

## **El número necesario a tratar como medida de efecto en el tratamiento de la trombocitopenia inmune primaria.**

*Gilberto Vizcaíno<sup>1</sup> y Jennifer Vizcaíno-Carruyo<sup>2</sup>.*

<sup>1</sup>Instituto de Investigaciones Clínicas “Dr. Américo Negrette”, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia.

<sup>2</sup>Banco de Sangre del Estado Zulia. Maracaibo, Venezuela.

**Palabras clave:** número necesario a tratar, medidas de efecto, trombocitopenia inmune.

**Resumen.** En estudios aleatorios placebo controlados o comparativos cuyos resultados son de tipo binario, el efecto de un determinado tratamiento puede ser reportado usando la reducción absoluta del riesgo (RAR) y el número necesario a tratar (NNT), el cual es el inverso de la RAR ( $1/RAR=NNT$ ). El objetivo del presente estudio fue realizar una revisión de diferentes tipos de tratamiento en Trombocitopenia Inmune Primaria (PTI), calculando como medidas de efecto la RAR y el NNT con sus respectivos intervalos de confianza (IC 95%). El número necesario para dañar (NNH, del inglés Harm) se calcula de la misma forma que el NNT y señala el nivel de seguridad del medicamento, solo que en este caso se toma en cuenta los eventos adversos (escala CTCAE) del tratamiento en relación con el grupo control. Los resultados mostraron que el NNT en estudios aleatorios controlados fue mejor que en estudios de inferior diseño, Los resultados del NNH señalaron un nivel de seguridad aceptable para la mayoría de los tratamientos. Se pudo observar que la edad (menor a 40 años) y la condición no esplenectomizados influyen en algunas ocasiones en el reporte de NNT favorable. Se concluye que dadas las ventajas de la RAR y el NNT el cual engloba tanto la significación estadística como la clínica, deberían ser reportadas conjuntamente con otras medidas de efecto en cualquier trabajo observacional sobre tratamiento de PTI con resultados binarios o dicotómicos, porque orientan sustancialmente hacia la toma de decisiones clínicas apropiadas.

**The number needed to treat as a measure of effect in the treatment of primary immune thrombocytopenia.***Invest Clin 2012; 53(1): 16 - 27*

**Keywords:** Number necessary to treat, effect's measures, immune thrombocytopenia

**Abstract.** In randomized or comparative studies, when the outcomes are binary or dichotomous, the effect of a specific treatment can be reported using the absolute risk reduction (ARR) and the number needed to treat (NNT), which is the reciprocal of the ARR ( $1/ARR=NNT$ ). The objective of the present study was to realize a review of the different modalities of treatment of primary immune thrombocytopenia (ITP), using as effect measurement the calculation of the ARR and NNT and their confidence intervals (CI95%). The number needed to harm (NNH) can be calculated with the same formula of NNT, taking in account only the adverse events (CTCAE scale) of the treatment in relation with those in the control group. The results showed the effect of different types of treatment of ITP. The NNT was better in randomized studies than those of inferior design. The NNH calculation showed the safe level of the intervention. It can be observed that age (youth) and no splenectomy condition exhibited some influence in the favorable NNT report. In conclusion, given the advantages of the ARR and the NNT for clinical decision making, it can be suggested that these measurements of effect should also be reported, in addition to other statistical measurements for ITP treatment or any observational study with dichotomous or binary outcomes.

*Recibido: 19-07-2011 Aceptado: 24-11-2011*

## INTRODUCCIÓN

Las revisiones sistemáticas en la práctica clínica, contienen una gran cantidad de información y son más apropiadas que los ensayos individuales para describir el verdadero efecto clínico de una intervención. Los resultados expresados en unidades estadísticas tradicionales en estas revisiones sistemáticas no pueden ser aplicadas inmediatamente a la práctica clínica, por el contrario, el Número Necesario a Tratar (NNT) si posee esa característica. El cálculo del NNT se obtiene fácilmente al obtener el inverso de la Reducción Absoluta del Riesgo (RAR) la cual es la diferencia entre la proporción

de eventos de un grupo experimental y un grupo control o comparativo. El NNT puede ser aplicado a diferentes resultados cuando estos son de expresión binaria (respuesta-no respuesta), su empleo puede ser reportado en eficacia del tratamiento, eventos adversos (en estos casos se usa el Número Necesario para Dañar o NNH, H del inglés harm), intervención profiláctica o de prevención de eventos (1).

La Trombocitopenia inmune primaria (PTI) es una enfermedad de curso generalmente benigno, con baja mortalidad (2) y con excepción de la esplenectomía, en gran parte de los casos el tratamiento es ambulatorio. Como en la mayoría de los pacientes

el beneficio es mayor que el riesgo, es posible realizar múltiples ensayos clínicos de tratamiento, en la búsqueda de alternativas a la refractoriedad de los esteroides, que puedan lograr un mejor pronóstico. No obstante, la respuesta favorable por tiempo prolongado, a los diferentes esquemas terapéuticos solo alcanza un promedio de 40% (3). El diseño de los estudios clínicos en PTI muestra una falta general de rigurosidad en los ensayos terapéuticos, con bajo poder estadístico que no permiten establecer conclusiones definitivas (4). Por tal motivo, la decisión de escoger determinado tratamiento, está usualmente basada en la experiencia y preferencia del médico porque la evidencia científica disponible, en su mayoría no está apoyada por estudios de alto nivel de significación clínica y estadística (5). Los metaanálisis realizados en PTI crónica del adulto, pueden ofrecer ayuda para establecer conclusiones o pautas definitivas de tratamiento y algunas guías de tratamiento basadas en la evidencia pueden ser útiles en la toma de decisiones clínicas apropiadas en el manejo de la PTI (6). El objetivo del presente trabajo fue aplicar el reporte de las medidas de efecto (RAR, NNT y NNH) en el estimado del riesgo/beneficio de un determinado tratamiento sobre la PTI.

## MATERIAL Y MÉTODOS

La investigación se enfocó en la selección de los artículos científicos publicados de los diferentes tratamientos en PTI en los cuales estaba presente un grupo placebo o comparativo como control. Se seleccionaron 30 artículos entre los años 1992 a 2011 utilizando como buscadores: PubMed-Medline, ([www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/)), Google Académico ([scholar.google.com](http://scholar.google.com)), la Colaboración Cochrane ([www.cochrane.org](http://www.cochrane.org)) y resúmenes obtenidos en congresos recientes (meeting abstracts de la Ameri-

can Society of Hematology, ASH 2010). Los parámetros para la selección de los mencionados artículos fueron escogidos según la terminología en inglés Medical Subject Heading (MeSH) bajo los siguientes criterios: 1) PTI primaria, inmune, autoinmune o idiopática, 2) diseño tipo estudio aleatorio doble ciego placebo controlado (ADPC), estudio placebo controlado (APC), estudio comparativo de tratamiento y 3) estudios con más de 15 pacientes. Las Revisiones, grupos de trabajo sobre PTI (Task forces), guías de tratamiento o artículos agregativos (metaanálisis) no fueron objeto del presente estudio.

### Cálculo del NNT/NNH

El NNT, es el inverso de la reducción absoluta del riesgo ( $1/RAR$ ) entre el grupo experimental y el control; de la misma forma se calcula el NNH [reacciones adversas, usando los criterios de toxicidad común de efectos adversos (CTCEA)] (7) tomando en cuenta los efectos adversos entre el grupo experimental y el control. Su cálculo se realizó empleando el programa estadístico Quick Calcs en línea ([www.graphpad.com/quickcalcs/index.cfm](http://www.graphpad.com/quickcalcs/index.cfm)). Para el cálculo del NNH como se trata de eventos adversos es preferible usar la expresión IAR (incremento absoluto del Riesgo) en vez de RAR para evitar confusiones, puesto que en este caso hay aumento en vez de reducción del riesgo. En algunos artículos fue imposible determinar el NNH porque no se especificaba claramente los efectos adversos. Es importante acotar que los resultados expresados en este estudio se refieren al NNT inicial puesto que este puede ser modificado por variables como el grupo control, el tiempo o duración de una respuesta al tratamiento y el intervalo de confianza al 95% (IC95%).

A continuación se detallan las fórmulas para el cálculo de la RAR, el NNT, el IC95% y el NNH:

RAR = (proporción eventos grupo control) – (proporción eventos grupo experimental)

$$\text{NNT} = \frac{1}{(\text{proporción eventos grupo control}) - (\text{proporción eventos grupo experimental})} = \frac{1}{\text{RAR}}$$

$$\text{NNH} = \frac{1}{(\text{proporción eventos adversos grupo control}) - (\text{proporción eventos adversos grupo experimental})}$$

$$\text{IC95\% NNT(NNH)} = \frac{1}{\text{IC95\% RAR (IAR)}}$$

### Relación NNT/NNH

Indica el efecto favorable de la droga en contraposición a los efectos adversos de la misma, una relación menor a 1 significa que el tratamiento puede ser más beneficioso que perjudicial. Por el contrario si la relación es mayor a 1, se debe analizar detenidamente la conveniencia o no de una opción terapéutica.

## RESULTADOS

Se analizaron 30 estudios agrupados en 12 modalidades terapéuticas para PTI (Tabla I). Los resultados muestran el efecto de los diferentes tipos de tratamiento seleccionados según el cálculo de la RAR y el NNT y su respectivos IC95%. Mientras más bajo sea el NNT mejor será la respuesta inicial al tratamiento, por el contrario, al calcular el NNH se puede inferir mejor nivel de seguridad del medicamento mientras más alto sea su valor. La relación NNT/NNH expresa el beneficio/perjuicio. EL IC95% con límite negativo observado en algunos tratamientos sugiere que no hay diferencias significativas con el grupo control.

Un análisis más selectivo del presente estudio permitió agrupar los diferentes tratamientos en agonistas de la trombopoyetina o trombopoyéticos, las inmunoglobulinas, los inmunomoduladores y la esplenectomía. Los estudios con trombopoyéticos

(Eltrombopag, Romiplostim) presentaron alto nivel de evidencia, con un beneficio neto: mejor NNT, intervalos de confianza aceptables y mejor relación beneficio/perjuicio que aquellos de diseño inferior. Al analizar el tratamiento con inmunoglobulinas, no se evidenciaron diferencias notables en el NNT (6 para IgG endovenosa y 7 para IgG anti-D), en la mayoría de ellos el beneficio fue parcial, apreciándose una mayor presencia de efectos adversos al emplear IgG anti-D. Con la inmunoglobulina anti-D el NNH fue de 13 (por cada 13 pacientes tratados con anti-D, uno presentó efectos adversos) y con la IgG endovenosa el NNH fue 22. En el grupo inmunomoduladores, al emplear rituximab el beneficio fue neto solo o al asociarse con dexametasona; con los alcaloides de la vinca, el Micofenolato Mofetil (MMF) y la dapsona, el beneficio fue variable y la ciclosporina que mostró una alta toxicidad (NNH menor que NNT). Se observó en todos los tratamientos un NNT favorable en el grupo no esplenectomizado, al igual que una menor tendencia a realizar la esplenectomía en estudios con NNT bajo, el NNT fue mejor en los adultos jóvenes (menores de 40 años) comparados con los de mayor edad. La esplenectomía tuvo un NNT promedio de 5 (uno de cada 5 pacientes respondió a la esplenectomía) lo que indica una respuesta favorable a este procedimiento.

## DISCUSIÓN

El beneficio de un determinado tratamiento sobre un control o grupo comparativo es usualmente expresado como riesgo relativo, reducción relativa del riesgo o razón de posibilidades (odds ratio). Esas medidas han sido utilizadas ampliamente tanto en estudios clínicos como epidemiológicos. Sin embargo, como medida de efecto para la toma de decisiones clínicas es más significativo el uso del NNT, el cual tiene la ventaja de que congrega la significación clínica y la estadística y puede ser apreciado fácilmente por los médicos porque traslada los resultados de la investigación clínica a la práctica clínica (38). No obstante pocas revisiones sistemáticas o metaanálisis utilizan estas medidas de efecto, a pesar de su simplicidad y su importancia en la toma de decisiones clínicas, como ejemplo se puede mencionar que de treinta y dos revisiones sistemáticas desde el año 2000 en adelante, solo una reporta resultados usando el NNT (39). Como medida de efecto el NNT revela el número de pacientes que es necesario tratar para obtener un resultado, para prevenir un evento (NNT para profilaxis) o un beneficio (NNT para tratamiento). Al añadir el intervalo de confianza del 95% al NNT (se construye como el inverso del IC95% de la RAR), se puede inferir la magnitud y la significación del resultado. Cuando el IC95% del NNT no es estadísticamente significativo, como sucede uno de sus límites es negativo, el NNT puede ser representado sin este parámetro(40) y sugiere que en algún momento pudo no haber diferencias significativas con el grupo control o comparativo. En el caso de los trombopoyéticos, a pesar de un NNT promedio favorable, la duración del tratamiento y su seguimiento no permite establecer conclusiones definitivas sobre su efectividad, puesto que los eventos adversos severos (grado 3-4) todavía están reportados en fase 3 del tratamiento, habría

que esperar los efectos a largo plazo y la incidencia de algunos de ellos como trombosis, incremento de fibras de reticulina y daño hepático entre otros (41). En el resto de los agentes terapéuticos el beneficio fue variable, pero conservan su opción como alternativa de tratamiento porque la relación beneficio/perjuicio es favorable.

En el presente estudio, se evidencia en el análisis individual de los tratamientos analizados que el NNT puede ser fácilmente calculado en los estudios aleatorios placebo controlado. En los estudios comparativos para el cálculo del NNT, se asume como grupo control aquel considerado como tratamiento estándar o situación más frecuente (en el caso de esplenectomía, los no esplenectomizados son el grupo estándar).

Se puede concluir que aunque el NNT ha demostrado ser una medida de efecto con un alto significado estadístico y clínico, Smeeth y col. Señalan que aún persiste entre los médicos, los pacientes y grupos interesados en salud pública la tendencia a creer que una intervención es deseable cuando su efectividad es presentada como reducción en el riesgo relativo más que cuando los mismos estudios son presentados como NNT (42). No obstante, dadas las ventajas de la RAR, y el NNT en la toma de decisiones clínicas, ellas deberían ser reportadas conjuntamente con las otras medidas de riesgo para en tratamiento en la PTI o en cualquier trabajo observacional con resultados binarios o dicotómicos (43).

## REFERENCIAS

1. **McQuay HJ, Moore RA.** Using numerical results from systematic reviews in clinical practice. *Ann Inter Med* 1997; 126:712-720.
2. **Portielje JEA, Westendorp RGJ, Kluin-Nelemans HC, Brand A.** Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2001; 97:2549-2554.

**TABLA I**  
**RESULTADOS DE LAS MEDIDAS DE EFECTO OBTENIDAS EN DIFERENTES MODALIDADES DE TRATAMIENTO EN PTI**

Autor (año publicación)	Tratamiento	Tipo de análisis	Nº pacientes	Duración del tratamiento	RAR (%) (IC 95)	NNT (IC 95)	IAR (%) (IC95)	NNH (IC 95)	NNT/ NNH	Comentarios*
Cheng <i>et al.</i> (2011) <sup>8</sup>	Eltrombopag	ADPC	197	6 meses	51,10 (38,01-64,19)	2 (1,6-2,6)	10,72 (2,60-18,84)	10 (5,3-38,5)	0,20	Beneficio neto
Bussel <i>et al.</i> (2009) <sup>9</sup>	Eltrombopag	ADPC	114	6 semanas	38,64 (22,67-54,61)	3 (1,8-4,4)	1,32 [(-8,91)-11,54]	76	0,04	Beneficio neto NNH grado 3-4 E.A.
	Eltrombopag <sup>30</sup>				16,32 [(-3,0)-35,64]	6	11,95 [(-13,34)-37,25]	9	0,77	
Bussel <i>et al.</i> (2007) <sup>10</sup>	Eltrombopag <sup>50</sup>	ADPC	118	43 días	59,66 (39,86-79,45)	2 (1,3-2,3)	11,95 [(-13,34)-37,25]	9	0,22	50 mg dosis apropiada
	Eltrombopag <sup>75</sup>				71,80 (53,80-89,80)	2 (1,1-1,9)	2,09 [(-23,37)-27,56]	48	0,041	
Bussel <i>et al.</i> (2011) <sup>11</sup>	Romiplostim	ADPC	22	12 semanas	88,24 (72,92-103,55)	2 (1,0-1,4)				No enftázan efectos adversos
Kuter <i>et al.</i> (2010) <sup>12</sup>	Romiplostim	Comparativo vs tto. estándar	234	52 semanas	42,25 (33,18-58,31)	3 (1,7-3,1)	14,61 (1,81-27,40)	7 (3,6-55,1)	0,42	Mejor Romiplostim Beneficio neto
Saleh <i>et al.</i> (2010 ASH) <sup>13</sup>	Romiplostim	APC	18	15 semanas	83,33 (62,25-104,42)	2 (1,0-1,6)	16,67 [(-4,42)-37,75]	6	0,33	Beneficio neto
Miyazaki <i>et al.</i> (2010 ASH) <sup>14</sup>	Romiplostim	ADPC	34	12 semanas	70,45 (44,45-96,45)	2 (1,0-2,22)	10,9 [(-10,87)-32,67]	10	0,20	Beneficio neto
Boccia <i>et al.</i> (2010 ASH) <sup>15</sup>	Romiplostim	Comparativo vs tto estándar y vs incidencia esplenec.	85	52 semanas	15,21 [(-2,06)-32,48]	7	22,79 (1,17-44,41)	5 (2,3-85,4)	1,4	Mejor Romiplostim menor incidencia de fracaso y de esplenectomía Beneficio parcial
					37,68 (18,37-57,0)	3 (1,8-5,4)			0,6	

TABLA 1 (CONTINUACIÓN)

Autor (año publicación)	Tratamiento	Tipo de análisis	Nº pacientes	Duración del tratamiento	RAR (%) (IC 95)	NNT (IC 95)	IAR (%) (IC95)	NNH (IC 95)	NNT/NNH	Comentarios*
Kuter <i>et al.</i> (2008) <sup>16</sup>	Romiplostim	ADPC Comparativo Esplenec. vs No esplenec.	125	24 semanas	38,10 (23,4-52,78) 56,21 (38,72-73,70)	3 (1,9-4,2) 2 (1,4-2,6)				NNT favorable en no esplenectomizados No enfatizan efectos adversos
Kane <i>et al.</i> (2010) <sup>17</sup>	IgG e.v.	Comparativo vs Anti-D	53	No específica	11,93 [(-10,87)-34,92]	9	1,87 [(-22,91)-26,65]	3 (1,6-7,7)	0,16	No hay diferencias Beneficio parcial
Shagoli <i>et al.</i> (2008) <sup>18</sup>	IgG e.v.	Comparativo vs Anti-D	81	72 hrs	21,25 (7,44-35,05)	5 (2,8-13,4)				Mejor IgG e.v. No enfatizan efectos adversos
Bussel <i>et al.</i> (2004) <sup>19</sup>	IgG e.v.	Comparativo vs similar	97	7 días	14,84 [(-5,37)-35,04]	7				Igual efecto No enfatizan efectos adversos
Godeau <i>et al.</i> (2002) <sup>20</sup>	IgG e.v.	Comparativo IgG-PRD vs MPRD-PRD	122	18 días	8,81 [(-7,44)-25,06]	11				Mejor IgG-PRD No enfatizan efectos adversos
Godeau <i>et al.</i> (1999) <sup>21</sup>	IgG e.v.	Comparativo vs dif. dosis	37	8 días	45,61 (17,15-74,08)	2 (1,3-5,8)	10,53* [(-3,27)-24,33]	10	0,20	Beneficio neto Mejor 1g/Kg/d
George <i>et al.</i> (2003) <sup>22</sup>	IgG anti-D	Comparativo vs PRD y Esplenec vs no espleneec	70	12 meses	19,0 [(-2,65)-40,65] 4,6 [(-18,40)-27,58]	6 22	6,63 [(-15,42)-28,69]	16	0,38	Beneficio parcial Mejor anti-D No diferencias espleneec. vs no espleneec.
Newman <i>et al.</i> (2001) <sup>23</sup>	IgG anti-D	Comparativo vs dif. dosis	27	21 días	20,78 [(-12,02)-53,58]	5	11,04 [(-9,98)-32,06]	10	0,5	Beneficio parcial Mejor 75µg/Kg/d

TABLA 1 (CONTINUACIÓN)

Autor (año publicación)	Tratamiento	Tipo de análisis	Nº pacientes	Duración del tratamiento	RAR (%) (IC 95)	NNT (IC 95)	IAR (%) (IC95)	NNH (IC 95)	NNT/ NNH	Comentarios*
Scaradavou <i>et al.</i> (1997) <sup>24</sup>	IgG anti-D	Comparativo vs edad y esplenec. vs no esplenec	156	No específica	15,68 (5,09-26,27)	7 (3,8-19,6)				Mejor en jóvenes y en no esplenectomizados No enfatizan efectos adversos
Vizzaino <i>et al.</i> (1992) <sup>25</sup>	IgG anti-D	Comparativo vs Ig policlonal y esplenec. vs no esplenec.	40	30 días	30,22 [(-0,81)-61,25]	4				Mejor anti-D. Mejor respuesta no esplenectomizados y en niños No enfatizan efectos adversos
Zwaigíngá <i>et al.</i> (2010 ASH) <sup>26</sup>	Rituximab	Comparativo 3 dif. dosis (1 vs 2) (1 vs 3)	105	6 meses	2,86 [(-20,41)-26,12]	35				No hay diferencias No enfatizan efectos adversos
Hasan <i>et al.</i> (2009) <sup>27</sup>	Rituximab	Comparativo vs dif dosis y vs Dif Ttos	36	26 semanas	41,67 (5,49-77,84)	3 (1,3-18,2)				No hay diferencias No enfatizan efectos adversos
Zajá <i>et al.</i> (2010) <sup>28</sup>	Dexametasona + Rituximab vs Dex sola	Comparativo + Rituximab vs Dex sola	103	6 meses	26,73 (7,93-45,53)	4 (2,2-12,6)	4,20 [(-3,48)-11,88]	24	0,16	Mejor Rituximab + Dex NNH grado 3-4 E-A Beneficio neto
Bae <i>et al.</i> (2010 ASH) <sup>29</sup>	Dexametasona	Comparativo vs PRDSN	151	4 años	12,91 [(-0,76)-26,59]	8		25 [(-0,43)-8,43]	0,32	No hay diferencias Beneficio parcial
Sikorka <i>et al.</i> (2004) <sup>30</sup>	Vinca alcaloides	Comparativo vs PRD	22	8 semanas	14,29 [(-28,50)-57,07]	7				Mejor Vinca sola



TABLA 1 (CONTINUACIÓN)

Autor (año publicación)	Tratamiento	Tipo de análisis	Nº pacientes	Duración del tratamiento	RAR (%) (IC 95)	NNT (IC 95)	IAR (%) (IC95)	NNH (IC 95)	NNT/ NNH	Comentarios*
Fujimura <i>et al.</i> (1996) <sup>31</sup>	Interferon alfa2b	Comparativo vs dif dosis	50	8 semanas	13,33 [(-14,62)-41,29]	8				Mejor dosis baja No enfatizan efectos adversos
Kappers-Klune <i>et al.</i> (2001) <sup>32</sup>	Ciclosporina	Comparativo Vs PRD-espleneec. y no espleneec.	20	98 días	10 [(-35,39)-53,39]	10	20 [(-19,2)-59,2]	5	2	Alta toxicidad No beneficio
Hou <i>et al.</i> (2003) <sup>33</sup>	MMF	Comparativo Espleneec. vs no espleneec.	21	24 semanas	7,14 [(-37,29)-51,57]	14				No enfatizan efectos adversos Mejor no espleneectomiza dos
Vancini-Califani <i>et al.</i> (2008) <sup>34</sup>	Dapsona	Comparativo Espleneec. vs no espleneec.	52	21 meses	68,97 (52,13-85,80)	2	(1,2-1,9)			No enfatizan efectos adversos Mejor no espleneectomizados
Pamuk <i>et al.</i> (2002) <sup>35</sup>	Espleneectomía	Comparativo vs PRD	150	33 meses	45,66 (28,99-62,32)	3	(1,6-3,4)			No enfatizan efectos adversos Mejor espleneectomía
Stasi <i>et al.</i> (1995) <sup>36</sup>	Espleneectomía	Comparativo Vs PRD	121	92 meses	35,76 (21,94-49,58)	3	(2,0-4,6)			No enfatizan efectos adversos Mejor espleneectomía
Sehaviotto <i>et al.</i> (1993) <sup>37</sup>	Espleneectomía	Comparativo vs edad	490	3 meses	13,70 (1,95-25,46)	8	(3,9-51,4)			No enfatizan efectos adversos Mejor en jóvenes

RAR: Reducción Absoluta del Riesgo, IAR: Incremento Absoluto del Riesgo, NNT: Número Necesario a Tratar, NNH: Número Necesario para Dañar (Harm).  
 \*A menos que se especifique el NNH se calcula tomando en cuenta todos los grados de eventos adversos (E.A.); IC 95: Intervalo de Confianza al 95%,  
 ADPC: aleatorio doble ciego placebo controlado, APC: aleatorio placebo controlado, MMF: Micofenolato Mofetil, PRD: Prednisona, PRDNS: Prednisolona,  
 MPRD: Metilprednisolona.

3. **Vizcaíno G, Diez-Ewald M, Vizcaíno-Carruyo J.** Tratamiento de la purpura trombocitopénica inmune crónica. Buscando algo mejor. *Invest Clin* 2009; 50:95-108.
4. **Bromberg ME.** Immune thrombocytopenic purpura- The changing therapeutic landscape. *N Eng J Med* 2006; 355:1643-1645.
5. **Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussel JB, Chong BH, Cines DB, Gernsheimer TB, Godeau B, Grainger J, Greer I, Hunt BJ, Imbach PA, Lyons G, McMillan R, Rodeghiero F, Sanz MA, Tarantino M, Watson S, Young J, Kuter DJ.** International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010; 115(2): 168-86.
6. **Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L Jr, Crowther MA.** The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood* 2011; 117:4190-4207.
7. **Common Terminology Criteria for Adverse events (CTCAE).** Version 4.0, May 28, 2009 (U.S Department of Health and Human Services). NCI guidelines for investigators (March 28, 2011). <http://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronicapplications/docs>.
8. **Cheng G, Saleh MN, Marcher C, Vasey S, Mayer B, Aivado M, Arning M, Stone NL, Bussel JB.** Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomized, phase 3 study. *Lancet* 2011; 377:393-402.
9. **Bussel JB, Provan D, Shamsi T, Cheng G, Psaila B, Kovaleva L, Salama A, Jenkins JM, Roychowdhury D, Mayer B, Stone NL, Arning M.** Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009; 373:641-648.
10. **Bussel JB, Cheng G, Saleh MN, Psaila B, Kovaleva L, Meddeb B, Kloczko J, Hassani H, Mayer B, Stone NL, Arning M, Provan D, Jenkins JM.** Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Eng J Med* 2007; 357:2237-47.
11. **Bussel JB, Buchanan GR, Nugent DJ, Gnarr DJ, Bomgaars LR, Blanchette VS, Wang YM, Nie K, Jun S.** A randomized, double-blind study of romiplostim to determine its safety and efficacy in children with immune thrombocytopenia (ITP). *Blood* 2011 [Published online before print April 18, 2011, doi: 10.1182/blood-2010-10-313908 *Blood* April 18, 2011 blood-2010-10-313908].
12. **Kuter DJ, Rummel M, Boccia R, Macik G, Pabinger I, Selleslag D, Rodeghiero F, Chong BJ, Wang X, Berger DP.** Romiplostim or standard of care in patients with immune thrombocytopenia. *N Eng J Med* 2010; 363:1889-1899.
13. **Saleh M, Abdelmaksoud AA, Eltonbary KY.** Romiplostim (N-Plate) in children with chronic refractory ITP. 52<sup>nd</sup> ASH annual meeting and exposition, Orlando FL, December 2010:1443.
14. **Miyazaki K, Shirasugi I, Ando K, Tomiyama Y, Okamoto S, Kurokawa M, Kirito K, Yonemura Y, Mori S, Usuki K, Iwato K, Hashino S, Wei H, Lizambri R.** Evaluation of romiplostim in a randomized placebo controlled phase 3 study of a Japanese population with chronic immune thrombocytopenia (ITP). 52<sup>nd</sup> ASH annual meeting and exposition, Orlando FL, December 2010, 3704.
15. **Boccia R, Kuter DJ, Rummel M, Macik G, Pabinger I, Selleslag D, Rodeghiero F, Chong BJ, Wang X, Lizambri R.** The effects of romiplostim or standard of care (SOC) on splenectomy and treatment failure of patients who had immune thrombocytopenia (ITP) for less than or equal to one year. 52<sup>nd</sup> ASH annual meeting and exposition, Orlando FL, December 2010: 3702.
16. **Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM, Pullakart V, Gernsheimer TB, Senecal FM, Aledort LM, George JN, Kessler CM, Sanz MA, Liebman HA, Slovick ST, de Wolf JTM, Bourgeois E, Guthrie TH, Newland A, Wasser JS, Hamburg SI, Grande C, Lefrere F, Lichtin AE, Tarantino MD, Terebelo HR, Villard JF, Cuevas FJ, Go**

- RS, Henry DH, Redner RI, Rice L, Shipperus MR, Guo M, Nichol J. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double blind randomized controlled trial. *Lancet* 2008; 371:395-403.
17. Kane I, Ragucci D, Shatat IF, Bussel JB, Kalpatthi R. Comparison of intravenous immune globulin and high dose anti-D immune globulin as initial therapy for childhood immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2010; 149:79-83.
  18. Shahgholi E, Vosough P, Sotoudeh K, Arjomandi K, Ansari S, Salehi S, Faranoush M, Ehsani MA. Intravenous immune globulin versus intravenous anti-D immune globulin for the treatment of acute immune thrombocytopenic purpura. *Indian J Pediatr* 2008; 75:1231-1235.
  19. Bussel JB, Eldor A, Kelton JG, Varon D, Brenner B, Gillis S, Angilillo A, Kulkarni R, Abshire TC, Kelleger J. IGIV-C, a novel intravenous immunoglobulin: evaluation of safety, efficacy, mechanism of action, and impact on quality of life. *Thromb Haemost* 2004; 91:771-778.
  20. Godeau B, Chevret S, Varet B, Lefrere F, Zini JM, Bassompierre F, Cheze S, Legouffe E, Hulin C, Grange MJ, Fain O, Bierling P. Intravenous immunoglobulin or high-dose methylprednisolone, with or without oral prednisone for adults with untreated severe autoimmune thrombocytopenic purpura: a randomized, multicentre trial. *Lancet* 2002; 359:23-29.
  21. Godeau B, Caulier MT, Decuypere L, Rose C, Schaeffer A, Bierling P. Intravenous immunoglobulin for adults with autoimmune thrombocytopenic purpura: result of a randomized trial comparing 0.5 and 1 g/kg b.w. *Br J Haematol* 1999; 107:716-719.
  22. George JN, Raskob GE, Vesely SK, Moore D, Lyons RM, Cobos E, Towell BR, Klug P, Guthrie TH. Initial management of immune thrombocytopenic purpura in adults: a randomized controlled trial comparing intermittent anti-D with routine care. *Am J Hematol* 2003; 74:161-169.
  23. Newman Ge, Novoa MV, Fodero EM, Lesser LM, Woloski BM, Bussel JB. A dose of 75  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$  of i.v. anti-D increases the platelet count more rapidly and for a longer period of time than 50  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$  in adults with immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2001; 112:1076-1078.
  24. Scaradavou A, Woloski BM, Cunningham-Rundles S, Ettinger LJ, Aledort LM, Bussel JB. Intravenous anti-D treatment of immune thrombocytopenic purpura: experience in 272 patients. *Blood* 1997; 89:2689-2700.
  25. Vizcaino G, Diez-Ewald M, Arteaga-Vizcaino M, Torres E. Use of anti-D IgG or intramuscular polyvalent human immunoglobulin in the treatment of chronic autoimmune thrombocytopenic purpura. *Invest Clin* 1992; 33:165-174.
  26. Zwaginga JJ, Van der Holt R, Biemond BJ, Boekhorst PAW, Levin M, Vreughdenhil A, Huijgens PC, Brand A, van der Griend R, Lutten M, Proijt H, de Weerd O, van Pampus E, Zweegman S, Hollestein R, Koene H. Interim analysis on a Dutch HOVON multicenter randomized open label phase II trial on 3 rituximab dosing schemes in chronic ITP patients. 52nd ASH annual meeting and exposition, Orlando FL, December 2010:2514.
  27. Hasan A, Michel M, Patel V, Stasi R, Cunningham-Rundles S, Leonard J, Bussel JB. Repeated courses of rituximab in chronic ITP: three different regimens. *Am J Hematol* 2009; 84:661-665.
  28. Zaja F, Baccarani M, Mazza P, Bocchia M, Gugliotta L, Zaccaria A, Vianelli N, Defina M, Tieghi A, Amadori S, Campagna S, Ferrara F, Angelucci E, Usala E, Cantoni S, Visani G, Fornaro A, Rizzi R, De Stefano V, Casulli F, Battista ML, Isola M, Soldano F, Gamba E, Fanin R. Dexamethasone plus rituximab yield higher sustained response rates than dexamethasone monotherapy in adults with primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010; 115:2755-2762.
  29. Bae SH, Ryoo HM, Lee WS, Joo YD, Lee KH, Lee JH, Lee JH, Kim H, Park JH, Kim MK, Hyun MS, Kim HJ, Zang DY. High dose dexamethasone vs conventional

- dose prednisolone for adults with immune thrombocytopenia: a prospective multi-center phase III trial. 52<sup>nd</sup> ASH annual meeting and exposition, Orlando FL, December 2010:3687.
30. **Sikorska A, Slomkowski M, Marlanka K, Konopka L, Gorski T.** The use of vinca alkaloids in adult patients with refractory chronic idiopathic thrombocytopenia. *Clin Lab Haematol* 2004; 26:407-411.
  31. **Fujimura K, Takafuta T, Kuriya S, Abe T, Akatsuka J, Yasunaga K, Uchida T, Kawakita M, Kitamura K, Nomura T, Kuramoto A.** Recombinant human interferon alpha-2b (rh IFN alpha-2b) therapy for steroid resistant idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). *Am J Hematol* 1996; 51:37-44.
  32. **Kappers-Klunne MC, van't Veer MB.** Cyclosporin A for the treatment of patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura refractory to corticosteroids or splenectomy. *Br J Haematol* 2001; 114:121-125.
  33. **Hou M, Peng J, Shi Y, Zhang C, Qin P, Zhao C, Ji X, Wang X, Zhang M.** Mycophenolate mofetil (MMF) for the treatment of steroid-resistant idiopathic thrombocytopenic purpura. *Eur J Haematol* 2003; 70:353-357.
  34. **Vancini-Califani SM, De Paula EV, Ozelo MC, Orsi FL, Fabri DR, Annichino-Bizzacchi JM.** Efficacy and safety of dapsone as a second line treatment in non splenectomized adults with immune thrombocytopenic purpura. *Platelets* 2008; 19:489-495.
  35. **Pamuk GE, Pamuk ON, Baslar Z, Ongoren S, Soysal T, Ferhanoglu B, Aydin Y, Ulku B, Aktuglu G, Akman N.** Overview of 321 patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. Retrospective analysis of the clinical features and response to therapy. *Ann Hematol* 2002; 81: 436-440.
  36. **Stasi R, Stipa E, Masi M, Cecconi M, Scimo MT, Oliva F.** Long-term observation of 208 adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Med* 1995; 98:436-442.
  37. **Schiavotto C, Rodeghiero F.** Twenty years experience with treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura in a single department: results in 490 cases. *Haematologica* 1993;78(6 suppl 2):22-28
  38. **Cook RJ, Sackett DL.** The number needed to treat: a clinically useful measure of treatment effect. *Br Med J* 1995; 310:452-454.
  39. **Beck CE, Nathan PC, Parkin PC, Blanchette VS, Macarthur C.** Corticosteroids versus intravenous immune globulin for the treatment of acute immune thrombocytopenic purpura in children: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Pediatr* 2005; 147:521-527.
  40. **Altman DG.** Confidence intervals for the number needed to treat. *Br Med J* 1998; 317:1309-1313.
  41. **Cuker A.** Toxicities of the thrombopoietic growth factors, *Semin Hematol* 2010; 47: 289-298.
  42. **Smeeth L, Haines A, Ebrahim S.** Numbers needed to treat derived from meta-analysis: sometimes informative, usually misleading. *Br Med J* 1999; 318:1548-1551.
  43. **Austin PC.** The performance of different propensity-score methods for estimating differences in proportions (risk differences or absolute risk reductions) in observational studies. *Stat Med* 2010; 10:2137-2148.