

Ronda clínica y epidemiológica

Uso de la puntuación de propensión (*propensity score*) en estudios no experimentales

Marcela Vélez¹, Jorge Egurrola², Fabián Jaimes Barragán³

INTRODUCCIÓN

En la investigación clínica puede buscarse de dos maneras la asociación entre fenómenos o factores biológicos: por medio de estudios experimentales o no experimentales. En los estudios no experimentales, conocidos en la literatura como observacionales (casos y controles, cohortes y transversales), el investigador aprovecha la oportunidad de abordar el fenómeno tal y como se presenta, sin poder controlar las variables que lo modifican, atenúan o acentúan, sean estas conocidas o desconocidas. En los estudios experimentales, y específicamente en el ensayo clínico controlado, la asignación aleatoria de los pacientes a los grupos de intervención o de control busca el equilibrio de estos grupos en cuanto a esas variables que afectan la asociación entre la exposición y el efecto (covariables). De este modo, es posible hacer estimaciones no sesgadas del efecto de un tratamiento o una exposición con el uso de diseños experimentales.

Desafortunadamente, los estudios experimentales no son siempre factibles o éticos y se debe recurrir a los diseños no experimentales, en los que la asignación no aleatoria a los grupos de tratamiento y control puede provocar diferencias importantes en covariables relacionadas con el desenlace (sesgo de confusión). Por ejemplo, si una intervención se considera riesgosa es probable que los pacientes de mayor edad no reciban ese tratamiento y, por lo tanto, al comparar los grupos se hallen diferencias importantes en la edad, que a su vez es un factor claramente asociado con el pronóstico.

Para generar estimaciones no sesgadas del efecto de un tratamiento o exposición utilizando datos de estudios no experimentales, los pacientes deben ser estratificados o emparejados de forma que los sujetos de los grupos de tratamiento y control de cada estrato o pareja estén bien equilibrados respecto a las covariables de interés (1). El problema radica en que generalmente hay más de una covariable y el emparejamiento o la estratificación por

¹ MD., MSc. Profesora, Instituto de Investigaciones Médicas, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

² MD. Estudiante de Maestría en Ciencias Clínicas, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

³ MD., MSc., PhD., Profesor de Medicina Interna y Epidemiología Clínica, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Investigador, Unidad de Investigaciones, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia.

Correspondencia: fjames@udea.edu.co ; fjamesb@jhsph.edu

Recibido: septiembre 07 de 2012

Aceptado: septiembre 18 de 2012

todas ellas, además de que puede ser técnicamente imposible, merma la probabilidad de encontrar una asociación real entre la exposición y el desenlace por la disminución del poder del estudio. Los métodos de análisis multivariable, como la regresión logística y la regresión de Cox, son la solución más usada para este problema; pero además de que también pueden obtener resultados inexactos, enfrentan dificultades cuando es necesario tratar muchas covariables y/o cuando los desenlaces son infrecuentes. Lo anterior ha llevado a que se posicionen nuevos métodos para reducir el sesgo de confusión, y es en este punto donde el *propensity score* (PS, puntuación de propensión) adquiere gran relevancia (2).

Rosenbaum y Rubin propusieron el PS como la probabilidad condicional de ser asignado a un tratamiento o exposición particular dado un conjunto ("vector") de covariables observadas antes de recibir el tratamiento (3). El mecanismo de asignación es el proceso de decisión de cuáles pacientes irán al grupo de tratamiento y quiénes al de control, y el PS es la probabilidad de cada paciente de haber sido asignado a uno de los dos grupos, dadas sus covariables. En un experimento aleatorio en el que la mitad de los pacientes son asignados al grupo de tratamiento y la otra mitad al de control, el PS de cada paciente es de $\frac{1}{2}$ o 0.5. Los autores sugieren que tanto en tamaños de muestra grandes como pequeños, el ajuste por el PS es suficiente para remover los sesgos debidos a las covariables observadas. La comparación mediante el PS es una forma de corregir la estimación del efecto de un tratamiento en diseños no experimentales, basada en la idea de que el sesgo se reduce cuando la comparación de los resultados se hace utilizando sujetos tratados y de control que sean lo más parecidos posible (4).

Al comparar a pacientes con PS similares se puede diseñar un estudio observacional que se asemeje a un ensayo clínico aleatorio (1). Lo anterior debido a que, a pesar de la asignación no aleatoria del tratamiento, la probabilidad de que cualquier paciente sea asignado al tratamiento activo y no al control dados los valores de las covariables antes del tratamiento no es conocida al momento de dicha asignación, por lo que puede suponerse "condicionalmente no confundida" (5). Es decir, se puede estar prudentemente tranquilo en cuanto a que todas las covariables que podrían afectar

la asignación del tratamiento han sido incluidas o determinadas previamente a dicha asignación.

El PS es la probabilidad individual, condicionada en una serie de covariables, de recibir el tratamiento:

$$p(X) = \Pr (D=1 | X_1, X_2, \dots, X_n) = E(D|X)$$

Donde "D" es el tratamiento analizado (0 o 1), y X_1, \dots, X_n , las covariables que predicen su utilización (4). El PS complementa aquellos procedimientos basados en modelos multivariables de regresión, y realmente no puede considerarse como un sustituto para ellos (5).

Cómo calcular un PS

Hay varios pasos que se deben seguir para calcular correctamente el PS. Los recomendados son (1,6-10):

1. Identificación del momento de la asignación.

En un experimento o ensayo clínico aleatorio suele ser fácil identificar el momento en que se asigna cada paciente al grupo de tratamiento o al de control (el momento de "lanzar la moneda"). En los estudios no experimentales, el momento en que el médico o el paciente decide optar por uno u otro tratamiento se convierte en el momento de la asignación. Identificar este momento es necesario porque permite diferenciar las covariables previas al tratamiento, denominadas "apropiadas", de aquellas posteriores a este y por tanto "inapropiadas". Las covariables apropiadas como edad, sexo y antecedentes médicos, entre otras, se deben detectar y medir antes de la asignación del tratamiento, dado que cualquier otra información obtenida después del mismo puede ser una respuesta y de hecho reflejar el efecto del tratamiento. La clasificación errónea de una variable de respuesta como apropiada puede enmascarar el efecto del tratamiento (1).

2. Identificación de covariables.

Antes de diseñar un estudio no experimental e idealmente antes de obtener los datos, los investigadores deben identificar las covariables que podrían predecir la decisión de tratamiento. Si tal decisión puede haber sido influenciada por una covariable que no se ha obtenido o no está disponible por algún otro motivo, será imposible determinar si los grupos de tratamiento están equilibrados con respecto a esa covariable, y el conjunto de datos puede no

ser útil para abordar la cuestión planteada en el estudio dado el potencial sesgo de confusión (1).

3. **Priorización de covariables.** Si se dispone de todas las covariables que se consideran importantes con respecto a la decisión de tratamiento y con las respuestas clínicas, esas covariables se deben dividir en grupos de prioridad. De manera similar a la de un diseño experimental aleatorio, un diseño de estudio observacional conducirá a un mejor equilibrio respecto a algunas variables que respecto a otras. La priorización de las covariables, además, puede servir de guía para comparar diversos diseños observacionales propuestos (1). Con relación a esta priorización de covariables, algunos investigadores proponen que se escojan aquellas que tienen, en el análisis univariable, una asociación con el tratamiento o la exposición de estudio con un valor de $p \leq 0,25$ (6).
4. **Generación del modelo.** El PS se obtiene con base en una ecuación de regresión logística en la cual el desenlace de interés es la probabilidad de recibir el tratamiento o la exposición en estudio [$p(x) = \Pr(D=1)$], y las variables independientes (x_1, x_2, \dots, x_n) son las covariables priorizadas.
5. **Evaluación de la discriminación del PS.** Después de calcular el PS se verifica la capacidad que tiene para separar y clasificar a los individuos de acuerdo con su mayor o menor probabilidad de recibir el tratamiento o la exposición. Para lo anterior se puede recurrir a una prueba de discriminación por medio del área bajo la curva ROC (*receiver operating characteristic*) o a una prueba estadística "C". Para cualquiera de las dos anteriores, los valores por encima de 0,8 indican una excelente capacidad discriminatoria (6,7).

El PS como método de ajuste

Se puede usar el PS como un método de ajuste de tres maneras distintas: para emparejar, para estratificar, o puede incluirse el mismo PS como una covariable en el análisis de regresión.

Emparejamiento

Habitualmente el emparejamiento se hace basado en una sola variable que difiere entre los individuos del grupo tratado (expuesto) y el grupo control (no

expuesto) para intentar hacerlos más parecidos. Cuando no se encuentra un control apropiado para emparejar con el individuo del grupo de intervención puede verse afectada la consecución de la muestra; incluso, si entre los dos grupos no existe la suficiente superposición, se puede incurrir en un error en el que terminen comparándose los mejores casos del grupo tratado contra los peores casos del grupo control (5). Como estrategia de emparejamiento, el PS busca corregir de manera cuasi-empírica el sesgo de selección de la asignación no experimental de los tratamientos. La medida en que se reduce este sesgo depende principalmente de la manera en que se hace el emparejamiento y de la riqueza y la calidad de las covariables sobre las que se calcula el PS (1). Para Silva: "el sesgo se elimina totalmente sólo si la exposición al tratamiento puede ser considerada puramente aleatoria entre los individuos que tienen el mismo valor del propensity score" (5).

Se han descrito tres formas de hacer el emparejamiento (4,8-10):

- *Vecino más cercano (Nearest neighbor)*: realiza el emparejamiento de cada individuo del grupo de tratamiento con el individuo del grupo control que tiene el PS más cercano. Aunque no sea necesario, este método usualmente se utiliza con reposición, en el sentido que un paciente del grupo control puede ser el mejor par para más de un paciente del grupo de tratamiento. Puesto que todos los pacientes del grupo de tratamiento deben tener su correspondiente control, la diferencia entre el resultado del paciente tratado y el control se computa y el "efecto medio del tratamiento en los tratados" (ATET, por sus siglas del inglés *Average Treatment Effect for the Treated*) se obtiene promediando todas estas diferencias (4). La dificultad radica en que algunas de estas correspondencias pueden ser bastante pobres dado que el vecino más cercano en algunos casos tiene un PS muy diferente, pero contribuye de la misma manera al ATET (4).
- *Emparejamiento por radio (Radius matching)*: a diferencia del método anterior, este define una vecindad delimitada por un radio y por lo tanto restringe las diferencias que debe haber en los PS para hacer el emparejamiento. La forma más

común de hacerlo es tomando la probabilidad de recibir el tratamiento en cada individuo tratado, y delimitar esa probabilidad \pm una proporción determinada de su desviación estándar. Como la probabilidad individual calculada [P(Z)] no suele presentar una distribución normal, se ha propuesto calcular el logit de la probabilidad de recibir el tratamiento [Logit de P(Z) = Log {P(Z)/1-P(Z)}] y utilizar el rango definido por $\frac{1}{4}$ de su desviación estándar (7). Si la dimensión del vecindario (el radio) es demasiado pequeña es posible que algún paciente del grupo tratado no encuentre su correspondiente control, aunque hay que tener en cuenta que cuanto menor sea el tamaño del vecindario mejor es la calidad del emparejamiento (4).

- *Emparejamiento por Kernel (Kernel matching)*: los individuos del grupo de tratamiento se emparejan con los controles por medio de un promedio ponderado de los individuos de control, con dicha ponderación inversamente proporcional a la distancia entre los PS del grupo de tratamiento y el de control (4).

Estratificación por PS

En la estratificación convencional, que no utiliza el criterio del PS, la incorporación simultánea de varias covariables para la subclasificación en estratos hace difícil el análisis estadístico. Si se estratifica considerando cinco grupos de edad, dos sexos y cinco indicadores binarios para los antecedentes médicos serían necesarias 50 subclases diferentes (1). El objetivo de estratificar por PS es simplificar este proceso y crear un equilibrio aproximado para muchas covariables a la vez. El método de estratificación busca agrupar sujetos con valores similares de PS en un número finito de estratos, para luego realizar un análisis estratificado convencional. Para ello, primero se deben definir valores de corte del PS y clasificar a los pacientes según esas puntuaciones en estratos, y luego se puede verificar que los pacientes con tratamiento activo y de control de cada estrato tengan valores similares de covariables. En este sentido, las medias, varianzas, rangos y cuadrados de las covariables continuas deben estar equilibrados en cada estrato y entre los grupos de tratamiento activo y de control (1). Si en la verificación se detecta una

covariable que no está en equilibrio en los estratos se puede plantear un nuevo modelo de PS revisado que incluya las interacciones de dicha covariable, o el logaritmo o el cuadrado si es una variable continua. Para definir esos estratos también se debe conocer qué covariables se relacionan más fuertemente con el desenlace puesto que algunas, las covariables prioritarias, requerirán equilibrios más estrictos que otras (1). Generalmente, con cinco estratos basados en quintiles del PS se puede reducir al menos el 90% del sesgo o la confusión por todas las covariables utilizadas en el modelo (7). Si el tamaño de la muestra es grande y/o algunas covariables no logran equilibrarse, se pueden crear más de cinco estratos.

Análisis multivariable (análisis de regresión)

Finalmente, un último enfoque del uso del PS es considerarlo como una variable de control al realizar un análisis de regresión de cualquier tipo, aunque los principales usos se hallan en modelos logísticos y de supervivencia. En estos casos se construye un modelo de regresión en el que se incluye el PS como covariable, sola o acompañada de las otras covariables incluidas en el PS calculado. El PS puede incluirse como variable continua (11-13) o “estratificada” en forma de variable ordinal (14-19).

Al obtener la medida de la asociación entre el desenlace y la exposición, es decir, el riesgo relativo (HR) o el riesgo relativo indirecto (OR), se puede asumir, bajo los supuestos del respectivo modelo, que las covariables quedaron “equilibradas” entre los grupos y que el modelo se ajustó por la probabilidad de ser asignado al grupo de intervención o al de control (20,21).

Software para calcular el PS

Para implementar computacionalmente estos procedimientos se puede recurrir al *software* estadístico STATA/SE (comando *pscore*), a SAS adaptando el PROC LOGISTIC o la macro «Match» (7), o a SPSS utilizando una macro como la propuesta por John Painter (<http://www.unc.edu/~painter/SPSSsyntax/propen.txt>). La tabla 1 muestra la descripción del proceso en STATA, que aunque no está en el programa original se puede descargar e instalar gratuitamente como un archivo adicional “ado” (<http://www.stata-journal.com/software/sj5-3>).

Tabla 1. Descripción del proceso en STATA

Proceso	Comandos de STATA (Becker e Ichino, 2002)	Descripción de las variables
Cálculo del PS	<p><i>pscore</i> <i>treatment</i> [<i>varlist</i>], <i>pscore</i> (<i>newvar</i>)</p> <p>[<i>blockid</i> (<i>newvar</i>)</p> <p><i>detail</i> <i>logit</i> <i>comsup</i> <i>level</i>(#) <i>numblo</i>(#)]</p>	<p><i>pscore</i> (<i>newvar</i>) es una opción obligatoria que pide al usuario que especifique un nombre para el propensity score estimado</p> <p><i>blockid</i> (<i>newvar</i>) permite al usuario especificar el nombre de la variable para el número de bloques del <i>propensity score</i></p> <p><i>detail</i> muestra una salida más detallada, con los pasos para alcanzar el resultado</p> <p><i>logit</i> usa un modelo logit para estimar el PS en vez de un probit</p> <p><i>comsup</i> restringe el análisis de la propiedad de equilibrio a todos aquellos sujetos tratados y a los controles que pertenecen a una región de soporte común. Se crea una variable indicadora llamada “comsup” para identificar a los sujetos de esta región común</p> <p><i>level</i> (#) permite establecer el nivel de significación para la prueba estadística de la propiedad de balance entre las covariables. Por defecto es 0,01</p> <p><i>numblo</i> (#) permite fijar el número de bloques utilizados para estimar la propiedad de balance. Por defecto es 5</p>
Estimación del ATT (efecto medio del tratamiento en los tratados) por medio del emparejamiento con el vecino más cercano (<i>Nearest Neighbor</i>)	<p><i>attnd</i> <i>outcome</i> <i>treatment</i> [<i>varlist</i>], <i>pscore</i>(<i>scorevar</i>)</p>	<p><i>pscore</i> (<i>scorevar</i>) especifica el nombre de la variable provista por el usuario que contiene el PS estimado</p>
Estimación del ATT (efecto medio del tratamiento en los tratados) por medio del emparejamiento por radio (<i>Radius Matching</i>)	<p><i>attr</i> <i>outcome</i> <i>treatment</i> [<i>varlist</i>], <i>pscore</i>(<i>scorevar</i>) <i>radius</i>(#)</p>	<p><i>pscore</i> (<i>scorevar</i>) especifica el nombre de la variable provista por el usuario que contiene el PS estimado</p> <p><i>radius</i> (#) especifica el tamaño del radio. Por defecto es 0,1</p>
Estimación del ATT (efecto medio del tratamiento en los tratados) por medio del emparejamiento por Kernel (<i>Kernel Matching</i>)	<p><i>atnk</i> <i>outcome</i> <i>treatment</i> [<i>varlist</i>], <i>pscore</i>(<i>scorevar</i>) <i>epan</i> <i>bwidth</i>(#)</p>	<p><i>pscore</i> (<i>scorevar</i>) especifica el nombre de la variable provista por el usuario que contiene el PS estimado</p> <p><i>epan</i> especifica que se use Epanechnikov kernel en vez de distribución Gaussiana</p> <p><i>bwidth</i> (#) especifica el ancho de la banda para usar cuando se elige la opción <i>epan</i>. Por defecto es 0,06</p>
Estimación del ATT (efecto medio del tratamiento en los tratados) por medio del emparejamiento estratificado (<i>Stratification Matching</i>)	<p><i>atts</i> <i>outcome</i> <i>treatment</i> [<i>varlist</i>], <i>pscore</i>(<i>scorevar</i>) <i>blockid</i>(<i>blockvar</i>)</p>	<p><i>pscore</i> (<i>scorevar</i>) especifica el nombre de la variable provista por el usuario que contiene el PS estimado</p> <p><i>blockid</i> (<i>blockvar</i>) es una opción obligatoria que especifica el nombre de la variable provista por el usuario que contiene el identificador para los bloques del PS estimado</p>

CONCLUSIÓN

Para estimar la asociación entre una variable de exposición y un desenlace el mejor diseño es, sin duda, el ensayo clínico aleatorio (22). Pero es un hecho que muchos problemas médicos no pueden abordarse de esta manera y es necesario contar con un modelo analítico diferente para calcular esas asociaciones obtenidas de datos no experimentales. Para algunos investigadores, los modelos de regresión o multivariantes convencionales pueden ser limitados para el análisis de los datos de estudios no experimentales (1), y consideran apropiado complementar esos modelos con el uso del PS como una estrategia de emparejamiento y de análisis estratificado (5).

Este método, por otra parte, también tiene reconocidas limitaciones como la incapacidad de equilibrar por variables desconocidas o no medidas, y la necesidad de contar con tamaños de muestra grandes para que se logre una adecuada superposición de los grupos. Por lo tanto, aunque reduce de manera importante y eficiente los sesgos de selección y de confusión, no garantiza su completa eliminación. La mejor recomendación para el análisis de los datos de estudios no experimentales es que se pueda hacer con varios métodos estadísticos, contrastando, comparando y finalmente combinando los resultados obtenidos desde diferentes perspectivas (5).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pattanayak CW, Rubin DB, Zell ER. [Propensity score methods for creating covariate balance in observational studies]. *Rev Esp Cardiol*. 2011 Oct;64(10):897–903.
2. Sanchis J, Avanzas P, Bayes-Genis A, Pérez de Isla L, Heras M. [New statistical methods in cardiovascular research]. *Rev Esp Cardiol*. 2011 Jun;64(6):499–500.
3. Rosenbaum PR, Rubin DB. The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. *Biometrika*. 1983;70(1):41–55.
4. Gerstenblüth M, Pagano JP. Tratamiento de la endogeneidad y métodos de correspondencia en Stata. Montevideo: Universidad de la Republica; 2008. p. 23.
5. Silva Zamora C. Propensity Score: una aplicación en medicina. *Ciencia y Trabajo*. 2010;12(36):341–7.
6. Palau P, Núñez J, Sanchis J, Bodí V, Rumiz E, Núñez E, et al. Effect of invasive treatment on prognosis in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome with or without systolic dysfunction. *Rev Esp Cardiol*. 2010 Aug;63(8):915–24.
7. Martí H, Pérez-Bárcena J, Fiol M, Marrugat J, Navarro C, Aldasoro E, et al. [Analysis with the propensity score of the association between likelihood of treatment and event of interest in observational studies. An example with myocardial reperfusion]. *Rev Esp Cardiol*. 2005 Feb;58(2):126–36.
8. Heinrich C, Maffioli A, Vázquez G. A primer for applying propensity-score matching. Washington D.C.: Inter-American Development Bank; 2010. p. 56.
9. Abadie A, Imbens GW. Matching on the estimated propensity score. Cambridge: Harvard; 2011. p. 37.
10. Sanchis J, Bertomeu González V, Bodí V, Núñez J, Lauwers C, Ruiz-Nodar JM, et al. [Invasive strategy in patients with advanced diabetes and non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. Angiographic findings and clinical follow-up. PREDICAR study results]. *Rev Esp Cardiol*. 2006 Apr;59(4):321–8.
11. Sanchis J, Bertomeu González V, Bodí V, Núñez J, Lauwers C, Ruiz-Nodar JM, et al. [Invasive strategy in patients with advanced diabetes and non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. Angiographic findings and clinical follow-up. PREDICAR study results]. *Rev Esp Cardiol*. 2006 Apr;59(4):321–8.
12. Weintraub WS, Grau-Sepulveda MV, Weiss JM, O'Brien SM, Peterson ED, Kolm P, et al. Comparative effectiveness of revascularization strategies. *N Engl J Med*. 2012 Apr 19;366(16):1467–76.
13. Rufino JM, García C, Vega N, Macía M, Hernández D, Rodríguez A, et al. [Current peritoneal dialysis compared with haemodialysis: medium-term survival analysis of incident dialysis patients in the Canary Islands in recent years]. *Nefrología*. 2011 Jan;31(2):174–84.
14. Martínez-Ramos D, Escrig-Sos J, Miralles-Tena JM, Rivadulla-Serrano MI, Daroca-José JM, Salvador Sanchis JL. [Influence of surgeon specialization upon the results of colon cancer surgery. Usefulness of propensity scores]. *Rev Esp Enferm Dig*. 2008 Jul;100(7):387–92.
15. Martínez-Ramos D, Escrig-Sos J, Miralles-Tena JM, Rivadulla-Serrano MI, Daroca-José JM, Salvador

- Sanchís JL. [Influence of surgeon specialization upon the results of colon cancer surgery. Usefulness of propensity scores]. *Rev Esp Enferm Dig.* 2008 Jul;100(7):387–92.
16. Domínguez-Franco AJ, Jiménez-Navarro MF, Hernández-García JM, Alonso-Briales JH, Linde-Estrella AL, Pérez-González O, et al. Comparison of medium-term outcomes obtained with drug-eluting stents and coronary artery bypass grafts in an unselected population of diabetic patients with multivessel coronary disease. Propensity score analysis. *Rev Esp Cardiol.* 2009 May;62(5):491–500.
 17. Arós F, Loma-Osorio A, Vila J, López-Bescós L, Cuñat J, Rodríguez E, et al. [Effect of combined beta-blocker and angiotensin-converting enzyme inhibitor treatment on 1-year survival after acute myocardial infarction: findings of the PRIAMHO-II registry]. *Rev Esp Cardiol.* 2006 Apr;59(4):313–20.
 18. Avellana P, Segovia J, Ferrero A, Vázquez R, Brugada J, Borrás X, et al. Anticoagulation Therapy in Patients With Heart Failure Due to Systolic Dysfunction and Sinus Rhythm: Analysis of REDINSCOR Registry. *Rev Esp Cardiol.* 2012 Aug;65(8):705–12.
 19. Cooper WO, Habel LA, Sox CM, Chan KA, Arbogast PG, Cheatham TC, et al. ADHD drugs and serious cardiovascular events in children and young adults. *N Engl J Med.* 2011 Nov 17;365(20):1896–904.
 20. Villanueva-Benito I, Solla-Ruiz I, Paredes-Galán E, Díaz-Castro O, Calvo-Iglesias FE, Baz-Alonso JA, et al. [Prognostic impact of interventional approach in non-ST segment elevation acute coronary syndrome in very elderly patients]. *Rev Esp Cardiol.* 2011 Oct;64(10):853–61.
 21. Hernandez-Vaquero D, Calvo D, Garcia JM, Lozano I, Morales C, Naya JL, et al. [Influence of patient-prosthesis mismatch in the octogenarian undergoing surgery for aortic valve replacement due to severe stenosis]. *Rev Esp Cardiol.* 2011 Sep;64(9):774–9.
 22. Mauri L. Why we still need randomized trials to compare effectiveness. *N Engl J Med.* 2012 Apr 19;366(16):1538–40.

