento						
	34/533 (6,4%)	19/524 (3,6%)	1,78 (1,03-3,08)	-2,8% (-5,45% a -0,07%)	-36 (-1396 a -18)	55,37%
Infección recurrente en el mismo sitio						
7 a 14 días después del tratamiento	16/533 (3%)	11/524 (2,1%)	1,43 (0,67-3,05)	-0,9% (-2,88% a 1,14%)	-111 (88 a -35)	15,18%
7 semanas después del tratamiento	23/533 (4,3%)	26/524 (5%)	0,86 (0,5-1,49)	0,7% (-1,93% a 3,3%)	143 (30 a -52)	7,82%
Nueva infección en un sitio diferente						
7 a 14 días después del tratamiento	55/533 (10,3%)	16/524 (3,1%)	3,32 (1,94-5,7)	-7,2% (-10,16% a -4,1%)	-14 (-24 a -10)	99,68%
7 semanas después del tratamiento	102/533 (19,1%)	57/524 (10,9%)	1,75 (1,3-2,37)	-8,2% (-12,49% a -3,92%)	-12 (-26 a -8)	96,29%
Similares infecciones en miembros del hogar						
7 a 14 días después del tratamiento	22/533 (4,1%)	9/524 (1,7%)	2,41 (1,12-5,21)	-2,4% (-4,45% a -0,21%)	-42 (-479 a -22)	64,46%
7 semanas después del tratamiento	33/533 (6,2%)	20/524 (3,8%)	1,63 (0,95-2,81)	-2,4% (-5,06% a 0,32%)	-42 (309 a -20)	43,49%
Pacientes con uno o más efectos adversos relacionados con los fármacos utilizados en el estudio						
Con efectos adversos	191/617 (30,96%)	216/630 (34,29%)	0,9 (0,77-1,06)	3,33% (-1,84% a 8,53%)	30 (12 a -54)	23,8%
Con efectos adversos moderados	165/617 (26,74%)	198/630 (31,43%)	0,85 (0,71-1,01)	4,69% (-0,32% a 9,73%)	21 (10 a -313)	44,12%
Con efectos adversos graves	0/617 (0%)	1/630 (0,16%)	-----	0,16% (-0,58% a 0,79%)	630 (126 a -174)	16,48%