



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID. FACULTAD DE MEDICINA.
DEPARTAMENTO DE MEDICINA PREVENTIVA, SALUD PÚBLICA y
MICROBIOLOGÍA**

**EVALUACIÓN DE LA CAUSALIDAD EN ESTUDIOS
OBSERVACIONALES. APLICACIÓN EN UNA COHORTE
DE ENFERMOS CRÍTICOS Y EN UNA COHORTE DE
PACIENTES CON TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA**

TESIS DOCTORAL

Alfonso Muriel García

Madrid, 2015



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID. FACULTAD DE MEDICINA.
DEPARTAMENTO DE MEDICINA PREVENTIVA, SALUD PÚBLICA y
MICROBIOLOGÍA**

**EVALUACIÓN DE LA CAUSALIDAD EN ESTUDIOS
OBSERVACIONALES. APLICACIÓN EN UNA COHORTE
DE ENFERMOS CRÍTICOS Y EN UNA COHORTE DE
PACIENTES CON TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA**

TESIS DOCTORAL

Alfonso Muriel García

Director: Dr. Víctor Abraira Santos

Madrid, 2015

El Dr. Víctor Abraira Santos, Colaborador honorífico del Departamento de Matemática Aplicada (Biomatemática) de la Facultad de Ciencias Biológicas de la Universidad Complutense de Madrid

INFORMA:

Que D. Alfonso Muriel García ha realizado bajo su dirección el trabajo titulado “Evaluación de la causalidad en estudios observacionales. Aplicación en una cohorte de enfermos críticos y en una cohorte de pacientes con trombosis venosa profunda”.

Es un trabajo original, rigurosamente realizado, y es apto para ser defendido públicamente con el fin de obtener el grado de doctor.

Para que así conste y surta los efectos oportunos, se firma este documento en Madrid, a 11 de diciembre de 2014.

Fdo. Dr. Víctor Abraira Santos

“Como no estás experimentado en las cosas del mundo, todas las cosas que tienen algo de dificultad te parecen imposibles”

"Confía en el tiempo, que suele dar dulces salidas a muchas amargas dificultades"

El Ingenioso Hidalgo Don Quijote de la Mancha

Miguel de Cervantes

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Víctor Abraira, director de esta tesis y jefe de la Unidad de Bioestadística Clínica del H. Ramón y Cajal durante la realización de esta tesis, por su entrega y disponibilidad constantes durante esta investigación. Por hacerme ver, desde que llegué a la Unidad, de la importancia del diseño en la investigación clínica y del conocimiento detallado de los métodos estadísticos.

Al Dr. Javier Zamora, compañero y amigo en la Unidad, por su perseverancia en que fuera doctor. Gracias por animarme siempre, darme confianza y aconsejarme en el inicio de mi camino investigador.

A Doña Rosa Ruiz, nuestra secretaria y amiga, maestra de protocolo, por su empeño para que pudiera estar en la Unidad, por su recuerdo constante a nosotros y a los demás, de lo inteligentes que somos.

A la Dra. Ana Royuela y a la Dra. Nieves Plana, compañeras, amigas y codotorandas durante varios años en la unidad, por la buena armonía, el buen humor y ánimo que me han mostrado durante la elaboración de esta tesis, de forma que esta tarea sea enriquecedora.

A David Arroyo, mago del ordenador, por su colaboración siempre que le he necesitado.

Al Dr. Domingo Hernández, nefrólogo en el Hospital Carlos Haya en Málaga por ser el primero que me planteó un problema clínico de causalidad en estudios observacionales y despertó la necesidad de profundizar en el conocimiento de estos métodos.

Al Dr. David Jiménez, neumólogo de mi hospital y maestro en el manejo de tromboembolismo pulmonar, por el tiempo que pasamos hasta establecer el modelo causal en este escenario clínico, por su colaboración inestimable en la parte clínica del artículo y por su recuerdo constante en “¿Cómo va tu tesis?”.

Al Dr. Óscar Peñuelas y al Dr. Fernando Frutos médicos intensivistas del Hospital de Parla y de Getafe, por brindarme la oportunidad de contestar una pregunta relevante con esta metodología. Por su esfuerzo en que entendiera el problema clínico para poder abordar los análisis de forma correcta y ayudarme en la publicación del artículo.

A la Profesora Andrea Rotnisky, de la Universidad de Harvard y de Torcuato Di Tella en Argentina, por su pasión en la enseñanza de los modelos causales demostrada tanto en el curso presencial en Madrid como en el curso online desde Buenos Aires.

A mi madre Ana y a mi padre Domingo, a mis hermanos Domi y Paco por creer en mí, por apoyarme siempre.

A Felipe y Luis por las horas que les he quitado de atención con esta tesis, por su curiosidad con mi trabajo.

A Alicia, por ser como es, por esforzarse por los demás, por priorizar este proyecto dedicándose por completo a nuestros hijos.

ESTRUCTURA.....	9
ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS	11
INTRODUCCIÓN	13
Causalidad en investigación clínica	16
Estudios observacionales.....	17
Gráficos causales.....	17
Resultados Potenciales.....	19
Efecto del tratamiento	20
Índice de propensión (IP)	21
Asunciones del Índice de Propensión	22
Creación del Índice de Propensión	23
Emparejando por Índice de Propensión (PS matching)	24
Emparejando de forma codiciosa y óptima (Greedy y optimal matching) .	25
IP emparejado con reemplazamiento vs no reemplazamiento.....	26
Vecino más cercano, o vecino más cercano con un “caliper” máximo	26
Estratificación por el índice de propensión.....	27
Ponderando por el inverso de la probabilidad de tratamiento usando el Índice de propensión.....	28
Ajuste usando el IP como variable	28
Comparación de variables basales	29
Selección de variables	30
Modelos Marginales Estructurales.....	31
Contrafactuales	33
Construcción del modelo.....	35
Asunciones.....	36
Escenario clínico (I). Filtros de vena cava inferior en trombosis venosa profunda	37
Escenario clínico (II).Sedación y analgesia en ventilación no invasiva.	38

Ventilación no invasiva de presión positiva (VNI).....	39
Fracaso de VNI	40
Analgésia y Sedación en VNI.....	40
HIPÓTESIS	43
OBJETIVOS.....	45
RESULTADOS BLOQUE 1: Artículos 1 y 2.....	47
Artículo 1	49
Artículo 2	57
RESULTADOS BLOQUE 2: Artículos 3 y 4.....	61
Resumen del artículo 3.....	61
Artículo 3	63
Artículo 4	73
RESULTADOS BLOQUE 3: Artículo 5.....	75
Resumen del artículo 5.....	75
Artículo 5	77
DISCUSIÓN	103
Comparación del índice de propensión y los modelos de regresión ..	105
Filtros de vena cava inferior en trombosis venosa profunda	107
Fortalezas	109
Limitaciones del estudio.....	110
Sedación y analgesia en ventilación no invasiva	111
Fortalezas	112
Limitaciones del estudio.....	112
CONCLUSIONES	115
REFERENCIAS.....	117
ANEXO	127

ESTRUCTURA

Esta tesis se presenta como un compendio de los artículos siguientes:

BLOQUE 1

Artículo 1

Muriel A, Hernández D, Abraira V. *Modelos estructurales marginales: una herramienta útil que proporciona evidencia a los estudios observacionales* Nefrologia Sup Ext 2011;2(7):7-13

Artículo 2

Muriel A, Hernández D, Abraira V. *Estudios observacionales longitudinales y causalidad* Nefrologia 2012;32(1):12-4

BLOQUE 2

Artículo 3

Muriel A, Jimenez D, Aujesky D, Bertoletti L, Decousus H, Laporte S, et al. *Survival effects of inferior vena cava filter in patients with acute symptomatic venous thromboembolism and a significant bleeding risk.* J Am Coll Cardiol 2014 Apr 29;63(16):1675-83.

Artículo 4

Jimenez D, **Muriel A**, Monreal M *Effects of inferior vena cava filter in patients with venous thromboembolism and contraindication(s) to anticoagulation* J Am Coll Cardiol **2014**

BLOQUE 3:

Artículo 5

Muriel A, Peñuelas O, Frutos-Vivar F, Arroliga A, Abraira V,....., Esteban A,
*Sedoanalgesia does not improve the outcome of non-invasive positive pressure
ventilation.* En proceso de evaluación en revista Thorax

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

ATE: Efecto medio del tratamiento (average treatment effects)

ATT: Efecto medio del tratamiento en los tratados (average treatment treated)

DAG: Grafico Acíclico Direccional o gráfico causal

ECA: Ensayo Clínico Aleatorizado

EDEV: Enfermedad Tromboembólica Venosa

GEE: Modelos de Ecuaciones de Estimación Generalizadas

GLM: Modelos Lineales Generalizados

HR: Hazard Ratio

IC: Intervalo de confianza

IP: Índice de Propensión

IRA: Insuficiencia Respiratoria Aguda

MME: Modelos Marginales Estructurales

NNT: Número Necesario a Tratar

OR: Odds Ratio

PICO: Pacientes, Intervención Comparación Y Resultado (Outcome)

PSM: Emparejamiento mediante Índice de Propensión (Propensity Score Matching)

RR: Riesgo Relativo

SAOS: Síndrome de apnea obstructiva durante el sueño

TEP: Tromboembolia de Pulmón

TVP: Trombosis Venosa Profunda

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

VNI: Ventilación no Invasiva

INTRODUCCIÓN

En epidemiología, el problema de la causalidad aparece en el estudio de la relaciones entre una exposición y la aparición de un desenlace de salud. Habitualmente los desenlaces son negativos como enfermedad, muerte o recidiva pero también positivos como la curación, la erradicación o la protección en el caso de vacunas.

En epidemiología el interés en las relaciones causales es fundamental dado que un objetivo habitual en esta disciplina es conocer las causas de las enfermedades. La búsqueda de patrones de enfermedad con factores etiológicos comunes constituye uno de los retos más importante en esta disciplina ya que la detección de estos factores o causas permiten incidir en ellos antes de que la enfermedad aparezca o controlar su propagación.

Existen varios modelos para representar la relación entre una presunta causa y un efecto.

El modelo de Koch-Henle, sugerido por Koch a propósito de la tuberculosis, y paradigmático en el estudio de las enfermedades infecciosas, establece que tienen que concurrir las siguientes condiciones necesarias:

En los casos de enfermedad el microorganismo debe encontrarse siempre presente.

El microorganismo tiene que poder ser aislado en cultivo, siendo una estructura viva y distinta de otras que pueden encontrarse en otras enfermedades.

El microorganismo debe distribuirse de acuerdo con las lesiones y ellas deben explicar las manifestaciones de la enfermedad.

El microorganismo tiene que ser capaz de producir la enfermedad en el animal de experimentación al ser cultivado.

Este modelo “funciona bien” en enfermedades infecciosas pero no en enfermedades no infecciosas.

El modelo de Bradford-Hill, surgido a propósito del estudio de la relación tabaco-cáncer de pulmón, propone los siguientes criterios de causalidad:

Fuerza de la asociación, medida por los índices estadísticos apropiados (OR, RR, etc.). Se establece que la asociación causal es intensa cuando el riesgo relativo entre el factor de riesgo y la enfermedad es alto.

Consistencia, medida mediante la reproducibilidad de la asociación en diferentes periodos, personas, ámbitos o localizaciones.

Especificidad, indica que la causa solo lleva a un solo efecto.

Temporalidad, la causa siempre tiene que anteceder al efecto.

Relación dosis-respuesta, es decir, que exista un gradiente biológico. A medida que aumente la dosis del factor aumente la magnitud de la enfermedad.

Plausibilidad, que exista concordancia entre la asociación y el conocimiento biológico del factor y de la enfermedad.

Coherencia, que no exista un conflicto entre la historia natural y biológica de la enfermedad.

Prueba Experimental, si se modifica la causa, también se modifica la enfermedad.

Analogía, la relación causa efecto está establecida en situaciones similares.

En muchas relaciones causales alguno de los criterios expuestos anteriormente no se cumple, por ejemplo el criterio de especificidad, dado que muchas causas producen varios efectos. El criterio de prueba experimental no se cumple en situaciones en las que no se ha podido reproducir en modelos animales las relaciones encontradas en humanos o por motivos éticos no se ha

podido reproducir en otros humanos. El criterio de dosis respuesta no se cumple en situaciones en las que hay efecto umbral o efecto de saturación.

Rothman(1) establece un modelo teórico de la relación causal definiendo causa como todo acontecimiento, condición o característica que tiene un papel determinante en producir una serie de sucesos, lo que puede convertirse en enfermedad. Este modelo contempla las relaciones de forma multicausal y es el más adaptado a los modelos estadísticos multivariados.

Distingue entre:

Causa componente, causa que contribuye a formar un conglomerado que constituirá una causa suficiente.

Causa suficiente, conjunto de causas que producen un efecto.

Causa necesaria, que indica que si el factor está ausente, la enfermedad no puede ocurrir.

Características del modelo:

Ninguna de las causas componentes es superflua.

No exige especificidad, un mismo efecto puede ser producido por distintas causas suficientes.

Una causa componente puede formar parte de más de una causa suficiente para el mismo efecto. Si una causa componente forma parte de todas las causas suficientes de un efecto se la denomina causa necesaria.

Una misma causa componente puede formar parte de distintas causas suficientes de distintos efectos.

Dos causas componentes de una causa suficiente se considera que tienen una interacción biológica, es decir ninguna actúa por su cuenta. El grado de interacción puede depender de otras causas componentes.

Causalidad en investigación clínica

Por otra parte, en la investigación clínica es frecuente que uno de los objetivos sea establecer la asociación causal que existe entre un tratamiento o intervención y un desenlace en el paciente. El ensayo clínico se ha establecido como el tipo de estudio de referencia cuando se quiere evaluar el efecto de un tratamiento en un desenlace del paciente. El esquema básico de un ensayo clínico establece que a una serie de sujetos, en un momento homogéneo en cuanto a su enfermedad, se les asigna de forma aleatoria a uno de los tratamientos que se está comparando, la asignación a los tratamientos se debe hacer de tal forma que los participantes en el estudio (pacientes, clínicos y otros investigadores) no conozcan el tratamiento recibido, lo que se conoce como enmascaramiento o ceguera. A los pacientes se les sigue el tiempo suficiente para que el evento pueda ocurrir. La asignación aleatoria del tratamiento, una de las primordiales características del ensayo clínico, pretende que las características basales (variables observables y no observables) de los pacientes en cada uno de los grupos de tratamiento sean homogéneas, es decir, los pacientes sean intercambiables y que el posible efecto del tratamiento no pueda estar confundido por esas variables. Esto implica que el efecto del tratamiento pueda ser comparado directamente entre los sujetos tratados y no tratados.

La principal crítica que se le ha realizado a los ensayos clínicos(2) es la falta de aplicabilidad a todos los sujetos de interés, en un ensayo clínico los criterios de inclusión-exclusión establecidos hacen que la transportabilidad a otros contextos clínicos no sea inmediata. Por ejemplo, en los ensayos clínicos hay poca representación de mujeres, de pacientes con múltiples patologías, de pacientes de edad avanzada o de niños. En los ensayos clínicos la monitorización del paciente es más estrecha que en la práctica habitual por lo que la adherencia a los tratamientos es, a menudo, más alta. Resumiendo, se realizan en condiciones ideales en cuanto a selección de pacientes, seguimiento, adherencia y cuidados. Además, este tipo de estudios tiene un alto coste de realización y es necesario establecer un grupo con un tratamiento control que no siempre es el que se utiliza en la práctica clínica habitual.

Estudios observacionales

Los estudios observacionales(3), utilizando bases de datos o registros pueden complementar los ensayos clínicos aleatorizados estableciendo la efectividad de los tratamientos en los pacientes, en la práctica clínica habitual. Los estudios observacionales permiten extender los resultados obtenidos en los ensayos clínicos, debido a que pueden tener un tamaño muestral más grande, un tiempo de seguimiento más prolongado y un espectro de pacientes más amplio.

En los estudios observacionales, la selección del tratamiento está relacionada con las características del paciente, del médico o del entorno local, como consecuencia los pacientes tratados y no tratados difieren, además de por el tratamiento recibido, por otras características basales, si estas variables se asocian al desenlace de interés se dice que son confusores de la relación entre el tratamiento y el desenlace.

Cochran(4), en 1965, define en un estudio de la relación entre tabaco y salud, un estudio observacional como aquella investigación empírica en la cual el objetivo es elucidar relaciones de causa efecto, en situaciones en las que no es factible usar experimentos, en el sentido de ser capaz de imponer el procedimiento o tratamiento cuyo efecto es deseable descubrir, o asignar sujetos al azar a diferentes procedimientos. De acuerdo con esta definición un estudio observacional tiene el mismo objetivo que un ensayo clínico, estimar un efecto causal. Debido a que el efecto del tratamiento en el desenlace del paciente está confundido por variables basales, no se puede estimar directamente, comparando los resultados en los pacientes tratados y no tratados.

Gráficos causales

Algunos autores(5) establecen la utilidad de plantear un gráfico en el que estas relaciones se plasmen; el empleo de gráficos acíclicos direccionales (DAG) permite ayudar a establecer relaciones causales y decidir qué variables entran en la investigación y qué análisis es el adecuado. En el gráfico se unen las

variables con líneas, de tal modo que hay un camino entre cada dos variables asociadas y las líneas tienen flechas para indicar el sentido de la asociación causal. La ausencia de flecha entre dos nodos indica la asunción de no efecto causal entre las dos variables.

Se dicen que son acíclicos porque partiendo de cada uno de los nodos no se puede llegar al mismo nodo y se dicen direccionales porque la flecha indica potenciales relaciones causales, A flecha Y indica que A causa Y y no que Y causa A. Un gráfico se dice causal cuando éste incluye todas las causas comunes.



L = Confusores
A = Tratamiento
Y = Evento

Figura 1

Como se muestra en la figura 1, si se quiere evaluar el efecto de A en Y hay que tener en cuenta que existe un camino causal entre A e Y y otro camino no causal entre A e Y que pasa por L, este último camino se puede cortar si ajustamos por L. Un ejemplo clásico utilizado en epidemiología es evaluar el efecto de tener los dedos amarillos (A) y cáncer de pulmón (Y), hay una variable, fumador (L) que se asocia con la variable dedos amarillos y con cáncer de pulmón. Aunque no exista relación causal entre dedos amarillos y cáncer de pulmón, si estudiamos la asociación entre estas 2 variables se encontrará asociación estadística entre ellas, esto es lo que se conoce como camino por la puerta de atrás, se puede llegar de A a Y pasando por L, este camino se interrumpe cuando ajustamos por L.

Históricamente el análisis de regresión multivariable se ha utilizado para evaluar el efecto de un tratamiento ajustando por aquellas variables basales que son distintas entre tratados y no tratados y/o que se asocien con el evento. Una limitación de este método es la diferente métrica que tiene con respecto a los ensayos clínicos, en un ensayo clínico la estimación del efecto habitualmente se hace mediante el riesgo relativo, el número necesario a tratar o la reducción relativa del riesgo. Sin embargo en investigación clínica no experimental, cuando el evento es un desenlace dicotómico, habitualmente los efectos son estimados mediante regresión logística multivariable y los efectos son mostrados mediante odds ratio (OR) de forma casi exclusiva.

Resultados Potenciales

Para evaluar el efecto causal de un tratamiento sería ideal conocer cuál es el resultado que se observaría si el paciente es tratado y compararlo con el resultado si el paciente no hubiera sido tratado, esto se conoce como resultados potenciales. Rubin(6) representa los resultados potenciales para cada paciente como: $Y_i(0)$ el resultado potencial del individuo i si no recibiera el tratamiento activo e $Y_i(1)$ el resultado potencial del individuo i si lo recibiera. Cada sujeto sólo recibe un tratamiento, por lo que si denotamos por D el tratamiento recibido, donde $D=0$ si recibe el tratamiento control y $D=1$ si recibe el tratamiento activo, en cada sujeto sólo se puede observar un resultado

$$Y_i = D_i * Y_i(1) + (1 - D_i) * Y_i(0)$$

Un término usado en modelos causales y relacionado con lo anterior es contrafactual que indica los valores de la variable Y que se hubieran obtenido si, en contra de lo realizado, la variable D tuviera otros valores.

La limitación fundamental del estudio de la causalidad es que sólo es posible observar un resultado potencial en cada paciente, dado que el sujeto recibe o tratamiento activo, o tratamiento control, pero no puede recibir ambos simultáneamente. Se puede establecer cierta similitud con el problema de los datos perdidos y algunas de las técnicas que se muestran más tarde se podrían utilizar en la imputación de datos faltantes.

Efecto del tratamiento

Para cada sujeto, el efecto del tratamiento es definido por $Y_i(1) - Y_i(0)$, es decir como la diferencia entre los dos resultados potenciales.

El efecto medio se puede definir mediante dos estimadores: Efecto medio del tratamiento (average treatment effects, ATE) y efecto medio del tratamiento en los tratados (average treatment treated, ATT)

El ATE es definido como:

$$ATE = E[Y_i(1) - Y_i(0)]$$

es decir, el efecto medio de desplazar a la población entera de no tratados a tratados(7).

Una medida relacionada con esta es el efecto medio del tratamiento en los tratados (ATT)

$$ATT = E[Y_i(1) - Y_i(0) | D=1]$$

Que se puede definir como el efecto medio en los tratados que reciben finalmente el tratamiento. En el caso de un ensayo clínico aleatorizado el ATT coincide con el ATE dado que la aleatorización garantiza que tratados y no tratados sean iguales.

En los estudios observacionales no tienen porqué coincidir dado que tratados y no tratados pueden tener características diferentes. Los investigadores deberían decidir el índice (ATE, ATT) más adecuado para su investigación. Por ejemplo, si el objetivo es evaluar el efecto de un tratamiento, basado en ejercicio intenso, en la pérdida de peso en sujetos con sobrepeso, el efecto del tratamiento en los tratados (ATT), debería ser el estimador de elección, dado que existen dificultades para la participación y cumplimiento en este tratamiento, no todos los pacientes con sobrepeso estarían dispuestos y cumplirían este tratamiento. Para estos, o similares pacientes, si el objetivo fuera evaluar el efecto de unas charlas o un folleto sobre ejercicio, el ATE sería más adecuado, dado que el coste es relativamente pequeño y las barreras que

hay en la distribución de este folleto para que el paciente con sobrepeso reciba el folleto son mínimas.

En los ECC el tratamiento es asignado al azar por lo que la estimación del ATE es insesgada y se puede calcular directamente como la diferencia del resultado de interés entre tratados y no tratados.

Mediante las definiciones anteriores se puede definir el efecto medio del tratamiento utilizando como estimador la diferencia de medias si la variable es continua, o diferencia de proporciones o reducción absoluta del riesgo si la variable es dicotómica. En este caso, las medidas utilizadas para medir el efecto, como riesgo relativo (RR), odds ratio (OR) o número necesario a tratar (NNT) podrían ser utilizadas(8).

Índice de propensión (IP)

Un modo de estimar el efecto medio del tratamiento es mediante el índice de propensión. El índice de propensión(IP), Propensity Score en inglés, fue definido por Rosenbaum y Rubin(9) en 1983 como la probabilidad de asignación a un tratamiento, condicionada a las variables basales observadas.

$$p(X) \equiv P(D = 1 | X) = E(D | X)$$

Donde D es un indicador de la exposición al tratamiento y X es un vector multidimensional de las características basales. Rosenbaum y Rubin muestran que si la exposición al tratamiento es aleatoria dentro de las celdas definidas por X, entonces es también aleatoria dentro de las celdas definidas por los valores de la variable unidimensional p(X).

El IP es un índice balanceado(10;11), o sea, la distribución de las variables basales medidas, condicionada al índice de propensión es similar entre tratados y no tratados. Es decir, en un conjunto de sujetos que tienen el mismo IP, la distribución de las variables observadas basales es la misma entre pacientes tratados y no tratados.

El IP se puede calcular en cualquier tipo de estudio, experimental u observacional. En un estudio experimental la asignación es conocida y el IP es estimado fácilmente, en un estudio aleatorizado con 2 ramas equiprobables el IP para cada paciente es 0,5. En los estudios observacionales el verdadero valor del IP no es conocido pero se puede estimar utilizando los datos del estudio. Hay varias alternativas estadísticas en la estimación del índice de propensión, la regresión logística en el que la variable dependiente es el tratamiento y las variables independientes las variables basales es el método estadístico más utilizado en la generación de un índice de propensión(12).

De forma parecida a la aleatorización, los métodos basados en el índice de propensión controlan el efecto de la confusión mediante la comparación de sujetos tratados y no tratados con distribución similares de las covariables iniciales.

Asunciones del Índice de Propensión

Rosenbaum y Rubin(9) establecen dos condiciones que debe cumplir el IP para su aplicación.

La primera es que en el estudio observacional no hay confusores no medidos, más formalmente que la asignación al tratamiento es independiente de los resultados potenciales condicionados a las covariables basales observadas (($Y(1), Y(0)$) es independiente de $Z|X$) siendo Z las covariables no medidas y X las covariables medidas. Dado que esta condición se debe cumplir pero es imposible de asegurar, Rosenbaum y Rubin(13) proponen efectuar un análisis de sensibilidad para establecer cuál sería el efecto de un confusor no medido de tal forma que los resultados de los análisis cambiaran de sentido.

La segunda condición es que cada sujeto tiene una probabilidad distinta de 0 de recibir un tratamiento, esta condición es frecuentemente establecida en los ECC, por ejemplo si hay un tratamiento con posible efecto teratogénico las embarazadas son excluidas.

Si se cumplen las 2 condiciones se dice que se cumple la asunción de que la asignación al tratamiento es independiente con respecto al resultado ($Y(1)$,

Y(0)) cuando condicionamos por las covariables. En este mismo artículo Rosenbaum y Rubin demuestran que si se cumple esa condición se puede obtener mediante el IP una estimación no sesgada del efecto medio del tratamiento.

Creación del Índice de Propensión

La creación de un índice de propensión más usada se basa en un modelo de regresión logística.

$$\ln\left(\frac{p}{q}\right) = \alpha_0 + \alpha_1 x_1 + \dots + \alpha_k x_k$$

en el que la variable dependiente es el tratamiento y las variables independientes son las variables basales, la probabilidad estimada por este modelo refleja la probabilidad condicionada de recibir el tratamiento en base a un conjunto de variables observadas y medidas

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(\alpha_0 + \alpha_1 x_1 + \dots + \alpha_k x_k)}}$$

Esta probabilidad refleja la propensión que tiene un paciente de recibir el tratamiento, que se ha definido como evento, en base a las características basales del paciente(14).

Una vez estimada esta probabilidad, se plantean varias alternativas para obtener una estimación insesgada de la relación entre el tratamiento y el evento de interés. Las más usadas son: emparejar a los sujetos tratados y no tratados según la probabilidad estimada de tratamiento, ponderar la relación entre las dos variables (tratamiento y evento) por el inverso de esa probabilidad (IPTW), ajustar la relación entre las variables estratificando por categorías de la probabilidad o establecer modelos de regresión entre la variable evento y el tratamiento añadiendo esta probabilidad como variable confusora(15;16).

Emparejando por Índice de Propensión (PS matching)

Una de las técnicas utilizadas para corregir la confusión en estudios observacionales es el emparejamiento, que consiste en emparejar a los pacientes tratados y no tratados por la variable confusora(11). Esta alternativa es relativamente sencilla para el caso de variable binaria y corrige el sesgo atribuible a esa variable. En el caso de variables continuas es difícil, o imposible, encontrar para cada tratado la pareja de no tratado con el mismo valor y habitualmente la variable continua se divide en grupos o se empareja cada paciente tratado con otro no tratado con el mismo valor con una diferencia máxima que se establece a priori.

Esta técnica también se puede usar para varias variables, aunque en este caso aumenta la dificultad de encontrar parejas; por ejemplo si en un modelo hay 10 variables dicotómicas el número de combinaciones posibles es $2^{10} = 1024$ lo cual hace muy difícil encontrar una pareja para cada tratado.

La implementación más usada(12) del emparejamiento mediante índice de propensión se basa en encontrar para cada sujeto tratado una pareja no tratada con un valor de IP similar. Una vez que se han formado todas las parejas, se puede comparar directamente los resultados entre tratados y no tratados en la muestra emparejada, si la variable es continua, por ejemplo pérdida de peso, el efecto del tratamiento se puede estimar mediante la media de las diferencias entre las parejas de tratados y no tratados en la muestra emparejada. Si la variable es dicotómica el efecto del tratamiento se puede estimar mediante cualquiera de las medidas de efecto tal como riesgo relativo(17), odds ratio(18) o número necesario a tratar(19) estimadas para datos emparejados. Análogamente a los ensayos clínicos aleatorizados, si el balance de las covariables no se realiza adecuadamente en la muestra emparejada, se podrían plantear modelos de regresión con ajustes en los factores pronósticos no balanceados.

El IP balancea las diferencias observada entre tratados y no tratados en la muestra, de tal forma que un participante tratado y un control con el mismo valor de índice de propensión tienen la misma distribución de las variables

observadas(X). Esto significa que tras el emparejamiento cada paciente tratado puede tener valores distintos para alguna de las covariables aunque la distribución de las covariables sea la misma dentro del grupo de tratados y los no tratados. Idealmente sería deseable que tratados y no tratados estuvieran perfectamente emparejados para cada variable pero, como Rosenbaum y Rubin muestran en el teorema 2, es suficiente con emparejar adecuadamente en una función de X para obtener la misma distribución de probabilidad de X para tratados y no tratados.

Para la estimación de la varianza del efecto del tratamiento y la significación estadística, la utilización de estadísticos basado en muestras independientes no es adecuada dado que la asunción de independencia no se puede asumir. Estudios de simulación han establecido que para reflejar adecuadamente el emparejamiento en variables continuas, la t de Student para muestras relacionadas o alguna alternativa no paramétrica como la prueba Wilcoxon deberían ser utilizadas(20). En el caso binario se debería utilizar la prueba de McNemar para proporciones relacionadas dado que la prueba de Chi cuadrado exige independencia. Modelos de regresión para observaciones relacionadas con estimadores robustos del error típico, como modelos de ecuaciones de estimación generalizadas (“GEE models”) o modelos lineales generalizados (“GLM models”) constituyen una alternativa y permiten ajustar por alguna variable.

Emparejando de forma codiciosa y óptima (Greedy y optimal matching)

En el emparejamiento “Greedy” se selecciona de forma aleatoria un sujeto tratado, al que se le empareja con el sujeto no tratado cuyo índice de propensión es el más cercano, este proceso es repetido hasta que todos los sujetos no tratados han sido emparejados, o hasta que la lista de sujetos tratados ha quedado vacía.

El término utilizado en inglés es “Greedy” que significa codiciosa, ansiosa, avara, debido a que en cada paso del proceso el sujeto no tratado más cercano es seleccionado para emparejarlo con un sujeto tratado concreto, incluso

aunque el sujeto no tratado estuviera más próximo a un sujeto tratado posterior.

Con el emparejamiento óptimo las parejas se forman de tal manera que el total de las diferencias de los índices de propensión entre parejas es mínimo.

En comparaciones realizadas con estos dos métodos(21), los resultados establecen que el óptimo no es mejor que el “Greedy” a la hora de establecer muestras balanceadas.

IP emparejado con reemplazamiento vs no reemplazamiento

Otra de las opciones que hay que establecer a la hora de plantear un modelo IP es decidir si las parejas se forman con reemplazamiento o sin reemplazamiento. En este último caso, si un sujeto no tratado es seleccionando como pareja de un sujeto tratado, el sujeto no tratado queda excluido como posible pareja del siguiente paciente tratado, es decir, cada sujeto no tratado solo puede estar en una pareja. En el caso de con reemplazamiento un mismo sujeto no tratado puede ser pareja de varios sujetos tratados, en este caso hay que tener en cuenta que los contrastes de hipótesis que se establezcan han de considerar la existencia de un sujeto varias veces.

Vecino más cercano, o vecino más cercano con un “caliper” máximo

Como se ha señalado anteriormente, el emparejamiento mediante índice de propensión, busca para cada paciente tratado al no tratado con un IP similar, y hay diferentes opciones para elegir esa pareja similar. Las 2 opciones más utilizadas son el vecino más cercano y el vecino más cercano con una diferencia (“caliper”) máxima, esta última opción supone frecuentemente que alguno de los pacientes tratados no encuentren pareja dentro de la diferencia máxima establecida y que sea excluido a la hora de estimar el efecto del tratamiento, análogamente en un ensayo clínico un sujeto cuyas condiciones clínicas sean extremas podría estar indicado su asignación, sin aleatorización, a una de las ramas y no entraría en el ensayo clínico. Cuando se realiza la

opción de vecino más cercano, ante una misma diferencia entre varios sujetos no tratados habría que escoger de forma aleatoria a uno de ellos.

La decisión de establecer una distancia máxima aceptable es objeto de controversia, en la literatura médica diversos rangos de “calipers” han sido usados(22), por ejemplo diferencias absolutas máximas de 0,05, 0,1 y 0,02. Otra diferencia máxima muy utilizada se basa en la variabilidad del logit del IP, Rosenbaum y Rubin muestran que si la varianza del logit del IP es igual en tratados y no tratados, utilizando “calipers” (calibre) de anchura máxima de 0,2 veces la desviación típica combinada del logit, se podría eliminar aproximadamente el 99% del sesgo debido a los confusores medidos. Otras alternativas que se ha propuesto consisten en emparejar más de un no tratado por cada tratado.

La gran ventaja del emparejamiento mediante índice de propensión es que reduce las dimensiones, el vector de covariables puede incluir muchas variables que representa varias dimensiones, pero el IP reduce todas estas dimensiones a una puntuación de una sola dimensión.

Estratificación por el índice de propensión

La estratificación por el índice de propensión es una opción que consiste en dividir a la muestra en varias submuestras basadas en percentiles del índice de propensión en tratados y no tratados. El número de grupos que habitualmente se usa es 5 basado en los quintiles del IP, Rosenbaum y Rubin establecen que la estratificación en quintiles del IP elimina aproximadamente el 90% del sesgo debido a los confusores cuando se estima un efecto lineal del tratamiento. Si se incrementa el número de grupos resulta un incremento en la reducción del sesgo cada vez menos importante. Esta estratificación es similar al meta-análisis de ensayos clínicos.

Ponderando por el inverso de la probabilidad de tratamiento usando el Índice de propensión

Esta aproximación de uso del índice de propensión consiste en usar pesos basados en el índice de propensión para crear una muestra artificial en la cual la distribución de las variables basales medidas son independientes de la asignación del tratamiento.

Si denotamos por D_i una variable que nos indica si el paciente está o no tratado e IP_i el índice de propensión para el sujeto i podemos definir el peso

$$w_i = \frac{D_i}{IP_i} + \frac{(1-D_i)}{1-IP_i}$$

Es decir que w_i representa el inverso de la probabilidad de recibir el tratamiento que el paciente realmente recibió.

Este peso es utilizado para ponderar la relación entre el tratamiento y el evento de interés, teniendo en cuenta la naturaleza de datos emparejados para el cálculo de los errores estándar de los estimadores. Estos pesos pueden ser inestables debido a la existencia de pacientes con probabilidades bajas de recibir el tratamiento recibido.

Ajuste usando el IP como variable

En este método se plantea un modelo de regresión en el que la variable dependiente es el desenlace de interés, la independiente el tratamiento y como variable confusora se utiliza el índice de propensión. La única asunción de este método es que la relación entre el índice de propensión y el resultado de interés está correctamente especificada, por ejemplo que la hipótesis de linealidad es correcta, en este sentido es similar a un modelo de regresión multivariable con dos variables independientes.

Comparación de variables basales

Para comprobar si la distribución de las variables medidas es la misma entre sujetos tratados y no tratados para pacientes con un mismo índice de propensión es necesario realizar una comparación de las variables basales antes y después de usar el índice de propensión. Antes del emparejamiento es asumible que pacientes no tratados y tratados sean distintos, lo que podía reflejar un sesgo por indicación, después del emparejamiento la existencia de diferencias podía reflejar que el IP no ha sido correctamente especificado.

En el emparejamiento mediante el índice de propensión, esta comparación se puede realizar mediante el cálculo de las diferencias estandarizadas entre tratados y no tratados antes y después del emparejamiento(23), la naturaleza de las variables establecerá si la comparación se tiene que hacer mediante una comparación de medias para variables continuas o mediante la diferencia de proporciones estandarizadas para variables categóricas. La utilización de contrastes de hipótesis no está recomendada dada su gran dependencia del tamaño muestral, ya que, con un tamaño muestral grande, se podrían encontrar diferencias estadísticamente significativas pero de poca relevancia clínica, o inversamente, no encontrar significación estadística para diferencias relevantes, dado que al realizar el IP nos quedamos con una submuestra del estudio.

Las diferencias estandarizadas (d) para variables continuas se calcula como

$$d = \frac{(\bar{x}_{tratados} - \bar{x}_{no\ tratados})}{\sqrt{\frac{s_{tratados}^2 + s_{no\ tratados}^2}{2}}}$$

Donde $\bar{x}_{tratados}$ y $\bar{x}_{no\ tratados}$ representan la media de la variable basal en tratados y no tratados respectivamente, y $s_{tratados}^2$ y $s_{no\ tratados}^2$ representan la varianza de la variable basal en tratados y no tratados.

En el caso de variables dicotómicas, el cálculo de la diferencia estandarizada es el siguiente

$$d = \frac{\hat{P}_{tratados} - \hat{P}_{no\ tratados}}{\sqrt{\hat{P}_{tratados}(1-\hat{P}_{tratados}) - \hat{P}_{no\ tratados}(1-\hat{P}_{no\ tratados})}}$$

Siendo $\hat{P}_{tratados}$ y $\hat{P}_{no\ tratados}$ la proporción estimada de la variable dicotómica en tratados y no tratados respectivamente.

Diferencias estandarizadas por encima del 10% en valor absoluto podrían ser un reflejo de mala especificación del modelo que generó el índice de propensión. Estas diferencias obligan a replantear el modelo de nuevo, añadiendo adicionales covariables, interacciones o usando términos no lineales y generando un nuevo índice de propensión y realizando nuevamente la comparación de las covariables basales.

Selección de variables

La selección de variables es un punto clave en el índice de propensión dado que no existe consenso sobre cuáles son las variables que se deben incluir en un IP. En la fase de diseño de un estudio observacional se debe identificar por los expertos que conocen el problema de investigación cuales son las variables que podrían estar relacionadas con el tratamiento, con el resultado y con ambas, esta fase es previa al análisis de datos para evitar buscar asociaciones estadísticas espurias.

Dada una serie de variables basales podríamos distinguir 3 grupos de variables:

Variables que se asocien sólo con el tratamiento.

Variables que se asocien sólo con el resultado.

Variables que se asocien con el tratamiento y con el resultado.

Brookhart(24) sugiere que variables que se asocien con el tratamiento pero no con el desenlace no se deben introducir dado que incrementan la varianza de los estimadores y no reducen el sesgo. En este mismo estudio se establece que variables que no afecten al tratamiento pero que sí afecten al resultado

deberían ser introducidas en el modelo. Variables que afecten a tratamiento y resultado deberían siempre entrar.

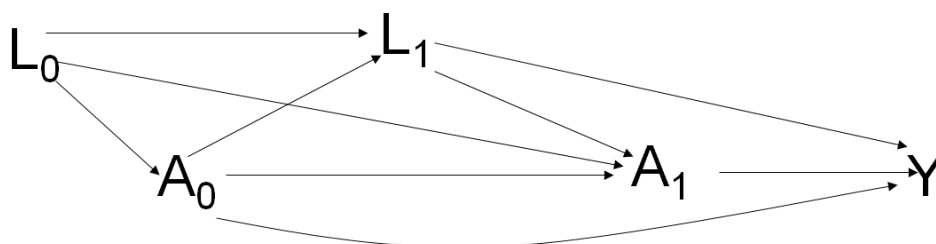
Modelos Marginales Estructurales

Como se ha señalado anteriormente, el índice de propensión es una herramienta estadística en la estimación del efecto del tratamiento sobre el desenlace del paciente, pero esta estimación es más compleja ante la existencia de variables clínicas confusoras, que varían a lo largo del tiempo.

Con el mismo escenario clínico que el artículo 3 en el que se quiere estimar el efecto causal de la sedación (A) en el fracaso de la ventilación mecánica no invasiva (Y), podrían existir variables confusoras (L), por ejemplo, la escala de sedación de RASS o algunos marcadores respiratorios como el pH o la concentración de Oxígeno (pCO₂). Estas variables confusoras están medidas en varios tiempos y se denominan confusores tiempo dependiente(25) si:

Valores pasados de la covariable predicen el tratamiento actual.

Valores actuales predicen resultados futuros, condicionados al tratamiento pasado.



L = Confusores (RASS, pCO₂,...)
A = Sedación
Y = Fracaso

Figura 2

El efecto que se quiere estimar es el de A , medido en el instante 0 y en el instante 1, de tal forma denotamos como A_0 el tratamiento en el instante 0, A_1 el tratamiento en el instante 1, L_1 representa a los confusores medidos en el instante 1, Y denota el desenlace. Si se estudia la relación entre A_0 e Y aparecen dos caminos causales $A_0 - Y$ y $A_0 - L_1 - Y$. El camino $A_0 - Y$ es un camino directo.

El camino $A_0 - L_1 - Y$ establece la relación entre A_0 e Y que pasa por L_1 ; mediante los modelos clásicos, la alternativa de análisis sería realizar una regresión, en este modelo no se debe ajustar por L_1 dado que L_1 está en la misma cadena causal entre A_0 e Y .

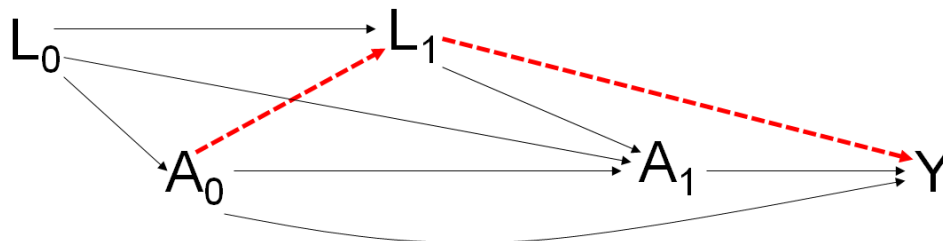


Figura 3

Tal como se muestra en la figura 3, si no se ajusta por L_1 también se comete un sesgo a la hora de evaluar el efecto de A en Y dado que existe un camino causal entre A_1 e Y que pasa por L_1 ; si no se ajusta por L_1 , este tipo de camino se conoce como camino por la puerta de atrás. Los métodos de regresión tienen sesgo aunque no exista confusión residual (es decir, incluso si se hubieran medido todas las indicaciones posibles del tratamiento) debido a un ajuste inapropiado de la confusión creada por variables dependientes del tiempo afectadas por el tratamiento previo.

Diversas alternativas se han propuesto para estimar el efecto de un tratamiento cambiante en el tiempo con confusores tiempo dependientes(26): modelos estructurales marginales(27) y modelos estructurales anidados(28;29).

Los modelos marginales estructurales (MEM)(25) constituyen una alternativa a los modelos clásicos cuando existe una variable confusora tiempo-dependiente que se asocia al evento de interés, pero también se relaciona con el tratamiento que se está evaluando. Se denominan estructurales porque estudian causalidad y no simplemente asociación. Son marginales porque se usan las distribuciones marginales de los contrafactuales, condicionadas a las variables basales, en lugar de la conjunta.

Se va a utilizar la misma notación usada en el artículo de Hernán et al. (30).

Si denotamos por T_i el tiempo observado en el que el evento ocurre en el paciente i , $A_i(t)$ denota el tratamiento recibido por el paciente i en el tiempo t , en el caso de 2 tratamientos alternativos $A_i(t)=1$ si el paciente recibe tratamiento en el tiempo t y $A_i(t)=0$ si en el tiempo t el paciente no recibe tratamiento. $L_i(t)$ denota las covariables medidas en el paciente i en el tiempo t .

Cuando $t=0$, $L_i(0)$ reflejaría las covariables basales.

La barra indica que es una matriz de historia de la variable de tal forma que $\bar{A}_i(t)$ representa la matriz de historia del tratamiento desde el tiempo $t=0$ hasta el instante $t-1$ y similarmente $\bar{L}_i(t)$ representa la matriz de la historia de los confusores tiempo dependiente de cada sujeto i .

En orden a simplificar notación, en lo sucesivo se va a suprimir el subíndice i asumiendo que el vector aleatorio para cada sujeto se determina de forma independiente a partir de una distribución común a todos los sujetos. También utilizaremos letras mayúsculas para indicar una variable aleatoria y la correspondiente letra minúscula para denotar un valor concreto de la variable aleatoria.

Contrafactuales

Si denotamos por $\bar{a}(k)$ el vector de las combinaciones posibles de tratamiento en los k tiempos medidos (el tiempo podría ser días, semanas o meses) existirían, si el tratamiento sólo tiene 2 categorías, 2^k valores posibles de $\bar{a}(k)$.

Se denota por $T_{\bar{a}}$ el tiempo hasta el evento de un paciente dado el historial de tratamiento recibido. Para cada sujeto, sólo es observado un \bar{a} y un solo tiempo es observado para ese \bar{a} , de tal forma que $T_{\bar{a}} = T$. Para otros valores posibles de \bar{a} (contrafactuales), $T_{\bar{a}}$ tiene valores distintos.

Para cada valor de \bar{a} , se podría especificar el modelo proporcional marginal estructural de Cox como

$$\lambda_{T_{\bar{a}}}(t|V) = \lambda_0(t) \exp\{\beta_1 a(t) + \beta_2 V\}$$

Donde $\lambda_{T_{\bar{a}}}(t|V)$ es el riesgo de evento en el tiempo t para aquellos pacientes con características basales V que han tenido una historia de tratamiento \bar{a} y siendo β_1 y el vector β_2 los parámetros desconocidos a estimar y $\lambda_0(t)$ la función de riesgo basal.

El objetivo en un MSM es estimar el parámetro β_1 el cual estima el logaritmo del hazard ratio del efecto de tratamiento en el desenlace de interés, si el paciente fuera tratado, respecto a que no hubiera sido tratado nunca con dicho tratamiento.

Este modelo es conocido como un modelo estructural marginal porque:

Es un modelo de la distribución marginal de las variables contrafactuales $T_{\bar{a}}$, es decir el tiempo de supervivencia contrafactual asociado con la historia de tratamiento, condicional a las variables basales V , en lugar de un modelo de distribución conjunta de $T_{\bar{a}}$

Es estructural dado que el objetivo es evaluar causalidad, estructural es a menudo utilizado en las literaturas econométricas y sociales como sinónimo de causal.

Construcción del modelo

Para la implementación es necesario crear un índice de propensión mediante una regresión logística en la que la variable dependiente es el tratamiento y las independientes son las variables que se asocian con el inicio del tratamiento o con el evento de interés. Cada paciente se “desdobla” en tantas observaciones como unidades de tiempo (meses, semanas,...) se han seguido a los pacientes. Además se debe añadir como covariable la variable que identifica al tiempo de seguimiento, las probabilidades predichas por este modelo son utilizadas para calcular el peso para cada paciente y unidad de tiempo utilizada.

Cada observación de un individuo será ponderada usando el inverso de la probabilidad de tratamiento. Se asume que cada sujeto es seguido hasta que ocurre el desenlace de interés o se pierde su seguimiento, es decir, que no hay eventos competitivos.

El peso por el inverso de la probabilidad de tratamiento es

$$W(t) = \prod_{k=0}^t \frac{1}{f[(A(k) | \bar{A}(k-1), \bar{L}(k))]$$

Donde el denominador, $f[(A(k) | \bar{A}(k-1), \bar{L}(k))]$, representa la probabilidad condicional de recibir la historia de tratamiento observada en el tiempo t condicionada al tratamiento pasado y la historia de factores pronósticos.

Estos pesos no siguen la distribución normal y presentan valores extremos que hacen muy inestables la estimación posterior, por lo que se propone la estimación mediante pesos estabilizados

$$W(t) = \prod_{k=0}^t \frac{f[(A(k) | \bar{A}(k-1), V)]}{f[(A(k) | \bar{A}(k-1), \bar{L}(k))]$$

El numerador representa informalmente la probabilidad condicional de recibir su historia de tratamiento hasta el momento t , dada su historia de tratamiento pasada y las variables V . Este peso estabilizado presenta varianzas más pequeñas.

Para evitar un número excesivo de parámetros, en vez de estimar una constante distinta en cada tiempo, se asume una función suavizada estimada usando splines cúbicos.

Con el mismo procedimiento se crea una función para la probabilidad de ser censurado. Los pesos del tratamiento y de la censura son combinados mediante su producto. Con esta ponderación se simula una pseudopoblación en la que el tratamiento, y la censura, son independientes de los confusores medibles. Para evitar que la posible existencia de valores muy pequeños de probabilidad hiciera que algunos pesos fueran muy grandes, los pesos extremos se sustituyen por un percentil cercanos(25) (habitualmente los percentil 1 y 99 o 2,5 y 97,5).

Finalmente se ajusta un modelo de Cox para el tratamiento, ponderando los individuos con esos pesos. El modelo de Cox se simula mediante un modelo de regresión logística expandido, cada paciente se “desdobla” en tantas observaciones como medidas repetidas en el tiempo tenga. La odds ratio de esta regresión logística aproxima bien al riesgo relativo instantáneo del modelo de Cox, porque el riesgo de eventos es bajo en todos los meses(31).

Asunciones

En todos los métodos de análisis anteriormente descritos hay asunciones que se deben verificar(32), se asume:

- . Orden temporal, es decir que la exposición preceda al evento.
- . Consistencia, el resultado potencial de un individuo bajo su historial de tratamiento observada es precisamente su resultado observado.
- . Positividad, es decir, en todos los niveles de los factores de confusión, los individuos de la población tienen una probabilidad distinta de cero, en cada categoría de tratamiento, lo que implica que el efecto causal promedio del tratamiento se puede estimar en cada subgrupo de la población definido por los factores de confusión.

- . Correcta especificación del modelo, se haya realizado de forma correcta; el empleo de métodos no lineales, splines o polinomios fraccionales podría ayudar a establecer modelos adecuados.
- . Ausencia de confusión residual, esta asunción no se puede testar usando los datos de los pacientes pero se puede evaluar utilizando análisis de sensibilidad.

Escenario clínico (I). Filtros de vena cava inferior en trombosis venosa profunda

Las estimaciones más recientes indican que la incidencia de un primer episodio de trombosis venosa profunda (TVP) en la población general es de 0,5 por 1.000 habitantes al año. Otros estudios estiman una incidencia de enfermedad tromboembólica venosa (ETE) entre 1,6 y 1,8 casos por 1.000 habitantes al año. Estas cifras nos indicarían que en España podrían existir más de 60.000 casos, de los cuales aproximadamente 23.000 serían embolias de pulmón (TEP). El estudio VITAE(33), por ejemplo, estima que en Europa se producen más de 1,5 millones de casos de ETE anuales, con 543.500 defunciones, 435.000 casos de TEP y 684.000 casos de TVP sintomáticas.

Además, la ETE supone entre el 1 y el 2% de los ingresos hospitalarios, lo que se traduce en un porcentaje elevado del coste sanitario del país. En los países occidentales se estima un gasto para prevenir y/o tratar la ETE de 1.300 millones de dólares.

El tratamiento de la mayoría de los pacientes con TEP consiste en la anticoagulación convencional, que evita la progresión del trombo mientras el sistema fibrinolítico endógeno resuelve la obstrucción vascular y se desarrolla la circulación colateral, y previene las recurrencias. En una minoría de pacientes, con contraindicación para la anticoagulación, se requieren medidas mecánicas (filtros de vena cava inferior) para prevenir la embolización del trombo a los pulmones. Sin embargo, las evidencias que sustentan la utilización de los filtros en pacientes con ETE son muy limitadas.

Sólo se ha publicado un ensayo clínico, PREPIC (Prévention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave)(34) que haya evaluado la eficacia de los filtros de vena cava inferior en pacientes con ETEV. En este estudio, se reclutaron 400 pacientes con TVP sintomática de alto riesgo o TEP (36% sintomática y 13% asintomática). Los pacientes fueron aleatorizados a uno de los siguientes tratamientos: anticoagulación y colocación de filtro de vena cava inferior; o anticoagulación aislada. En este estudio, los filtros de vena cava redujeron la incidencia de TEP (1,1% vs. 4,8%, $p=0,03$), aumentaron la de TVP (20,8% vs. 11,6%, $p=0,02$) y no modificaron la mortalidad.

Ante la falta de evidencia se planteó una investigación, en el seno del registro RIETE (Registro Informatizado de Pacientes con Enfermedad TromboEmbólica), con la finalidad de evaluar el efecto de la colocación de un filtro de vena cava inferior en la evolución de los pacientes con TVP.

Dado el carácter observacional y ante la posible existencia de confusores, el análisis estadístico se realizó mediante la técnica de emparejamiento mediante índice de propensión.

Escenario clínico (II). Sedación y analgesia en ventilación no invasiva

La insuficiencia respiratoria aguda (IRA) es uno de los problemas médicos más comunes en los servicios de Urgencias y una de las causas de admisión más frecuentes en las Unidades de Cuidado Intensivos (UCIs). Los estudios epidemiológicos han estimado que la incidencia anual de IRA está entre 77 a 784 pacientes por 100.000 (35-38).

La insuficiencia respiratoria aguda tiene su motivo principal en un desequilibrio entre la carga solicitada al sistema respiratorio y su capacidad de responder a esta carga; es decir, el mantenimiento de la ventilación normal requiere que el sistema respiratorio se encuentre con capacidad de adaptar su rendimiento en respuesta a las variaciones de la demanda metabólica.

La ventilación mecánica invasiva es el tratamiento de soporte habitual en la insuficiencia respiratoria aguda grave. Esta técnica consiste en la colocación artificial de un tubo en la boca o nariz en dirección descendente hasta la traquea, a este tubo se conecta un ventilador que insufla oxígeno con concentraciones de hasta el 100% y permite la correcta ventilación del enfermo mediante la transmisión de presión positiva a través de la vía respiratoria artificial. La ventilación mecánica invasiva se ha asociado a un aumento en la morbilidad, en relación con la aparición de traumatismos de la vía aérea, infección respiratoria nosocomial y sinusitis y se describe que puede alargar la duración de la estancia hospitalaria y en UCI.

Ventilación no invasiva de presión positiva (VNI)

En pacientes con IRA ingresados en la UCI, la ventilación mecánica no invasiva(VNI), es aquella que se realiza por medios artificiales pero sin intubación endotraqueal. Es una técnica efectiva que puede evitar las complicaciones asociadas a la intubación endotraqueal(39). La VNI administra oxígeno con presión positiva, a través de una mascarilla colocada a nivel de la nariz, boca-nariz o facial. El objetivo de la VNI es mejorar el intercambio gaseoso, mejorar la sensación subjetiva del enfermo de disnea por sobrecarga de la musculatura respiratoria y mejorar el confort del paciente con IRA. En 2013, un estudio observacional, internacional y multicéntrico sobre el uso de ventilación mecánica establece que alrededor del 14% de los pacientes ingresados en una UCI son tratados con VNI(40). La VNI(41) es una modalidad de tratamiento en UCI que requiere un sustancial entrenamiento de recursos humanos, pues habitualmente los pacientes que reciben esta opción terapéutica requieren más monitorización que los pacientes con intubación endotraqueal(42). Esta necesidad de experiencia hace que sea dudosa la traslación de los resultados obtenidos en los ensayos clínicos a la práctica habitual.

La VNI necesita de un ventilador asociado a un dispositivo o “interface”, habitualmente en forma de mascarilla para su administración. Los dispositivos

más frecuentemente utilizados son mascarillas faciales, nasales y oronasales y dispositivos en forma de casco.

La VNI limitada por presión puede aplicarse con los respiradores convencionales, pero en los últimos años se emplean cada vez con más frecuencia equipos portátiles, inicialmente usados para el tratamiento de pacientes con síndrome de apnea obstructiva durante el sueño (SAOS), los cuales son también eficaces para la VNI en la insuficiencia respiratoria aguda.

Fracaso de VNI

El fracaso de la VNI se puede definir como la necesidad de intubación endotraqueal. La frecuencia de fracaso varía entre 5% a 60%, dependiendo de las características de los pacientes y se ha asociado con aumento del riesgo de muerte hospitalaria(43).

Uno de los factores que más frecuentemente se ha asociado al fracaso de la VNI es la intolerancia a la mascarilla, ya sea por dolor, claustrofobia o malestar, pudiendo hacer que el paciente rechace la VNI y obligue a su retirada tras su colocación. La intolerancia a la mascarilla o la inadecuada cooperación por parte del paciente está cuantificada en torno al 9% de los pacientes con IRA que reciben VNI.

Analgesia y Sedación en VNI

El uso de la sedación, asociada o no a analgesia, podría ser una alternativa para mejorar la tolerancia de la VNI en pacientes con IRA. El problema en la utilización de esta terapia viene dado por el riesgo de que una sedación demasiado profunda haga necesario la intubación del paciente. La sedación profunda temprana se ha relacionado negativamente con la prolongación de la estancia en UCI, con la muerte hospitalaria y con la muerte a 180 días (44).

La variabilidad en la práctica clínica en la utilización de estos tratamientos es amplia(45,46). El estudio Minerva dirigido a médicos de UCIs de todo el mundo sobre las prácticas actuales de sedación en pacientes con IRA en los que se

utilizó la VNI, mostró que la utilización de la sedación es variable siendo utilizada por un 41% de los encuestados en Estados Unidos vs un 24% en Europa. En cuanto a la utilización de analgesia, la frecuencia encontrada en este estudio es el 48% de los encuestados en USA vs el 35% de los europeos.

En nuestro conocimiento, hay pocos ensayos clínicos que hayan evaluado la analgesia y la sedación, restringidos a pacientes muy seleccionados y en ninguno se evaluó su administración concomitante. Un ensayo clínico en el que se compare sedación y/o analgesia en pacientes de la práctica real es muy difícil de realizar dadas las características del trabajo en UCI(47) y del momento de inicio de VNI en el que las condiciones del paciente hacen difícil la obtención del consentimiento informado.

Este estudio se diseñó como un estudio de cohortes en el que participaron 322 UCIs de 30 países con los pacientes ingresados durante marzo del 2010. En el protocolo se estableció que el seguimiento de los pacientes continuara hasta el alta del paciente o su muerte o 28 días desde el inicio de ventilación mecánica. Dado el carácter observacional y ante la posible existencia de confusores tiempo dependientes el análisis estadístico se realizó mediante la técnica de modelos marginales estructurales.

HIPÓTESIS

En esta tesis se plantea como hipótesis metodológica que la estimación de la causalidad en estudios observacionales se puede realizar si se utilizan las técnicas de análisis estadístico apropiadas, que incluyen los planteamientos explícitos de las relaciones causales, el índice de propensión y los modelos marginales estructurales.

En el primer escenario clínico se postula que la colocación de un filtro de vena cava inferior, en pacientes con trombosis venosa profunda en práctica clínica habitual, tiene un efecto causal en la mortalidad del paciente, en la mortalidad por tromboembolismo pulmonar, en la recidiva y en la hemorragia.

En el segundo escenario clínico se postula que la analgesia, la sedación y la combinación de analgesia y sedación en pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos (UCI), que reciben ventilación mecánica no invasiva tiene un efecto causal en el fracaso de la ventilación mecánica no invasiva y en la muerte del paciente durante su estancia en UCI.

OBJETIVOS

En el primer escenario clínico, los objetivos son:

Estimar, mediante la técnica estadística del índice de propensión, el efecto de la colocación de un filtro de vena cava inferior en la mortalidad, en pacientes con tromboembolismo venoso con alto riesgo de sangrado, tratados según práctica clínica habitual.

Estimar el efecto de la colocación de un filtro de vena cava inferior en la mortalidad por tromboembolismo pulmonar, en pacientes con tromboembolismo venoso con alto riesgo de sangrado, tratados según práctica clínica habitual.

Estimar el efecto de la colocación de un filtro de vena cava inferior en la recurrencia, en pacientes con tromboembolismo venoso con alto riesgo de sangrado, tratados según práctica clínica habitual.

Estimar el efecto de la colocación de un filtro de vena cava inferior en la hemorragia, en pacientes con tromboembolismo venoso con alto riesgo de sangrado, tratados según práctica clínica habitual.

En el segundo escenario clínico, los objetivos son:

Estimar el efecto de la analgesia, la sedación y la combinación de analgesia y sedación en el fracaso de la ventilación mecánica no invasiva, en pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos, que reciben ventilación mecánica no invasiva.

Estimar el efecto de la analgesia, la sedación y la combinación de analgesia y sedación en la mortalidad durante la estancia en la unidad, en pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos, que reciben ventilación mecánica no invasiva.

RESULTADOS BLOQUE 1: ARTÍCULOS 1 Y 2

Modelos estructurales marginales: una herramienta útil que proporciona evidencia a los estudios observacionales

Alfonso Muriel¹, Domingo Hernández², Víctor Abraira¹

¹ Unidad de Bioestadística Clínica. Hospital Ramón y Cajal, IRYCIS, CIBERESP. Madrid

² Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Carlos Haya. Málaga

Nefrología Sup Ext 2011;2(7):7-13

doi:10.3265/NefrologíaSuplementoExtraordinario.pre2011.Dec.11267

INTRODUCCIÓN

Uno de los objetivos más frecuentes en investigación clínica es intentar cuantificar la asociación causal entre una exposición o un tratamiento y un evento clínico o resultado. Los ensayos clínicos controlados (EC) surgen para dar respuesta científica a las diferentes innovaciones terapéuticas en el campo de la medicina¹. En este sentido, el diseño de EC se ha establecido como el de más calidad para estudiar relaciones causales en tratamientos², evitando sesgos o errores sistemáticos que puedan enmascarar el verdadero efecto de una determinada intervención. De hecho, el objetivo principal en la mayoría de los EC es estimar el impacto que tiene un nuevo tratamiento comparado con el convencional sobre un resultado clínico del paciente. Por todo ello, los EC constituyen el «patrón oro» de la evidencia a la hora de tomar decisiones clínicas en la práctica médica habitual.

Sin embargo, los EC tiene algunas limitaciones derivadas principalmente de sus condiciones de estudio y de su incapacidad para detectar algunas diferencias para otros resultados distintos del objetivo de interés entre los grupos que se analizan. Los EC se realizan, en general, en pacientes muy seleccionados bajo criterios de inclusión muy estrictos que pueden alejarnos de su aplicabilidad en la práctica clínica habitual. Asimismo, el desarrollo de un EC puede ser inviable por motivos éticos obvios o tener un seguimiento reducido con respecto al evento de interés (en general, 1-2 años), lo que limita su reproducibilidad³. Finalmente, los EC pueden carecer de potencia estadística suficiente por abordar enfermedades poco frecuentes y/o con seguimiento muy prolongado⁴.

Todas estas razones justifican la necesidad de llevar a cabo estudios observacionales (EO), los cuales pueden proporcionar

una información válida y complementaria de una exposición o intervención terapéutica sobre un resultado, siempre que se aplique una metodología científica rigurosa⁵. En otras palabras, los EO representan una opción válida en investigación clínica para evaluar intervenciones terapéuticas cuando se emplean las herramientas estadísticas adecuadas para su análisis como los modelos de regresión, los índices de propensión o los modelos estructurales marginales (MEM).

MODELOS ESTRUCTURALES MARGINALES: APORTANDO EVIDENCIA A LOS ESTUDIOS OBSERVACIONALES

En general, los EO de cohortes son realizados para evaluar el efecto de un tratamiento cuya asignación no se ha distribuido aleatoriamente, dado que la intervención terapéutica se ha establecido a partir de la práctica médica habitual o las características individuales de cada paciente. No obstante, si el diseño y análisis son adecuados, los resultados de los estudios de cohortes pueden ser comparables a los de los ensayos clínicos⁶.

En la práctica clínica habitual, la evaluación del efecto del tratamiento sobre el pronóstico del paciente es compleja debido a la existencia de variables clínicas confusoras, especialmente si el inicio de los tratamientos varía a lo largo del tiempo y la variable resultado es tiempo a un evento (figura 1). Indudablemente, esto puede conducir a sobreestimaciones o infravaloraciones del efecto del tratamiento, lo que hace muy vulnerable a los EO, debilitando la contundencia de los resultados e incurriendo en la confusión por indicación. Las herramientas estadísticas convencionales más frecuentemente utilizadas para minimizar estos problemas son los modelos de regresión y la estratificación e índice de propensión⁷⁻⁹, pero también pueden estar sesgadas si existen variables confusoras que varían a lo largo del tiempo o que pueden estar afectadas por tratamientos previos¹⁰.

Un análisis alternativo para manejar estos sesgos consiste en la aplicación de los MEM, propuestos por Robins et al. (1999)¹¹.

Correspondencia: Alfonso Muriel

Unidad de Bioestadística Clínica.

Hospital Ramón y Cajal, IRYCIS, CIBERESP. Madrid.

alfonso.muriel@hrc.es

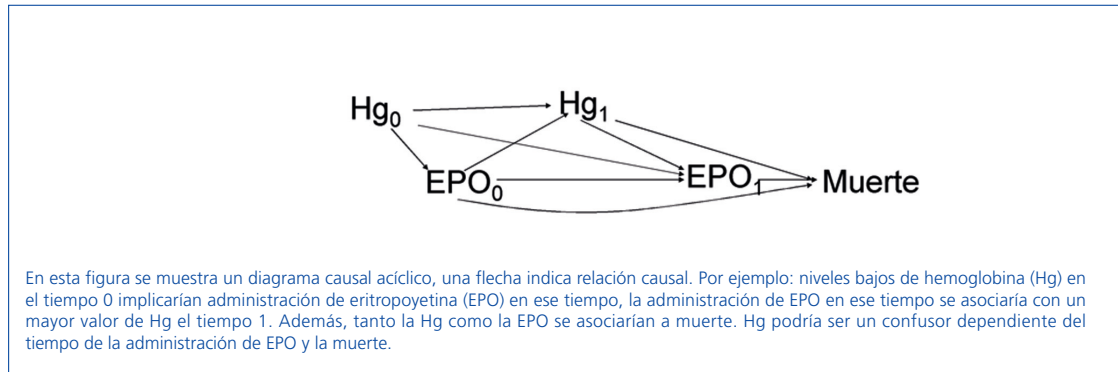


Figura 1. Relación de causalidad y variables de confusión dependientes de tiempo.

En esencia, los MEM constituyen una alternativa a los modelos clásicos cuando existe una variable confusora dependiente del tiempo que se asocia al evento de interés, pero también se relaciona con el tratamiento que se está evaluando. Se denominan estructurales porque estudian causalidad y no simplemente asociación. Son marginales porque se usan las distribuciones marginales de los contrafactuales, condicionadas a las variables basales, en lugar de la conjunta. Se denomina contrafactual a todo evento que no ha ocurrido, pero que pudiera haber ocurrido. La inferencia causal se realiza comparando teóricamente qué ocurriría si todos los pacientes hubieran sido tratados frente a si ningún paciente hubiera sido tratado. Los métodos de regresión tienen sesgos aunque no exista confusión residual (es decir, incluso si se hubieran medido todas las indicaciones posibles del tratamiento) porque se debe a un ajuste inapropiado de la confusión creada por variables dependientes del tiempo afectadas por el tratamiento previo.

La implementación, propuesta por estos autores, de estos modelos consta de 3 pasos básicos:

- 1) Crear un índice de propensión, es decir, una función que estime la probabilidad («propensión») que tienen los pacientes de ser asignados a cada grupo de tratamiento mediante una regresión logística en la que la variable dependiente es el tratamiento y las independientes son las variables que se asocian con el inicio del tratamiento. Para ajustar este modelo de regresión, cada paciente se «desdobra» en tantas observaciones como unidades de tiempo (meses, semanas, etc.) tenga (figuras 2 y 3) y se ajusta con un método que tiene en cuenta su falta de independencia (modelos GEE)².
- 2) Con el mismo método, se crea una función para la probabilidad de ser censurado y combinando ambas se crea un

peso para ponderar cada individuo por su inversa. Con esta ponderación se simula una pseudopoblación en la que el tratamiento, y la censura, son independientes de los confusores medibles.

- 3) Finalmente se ajusta un modelo de Cox para el tratamiento, ponderando los individuos con esos pesos. El modelo de Cox se simula mediante un modelo de regresión logística expandido, es decir, como en el paso 1, cada paciente se «desdobra» en tantas observaciones como medidas repetidas en el tiempo tenga. La *odds ratio* de esta regresión logística se aproxima bien al riesgo relativo instantáneo del modelo de Cox, porque el riesgo de eventos es bajo en todos los meses¹³.

ASUNCIONES Y CONDICIONES DE LOS MODELOS ESTRUCTURALES MARGINALES

Como todos los modelos estadísticos, los MEM tienen asunciones que se deberían verificar⁹. Básicamente, estas asunciones son:

Consistencia: es decir, que la exposición se tiene que poder definir sin ambigüedades, explicar cómo con un cierto nivel de exposición se asigna a una persona expuesta a un nivel diferente. La evaluación de la consistencia puede ser muy fácil para tratamientos, pero complicada en otro tipo de exposiciones, tales como peso corporal, resistencia a la insulina o nivel de exposición a partículas en suspensión.

Intercambiabilidad: que los sujetos expuestos y no expuestos, censurados y no censurados, tengan una distribución igual de los confusores. Implica la asunción de no confusión no medible. Esta asunción no se puede comprobar en una serie de

	Paciente	Tiempoevento	Evento	Hemoglobina0	Hemoglobina1	EPO0	EPO1
1	1	3	1	8	12	1	0
2	2	8	1	9	11	1	1
3	3	28	0	16	15	0	0
4	4	15	0	16	15	0	0
5	5	16	1	14	14	0	0
6	6	4	0	12	13	0	0
7	7	24	0	10	11	1	1
8	8	9	0	11	12	1	1
9	9	12	1	18	18	0	0
10	10	18	1	9	16	1	0
11	11	35	0	10	11	1	1
12	12	10	0	15	10	0	1

Base de datos en la que cada paciente es una fila, se ha recogido el evento, el tiempo hasta el evento, la hemoglobina y la administración de eritropoyetina (EPO) (0 = No, 1 = Si) en los meses 0 y 1.

Figura 2. Base de datos para crear el índice de propensión.

datos observados, pero se puede realizar análisis de sensibilidad añadiendo al modelo más simple otros confusores o mo-

dificando la función de los confusores, por ejemplo añadiendo términos cuadráticos o funciones *splines*. En un ensayo clínico,

	Paciente	Evento	mes	Hemogl	EPO
1	1	0	1	8	1
2	1	0	2	12	0
3	1	1	3	12	0
4	2	0	1	9	1
5	2	0	2	11	1
6	2	0	3	11	1
7	2	0	4	11	1
8	2	0	5	11	1
9	2	0	6	11	1
10	2	0	7	11	1
11	2	1	8	11	1
12	3	0	1	16	0
13	3	0	2	15	0
14	3	0	3	15	0
15	3	0	4	15	0
16	3	0	5	15	0
17	3	0	6	15	0
18	3	0	7	15	0

Como se muestra en esta figura al expandir según la variable Tiempoevento, cada paciente ocupa varias filas, al paciente 1 le corresponden 3 filas porque son 3 meses de seguimiento hasta que ocurrió el evento. Análogamente, para el paciente 2 el número de filas es 8, al paciente 3 le corresponden 28 filas.

Figura 3. Base de datos «desdoblada» por unidades de tiempo.

la intercambiabilidad en el tratamiento es lo que se intenta conseguir con la asignación aleatoria.

Positividad: existencia de individuos expuestos y no expuestos para cada nivel de los confusores, también llamada asignación experimental del tratamiento. Por ejemplo, si se está evaluando un tratamiento con posible efecto teratogénico, la probabilidad de recibir este fármaco en embarazadas es 0 de forma estructural. Esto parece muy obvio en este caso, pero resulta complicado de establecer para las distintas combinaciones de confusores. Una forma simple de testar esta asunción se puede realizar mediante el cálculo de las distintas combinaciones posibles de confusores y calculando el porcentaje de expuestos para cada combinación. Por ejemplo, si se quiere evaluar el efecto de la estatina en pacientes con trasplante renal, se debería tener pacientes tratados y no tratados para cualquier valor de colesterol. Obviamente, este punto quizás es una limitación importante para su aplicación generalizada en la práctica clínica.

Buena especificación del modelo: la estimación ponderada de los parámetros de un modelo estructural marginal requiere también ajustar varios modelos: el modelo estructural, el modelo de regresión del tratamiento y el modelo de regresión para las censuras.

Bajo estas 4 asunciones de consistencia, intercambiabilidad, positividad y buena especificación del modelo para estimar los pesos, se crea mediante la ponderación por el inverso de la propensión al tratamiento (IPTW) una pseudopoblación en la cual la exposición es independiente de los confusores medidos. La pseudopoblación es el resultado de asignar a cada paciente un peso proporcional a la probabilidad de recibir su historia de exposición a un tratamiento.

Uno de los problemas claves en la estimación del efecto del tratamiento sobre un resultado dado es la selección de variables por las que corregir^{14,15}. La elección errónea de variables confusoras puede generar un sesgo, modificando la varianza del estimador o el error. En la decisión de la elección de variables se proponen 2 planteamientos:

Planteamiento clínico, en el que la decisión está basada en el conocimiento de clínicos expertos, intentando establecer cuál es el diagrama causal entre la exposición y el evento. En otras palabras, la elección de cada variable se justifica mediante el conocimiento de un experto.

Planteamiento estadístico, buscando qué variables se asocian estadísticamente de forma univariante con la exposición y/o con el evento. De esta forma tendríamos 3 posibles tipos de variables: variables que sólo se asocian con el evento/resultado, variables que sólo se relacionan con el tratamiento/exposición y variables que asocian con el resultado con el tratamiento.

¿Qué variables incluir?

Variables que se relacionan con el resultado: su inclusión hace decrecer la varianza y mantiene el sesgo igual.

Variables que sólo se relacionan con la exposición: su inclusión hace que se incremente la varianza de la estimación y mantiene el sesgo igual. La finalidad de la elección de variables en un estudio con índice de propensión es reducir el sesgo del estimador del efecto del tratamiento, no maximizar la predicción del estatus de tratamiento. Por tanto, estas variables no deberían incluirse.

Variables que se relacionan con ambos: sí deberían incluirse.

Adecuación del modelo

Tradicionalmente la correcta adecuación del modelo de índice de propensión se ha testado mediante el índice C de Harrell (área bajo la curva ROC [Receiver Operating Characteristic])¹⁶ asumiendo que índices C próximos a 1 reflejarían una adecuada medida de discriminación. Sin embargo, un valor alto del índice C es indicativo de solapamiento entre individuos experimentales y controles, lo cual puede indicar una falta de comparabilidad entre las características de los individuos tratados y no tratados.

Actualmente, los MEM están implementados mediante macros en software en SAS¹⁵, R¹⁷ y Stata¹⁸.

APLICACIÓN DE LOS MODELOS ESTRUCTURALES MARGINALES EN NEFROLOGÍA

Los MEM se han implementado en el campo de la medicina, incluido el área de la Nefrología, para dar rigor científico a los EO, especialmente cuando se evalúan variables dependientes del tiempo. A título de ejemplo, esta herramienta se utilizó inicialmente en pacientes con VIH¹⁰ en los que la carga viral o el recuento de CD4 pueden ser considerados como confusores dependientes del tiempo en la evaluación causal de un tratamiento retroviral, cuando aparece un nuevo acontecimiento de sida o en la muerte del paciente durante el curso evolutivo de la enfermedad.

En Nefrología, los MEM se han implementado para establecer la relación causal entre múltiples tratamientos o exposiciones y el pronóstico o desenlace final de una entidad. Múltiples EO han mostrado que los pacientes con altas dosis de eritropoyetina (EPO) tenían una elevada mortalidad, si bien los pacientes que requerían dosis más elevadas de EPO tenían mayor comorbilidad. La gran variabilidad en la dosis de EPO durante el seguimiento de los pacientes en diálisis hacía que los confusores fueran dependientes del tiempo, es decir, que los factores pronósticos pudieran ser marcadores para iniciar el

tratamiento y estar afectados al mismo tiempo por el propio tratamiento. En un EO reciente, se investigó elegantemente la relación causal entre la dosis de EPO y la mortalidad mediante la aplicación de los MEM¹⁹. En este estudio, que incluyó 27.791 pacientes durante un seguimiento de 12 meses, la variable de exposición fue la dosis de EPO (categorizada en rangos), mientras que la variable final (*end-point*) fue la muerte del paciente o la pérdida de seguimiento. En el análisis final se incluyeron variables basales (edad, sexo, raza, tiempo en diálisis, presencia de diabetes, etc.) y variables evolutivas dependientes del tiempo (parámetros de laboratorio, medicaciones concomitantes, comorbilidad, etc.). Los niveles de hemoglobina pudieran ser *a priori* una variable confusora dependiente del tiempo, ya que niveles bajos de ésta favorecen la administración de dosis altas de EPO, la cual aumenta los niveles de hemoglobina. Por tanto, y dado que la hemoglobina pudiera estar en la cadena causal entre la EPO y la mortalidad, no se deberían utilizar en este caso los modelos convencionales de regresión para dilucidar esta asociación. Se evaluaron tres tipos de modelos incrementando el número de predictores asociados al uso de EPO para la buena especificación del modelo de estudio. Las variables que asociaron con la dosis de EPO de forma más directa fueron la hemoglobina previa, el tipo de acceso vascular y la comorbilidad, evaluada por las hospitalizaciones. La conclusión a la que llegan los autores es que, aunque el análisis más simple, corrigiendo sólo por hemoglobina e historia previa de uso de EPO, podría indicar que dosis muy altas de EPO (más de 49.000 IU en 2 semanas) se asocian con mayor mortalidad (*hazard ratio* [HR] = 1,51), este efecto desaparece (HR = 0,98) cuando se plantea un MEM más completo. En cualquier caso, este estudio no está exento de limitaciones importantes como la asunción de positividad, que exigiría una probabilidad distinta de 0 de recibir cualquiera de las dosis de EPO ante cualquier valor de hemoglobina, o la confusión residual al no incluirse en el modelo variables biológicas importantes (proteína C reactiva, recuento de linfocitos, etc.) que pudieran afectar al resultado final.

De manera similar, la aplicación de MEM en EO de pacientes con enfermedad renal avanzada ha proporcionado luz sobre algunos aspectos clínicos controvertidos de la terapia sustitutiva de la función renal. Concretamente, esta herramienta estadística ha permitido dilucidar que ni la restricción de fosfato en la dieta de estos pacientes ni el tipo de diálisis recibido (hemodiálisis vs. diálisis peritoneal) influyen decisivamente sobre la mortalidad de estos pacientes^{20,21}. Por el contrario, una excesiva restricción de fósforo en la dieta pudiera acarrear un mayor riesgo de muerte en esta población. Asimismo, la aplicación de MEM en un EO multicéntrico holandés demostró que la pérdida de la función renal residual se asociaba a mayor mortalidad²². Esto respalda la posibilidad de aplicar una terapia renal sustitutiva individualizada en función del volumen urinario que tenga cada paciente al inicio del tratamiento dialítico crónico.

En el campo del trasplante renal, la utilidad de los MEM se ha centrado en testar el impacto de alteraciones metabólicas sobre la mortalidad y en evaluar la eficacia de fármacos inmunosupresores y medicación cardioprotectora sobre la supervivencia del paciente y del injerto renal. En efecto, el empleo de modelos de regresión de Cox y MEM, ajustando para variables confusoras, demostró que niveles elevados de glucemia o un tratamiento insulínico más intenso se asociaba a mayor mortalidad²³. Empleando una metodología similar, se demostró que el uso de micofenolato mofetil proporcionaba una mayor supervivencia del injerto renal con respecto al empleo de azatioprina²⁴. Finalmente, un EO reciente de nuestro grupo que incluyó 990 pacientes que recibieron un injerto renal entre 1996-2005 demostró, mediante un análisis de regresión de Cox con variables dependientes del tiempo, que el empleo de fármacos que bloquean el sistema renina-angiotensina (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina [IECA] y antagonistas de los receptores de la angiotensina II [ARA II]) se asociaban a una reducción del riesgo de mortalidad (HR = 0,626, 95% intervalo de confianza [CI], 0,407-0,963), pero no de pérdida del injerto. Similares resultados fueron observados después de ajustar por variables confusoras para la indicación de IECA/ARA mediante el empleo de MEM (HR = 0,629, 95% CI, 0,407-0,973)²⁵. Una vez más, estos hallazgos confirman la utilidad de la implementación de los MEM en los EO de cohortes de pacientes con enfermedades renales.

En resumen, la aplicación de MEM en los EO de cohortes que utilicen variables dependientes del tiempo puede proporcionar una información válida y complementaria a los EC a la hora de evaluar la eficacia clínica de un determinado tratamiento o exposición. Sin duda, esto ayudará a incrementar el nivel de evidencia de los EO en diferentes áreas de la medicina, incluida la Nefrología.

Agradecimientos

Los autores agradecen la colaboración de la Unidad de Bioestadística del Hospital Ramón y Cajal (IRYCIS, Madrid; CIBER Epidemiología y Salud Pública CIBERESP) y la de los equipos de trasplante renal del Hospital Universitario de Canarias (Tenerife) y del Hospital Universitario Carlos Haya (Málaga). Este estudio fue financiado parcialmente por el Instituto de Salud Carlos III Retic RD06/0016 (RedInRen), FIS PI070732 y FIS PI10/01020 del Ministerio Español de Ciencia e Innovación (MICINN), y por la Consejería de Salud del Gobierno de Andalucía (PI-0499/2009).

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales.

CONCEPTOS CLAVE

1. Los resultados de los EO pueden ser comparables a los de los ensayos clínicos en cuanto a evaluar la eficacia de un tratamiento o exposición, siempre que el diseño y el análisis de éstos sea adecuado y riguroso.
2. La existencia de variables clínicas confusoras, dependientes del tiempo, pueden conducir a sobreestimaciones o infravaloraciones del efecto del tratamiento cuando se emplean los modelos de regresión convencionales, incurriendo en la confusión por indicación.
3. Los MEM pueden evitar el sesgo de la confusión por indicación, pero tienen asunciones que deberían ser verificadas.
4. La elección de variables confusoras para la aplicación de MEM debe hacerse desde un planteamiento clínico y estadístico. La elección errónea de estas variables puede generar un sesgo que modifica la varianza del estimador.
5. A la hora de valorar la eficacia de un tratamiento mediante un EO, la aplicación de MEM puede incrementar el nivel de evidencia para su aplicación en la práctica clínica diaria.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pascual J, de Pablo I, Gálvez MA, Hernández D. [Clinical trials (I): general concepts]. *Nefrología* 2005;25(5):493-9.
2. Pocock SJ. *Clinical Trials: A Practical Approach*. John Wiley & Sons; Chichester, England, 1983.
3. Pascual J, de Pablo López de Abechuco I, Gálvez MA, Hernández D. [The clinical trial (II): ethics and legislation in Spain]. *Nefrología* 2005;25(6):622-8.
4. Pascual J, de Pablo I, Gálvez MA, Hernández D. [Clinical trials (III). The publication of the results]. *Nefrología* 2006;26(1):25-30.
5. Hernández D, Pascual J, Abaira V, Lorenzo V, Quereda C. Estudios observacionales y registros como fuentes de evidencia en el trasplante renal. *Nefrología* 2006;26(Supl. 5):66-76.
6. Concato J, Shah N, Horwitz RI. Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research designs. *N Engl J Med* 2000;342(25):1887-92.
7. Peto R, Pike MC, Armitage P, Breslow NE, Cox DR, Howard SV, et al. Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. I. Introduction and design. *Br J Cancer* 1976;34(6):585-612.
8. Rosenbaum PR, Rubin D. The Central Role of the Propensity Score in Observational Studies for Causal Effects. *Biometrika* 1983;70(1):41-55.
9. Cole SR, Hernan MA. Constructing inverse probability weights for marginal structural models. *Am J Epidemiol* 2008;168(6):656-64.
10. Hernan MA, Brumback BA, Robins JM. Estimating the causal effect of zidovudine on CD4 count with a marginal structural model for repeated measures. *Stat Med* 2002;21(12):1689-709.
11. Hernan MA, Brumback B, Robins JM. Marginal structural models to estimate the causal effect of zidovudine on the survival of HIV-positive men. *Epidemiology* 2000;11(5):561-70.
12. Zeger SL, Liang KY. An overview of methods for the analysis of longitudinal data. *Stat Med* 1992;11(14-15):1825-39.
13. D'Agostino RB, Lee ML, Belanger AJ, Cupples LA, Anderson K, Kannel WB. Relation of pooled logistic regression to time dependent Cox regression analysis: the Framingham Heart Study. *Stat Med* 1990;9(12):1501-15.
14. Brookhart MA, Schneeweiss S, Rothman KJ, Glynn RJ, Avorn J, Sturmer T. Variable selection for propensity score models. *Am J Epidemiol* 2006;163(12):1149-56.
15. HSPH Program on Causal Inference, 2011. Available at: www.hsph.harvard.edu/causal/software/
16. Heinze G, Juni P. An overview of the objectives of and the approaches to propensity score analyses. *Eur Heart J* 2011;32(14):1704-8.
17. ipw: Estimate inverse probability weights. 2011 Apr 4. Available at: <http://cran.r-project.org/web/packages/ipw/index.html>. [electronic mail system].
18. Fewell Z, Hernán MA, Wolfe F, Tilling K, Choi H, Sterne JA. Controlling for time-dependent confounding using marginal structural models. *Stata J* 2004;4(4):402-20.
19. Wang O, Kilpatrick RD, Critchlow CW, Ling X, Bradbury BD, Gilbertson DT, et al. Relationship between epoetin alfa dose and mortality: findings from a marginal structural model. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5(2):182-8.
20. Lynch KE, Lynch R, Curhan GC, Brunelli SM. Prescribed dietary phosphate restriction and survival among hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6(3):620-9.
21. Mehrotra R, Chiu YW, Kalantar-Zadeh K, Bargman J, Vonesh E. Similar outcomes with hemodialysis and peritoneal dialysis in patients with end-stage renal disease. *Arch Intern Med* 2011;171(2):110-8.

22. Van der Wal WM, Noordzij M, Dekker FW, Boeschoten EW, Krediet RT, Korevaar JC, et al. Full loss of residual renal function causes higher mortality in dialysis patients; findings from a marginal structural model. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26(9):2978-83.
23. Wiesbauer F, Heinze G, Regele H, Horl WH, Schernthaner GH, Schwarz C, et al. Glucose control is associated with patient survival in diabetic patients after renal transplantation. *Transplantation* 2010;15;89(5):612-9.
24. Kainz A, Heinze G, Korbely R, Schwarz C, Oberbauer R. Mycophenolate mofetil use is associated with prolonged graft survival after kidney transplantation. *Transplantation* 2009;88(9):1095-100.
25. Hernández D, Muriel A, Abraira V, Pérez G, Porrini E, Marrero D, et al. Renin-angiotensin system blockade and kidney transplantation: longitudinal cohort study. *Nephrol Dial Transplant* 2011 May 28. [Epub ahead of print].

Ver artículo original en *Nefrología Sup Ext 2011;2(7):7-13*

Estudios observacionales longitudinales y causalidad

Alfonso Muriel¹, Domingo Hernández-Marrero², Víctor Abraira¹

¹ Unidad de Bioestadística Clínica. Hospital Universitario Ramón y Cajal, IRYCIS, CIBERESP. Madrid

² Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Carlos Haya. Málaga

Nefrología 2012;32(1):12-4

doi:10.3265/Nefrologia.pre2011.Nov.11167

Los resultados de los ensayos clínicos (EC) aleatorizados y los metaanálisis de los EC constituyen la mayor evidencia científica en la escala jerárquica de la investigación clínica a la hora de evaluar el efecto de un tratamiento. Los estudios observacionales (EO) se posicionan en un escalón menor de los niveles de evidencia y son considerados con menos fuerza probatoria debido a que: a) pueden sobreestimar el efecto del tratamiento por la heterogeneidad de los pacientes; b) no están exentos de sesgos inherentes a su diseño y condición de EO; y c) en ocasiones la interpretación de los resultados puede generar confusión. Sin embargo, las condiciones ideales de los EC hacen que la aplicación directa a los pacientes de la práctica clínica habitual sea incierta. Por el contrario, los EO aportan medidas de efectividad que no es factible obtener de otra forma. En investigación clínica y en el campo de la Nefrología, en particular, el análisis de grandes registros de pacientes o bases de datos clínicas proporciona una información útil^{1,2} que no se debería soslayar y que podría ser complementaria a la de los EC. Con ello, se obtendría una investigación médica que se ajusta más a la práctica clínica diaria centrada en las condiciones habituales de los propios pacientes³.

En general, los EO, en particular los de cohortes, son útiles para evaluar el efecto de un tratamiento cuya asignación no se ha distribuido aleatoriamente, dado que la intervención terapéutica se ha establecido a partir de la práctica médica habitual o las características individuales de cada paciente. Establecer asociación entre el tratamiento y un resultado determinado está condicionado, entre otros posibles sesgos, por la existencia de confusión por indicación, debido a que la asignación al tratamiento en este tipo de estudio no es aleatorizada y puede relacionarse con resultados de salud. Esto se hace palpable, por ejemplo, cuando la indicación del tratamiento en ciertas situaciones se establece a partir de guías clínicas o consensos generados para una determinada enfermedad.

Se han establecido numerosos modelos estadísticos para evaluar el efecto de un tratamiento y controlar por covariables potencialmente confusoras. Éste es el caso de los modelos de regresión, que nos pueden ofrecer medidas de asociación entre un tratamiento y un resultado, pero no pueden establecer medidas de causalidad, debido a la pérdida de intercambiabilidad en los pacientes. Con la realización de un EC se puede establecer una relación causal, dado que los pacientes son intercambiables y la asignación a un grupo se establece por el azar. La intercambiabilidad en EO no puede ser asumida, dado que la asignación depende de las condiciones del paciente, expresadas en covariables que cambian a lo largo del tiempo, y de los tratamientos que recibe el paciente en función de las covariables analizadas. Por tanto, podría darse el caso de que las variables dependientes del tiempo pudieran estar afectadas por el propio tratamiento, de manera que tanto las covariables como el tratamiento pudieran modificar el pronóstico del paciente.

Los Modelos Estructurales Marginales (MEM) fueron propuestos a finales de los noventa por miembros de la Escuela de Salud Pública de la Universidad de Harvard^{3,4} para evaluar relaciones causales o evitar sesgos en estudios longitudinales. Los MEM constituyen una alternativa a los modelos clásicos de regresión cuando existe una variable confusora dependiente del tiempo que se asocia al evento de interés, pero también se relaciona con el tratamiento que se está evaluando. Se denominan estructurales porque estudian causalidad, y no simplemente asociación. La inferencia causal se realiza comparando teóricamente qué ocurriría si todos los pacientes hubieran sido tratados frente a si ningún paciente hubiera sido tratado. Los modelos estructurales marginales utilizan una forma ponderada del índice de propensión, llamada IPTW (ponderando por el inverso de la propensión a tratamiento), de tal forma que simulan una población en las que tratados y no tratados no se diferencien en ninguna de las covariables, con lo cual la asunción de intercambiabilidad entre pacientes tratados y no tratados puede ser asumida. La aplicación de los MEM en investigación clínica intenta resolver preguntas de causalidad. Como

Correspondencia: Alfonso Muriel García
Unidad de Bioestadística Clínica, Hospital Universitario Ramón y Cajal, IRYCIS, CIBERESP, Ctra. Colmenar, km 9.100, 28034. Madrid.
alfonso.muriel@hrc.es
alfonso.murielg@gmail.com

bien señala Hernan, el escenario estaría representado por estudios observacionales analizados como EC⁵. Este tipo de modelos se pueden implementar a través de paquetes estadísticos habituales. La revista NBE ha publicado un artículo titulado «Modelos estructurales marginales: una herramienta para estudiar relaciones causales en estudios observacionales»⁶, que proporciona una información práctica de esta herramienta estadística. En este artículo se mencionan pormenorizadamente las bases conceptuales de los MEM, las asunciones y condiciones que deben poseer y la forma de aplicarlos mediante los paquetes estadísticos diseñados para tal fin.

En numerosas especialidades de la medicina, incluida la Nefrología, los pacientes son seguidos a lo largo del tiempo como parte de su proceso asistencial, y reciben diversos tratamientos que son introducidos en función de la situación del momento. Los MEM son ideales ante estas situaciones para evitar los sesgos de confusión por indicación. A título de ejemplo, los MEM han sido aplicados en EO de pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana que recibieron antirretrovirales⁷⁻¹⁰; en enfermos que recibieron aspirina por enfermedad cardiovascular¹¹, o en aquellos pacientes que recibieron corticoides por asma¹² o artritis reumatoide¹³.

En Nefrología, los MEM se han utilizado también para conocer la relación causal entre múltiples tratamientos o exposiciones y el desenlace final de una entidad. En este sentido, múltiples EO han mostrado que los pacientes con altas dosis de eritropoyetina (EPO) podrían tener una elevada mortalidad, si bien se sospechaba que los pacientes que requerían dosis más elevadas de EPO tenían mayor comorbilidad. Asimismo, existe gran controversia sobre

la eficacia de la restricción del fósforo en la dieta o de la técnica de diálisis (hemodiálisis vs. diálisis peritoneal) para disminuir la mortalidad de los enfermos renales.

Aunque en un primer análisis dosis muy elevadas de EPO se asociaban con mayor mortalidad, ese efecto desaparecía cuando se implementaba un MEM más completo¹⁴. La aplicación de los MEM ha permitido dilucidar también que ni la restricción de fosfato en la dieta de estos pacientes ni el tipo de diálisis recibido (hemodiálisis vs. diálisis peritoneal) influyen decisivamente sobre la mortalidad de dichos pacientes^{15,16}. Finalmente, la aplicación de MEM en un EO multicéntrico holandés demostró que la pérdida de la función renal residual se asociaba a mayor mortalidad¹⁷, lo que respalda la posibilidad de aplicar una terapia renal sustitutiva individualizada en función del volumen urinario de cada paciente al inicio del tratamiento dialítico crónico.

En el campo del trasplante renal, la utilidad de los MEM se ha centrado en estimar el impacto de alteraciones metabólicas sobre la mortalidad y en evaluar la eficacia de fármacos inmunosupresores y de la medicación cardioprotectora sobre la supervivencia del paciente y del injerto renal. En efecto, el empleo de modelos de regresión de Cox y MEM, ajustando para variables confusoras, demostró que niveles elevados de glucemia o un tratamiento insulínico más intenso se asociaba a mayor mortalidad¹⁸. Al mismo tiempo, con la ayuda de los MEM, se constató que el empleo de micofenolato mofetil proporcionaba mayor supervivencia del injerto renal con respecto al empleo de azatioprina¹⁹. Por último, en un EO reciente de nuestro grupo se observó mediante la aplicación de los MEM que el empleo de fármacos que bloquean el sistema renina-angiotensina en pacientes con un injerto renal se asociaba a menor riesgo de mortalidad, pero no tenía un efecto pro-

CONCEPTOS CLAVE

1. Los resultados de los EO pueden ser comparables a los de los ensayos clínicos en términos de eficacia terapéutica, siempre que el diseño y el análisis de los mismos sea adecuado y riguroso.
2. La existencia de variables clínicas confusoras, dependientes del tiempo pueden conducir a sobreestimaciones o infravaloraciones del efecto del tratamiento cuando se emplean los modelos de regresión convencionales, incurriendo en la confusión por indicación.
3. Los MEM pueden evitar el sesgo de la confusión por indicación, pero tienen asunciones y condiciones que deberían verificarse.
4. La elección de variables confusoras para la aplicación de MEM debe hacerse desde el planteamiento clínico con el asesoramiento estadístico oportuno. La elección errónea de estas variables puede generar un sesgo que modifica la varianza del estimador.
5. A la hora de valorar la eficacia de un tratamiento mediante un EO, la utilización de MEM puede incrementar el nivel de evidencia para su aplicación y generalización en la práctica clínica diaria.

lector para la pérdida del injerto³⁰. Estos hallazgos confirman la utilidad de la implementación de los MEM en los EO de cohortes de pacientes con enfermedades renales, pero queda por demostrar si la realización de EC aleatorizados en estos pacientes confirma tales resultados.

A la espera de nuevas evidencias, la aplicación de MEM en los EO de cohortes que utilicen variables dependientes del tiempo proporciona una información válida y complementaria a los EC a la hora de evaluar la eficacia clínica de un determinado tratamiento.

Agradecimientos

Los autores agradecen la colaboración de la Unidad de Bioestadística del Hospital Ramón y Cajal (IRYCIS, Madrid, España; CIBER Epidemiología y Salud Pública CIBERESP) y la de los equipos de trasplante renal del Hospital Universitario de Canarias (Tenerife) y del Hospital Universitario Carlos Haya (Málaga).

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales relacionados con los contenidos de este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Dreyer NA, Garner S. Registries for robust evidence. *JAMA* 2009;302(7):790-1.
- Hernández D, Pascual J, Abaira V, Lorenzo V, Quereda C. Estudios observacionales y registros como fuentes de evidencia en el trasplante renal. *Nefrología* 2006;26 Suppl 5:66-76.
- Hernán MA. With great data comes great responsibility: publishing comparative effectiveness research in epidemiology. *Epidemiology* 2011;22(3):290-1.
- Robins JM, Hernán MA, Brumback B. Marginal structural models and causal inference in epidemiology. *Epidemiology* 2000;11(5):550-60.
- Hernán MA, Alonso A, Logan R, Grodstein F, Michels KB, Willett WC, et al. Observational studies analyzed like randomized experiments: an application to postmenopausal hormone therapy and coronary heart disease. *Epidemiology* 2008;19(6):766-79.
- Muriel A, Hernández D, Abaira V. Modelos estructurales marginales: una herramienta útil que proporciona evidencia a los estudios observacionales. *Nefrología Sup Ext* 2011;2(7):7-13.
- Edmonds A, Yotebieng M, Lusiana J, Matumona Y, Kitelete F, Navpravnik S, et al. The effect of highly active antiretroviral therapy on the survival of HIV-infected children in a resource-deprived setting: a cohort study. *PLoS Med* 2011;8(6):e1001044.
- Petersen ML, Wang Y, van der Laan MJ, Guzman D, Riley E, Bangsberg DR. Pillbox organizers are associated with improved adherence to HIV antiretroviral therapy and viral suppression: a marginal structural model analysis. *Clin Infect Dis* 2007;45(7):908-15.
- Petersen ML, Wang Y, van der Laan MJ, Rhee SY, Shafer RW, Fessel WJ. Virologic efficacy of boosted double versus boosted single protease inhibitor therapy. *AIDS* 2007;21(12):1547-54.
- Hernán MA, Brumback BA, Robins JM. Estimating the causal effect of zidovudine on CD4 count with a marginal structural model for repeated measures. *Stat Med* 2002;21(12):1689-709.
- Cook NR, Cole SR, Hennekens CH. Use of a marginal structural model to determine the effect of aspirin on cardiovascular mortality in the Physicians' Health Study. *Am J Epidemiol* 2002;155(11):1045-53.
- Kim C, Feldman HI, Joffe M, Tenhave T, Boston R, Apter AJ. Influences of earlier adherence and symptoms on current symptoms: a marginal structural models analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115(4):810-4.
- Choi HK, Hernan MA, Seeger JD, Robins JM, Wolfe F. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Lancet* 2002;359(9313):1173-7.
- Wang O, Kilpatrick RD, Critchlow CW, Ling X, Bradbury BD, Gilbertson DT, et al. Relationship between epoetin alfa dose and mortality: findings from a marginal structural model. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5(2):182-8.
- Lynch KE, Lynch R, Curhan GC, Brunelli SM. Prescribed dietary phosphate restriction and survival among hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6(3):620-9.
- Mehrotra R, Chiu YW, Kalantar-Zadeh K, Bargman J, Vonesh E. Similar outcomes with hemodialysis and peritoneal dialysis in patients with end-stage renal disease. *Arch Intern Med* 2011;171(2):110-8.
- van der Wal WM, Noordzij M, Dekker FW, Boeschoten EW, Krediet RT, Korevaar JC, et al. Full loss of residual renal function causes higher mortality in dialysis patients; findings from a marginal structural model. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26(9):2978-83.
- Wiesbauer F, Heinze G, Regele H, Horl WH, Scherthaner GH, Schwarz C, et al. Glucose control is associated with patient survival in diabetic patients after renal transplantation. *Transplantation* 2010;89(5):612-9.
- Kainz A, Heinze G, Korbely R, Schwarz C, Oberbauer R. Mycophenolate mofetil use is associated with prolonged graft survival after kidney transplantation. *Transplantation* 2009;88(9):1095-100.
- Hernández D, Muriel A, Abaira V, Pérez G, Porrini E, Marrero D, et al. Renin-angiotensin system blockade and kidney transplantation: longitudinal cohort study. *Nephrol Dial Transplant*. 2011 May 28. doi:10.1093/ndt/gfr276. [Epub ahead of print].

RESULTADOS BLOQUE 2: ARTÍCULOS 3 Y 4

Resumen del artículo 3

Título: Efecto de los filtros de vena cava en la supervivencia de pacientes con enfermedad tromboembólica venosa (ETE) y con un riesgo de sangrado alto.

Antecedentes: No se conoce la eficacia del uso de los filtros de vena cava inferior en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa (ETE) y con riesgo de sangrado alto.

Objetivo: El objetivo de este estudio fue estimar el efecto de los filtros de vena cava inferior en la supervivencia de pacientes con tromboembolismo venoso (ETE) con riesgo de sangrado alto

Métodos: Estudio prospectivo de cohorte de pacientes con ETE aguda con riesgo alto de sangrado incluidos en el Registro Informatizado de Pacientes con Tromboembolismo venoso (RIETE). Se evaluó la asociación entre la inserción de un filtro de vena cava inferior y los siguientes eventos: mortalidad por todas las causas, mortalidad relacionada por tromboembolía pulmonar y recurrencia trombóticas durante los 30 días posteriores al inicio del diagnóstico de la ETE. Se realizó un emparejamiento mediante índice de propensión para ajustar por la probabilidad de recibir un filtro.

Resultados: De los 40.142 pacientes elegibles con ETE aguda sintomática, 371 recibieron un filtro por presentar un riesgo de sangrado alto. Un total de 344 pacientes tratados con un filtro fueron emparejados mediante el índice de propensión con 344 pacientes sin filtro. Comparados con sus parejas sin filtro, los pacientes con filtro presentaron una menor mortalidad por todas las causas estadísticamente no significativa (6,6% vs. 10,2%; $p = 0,12$) y una menor frecuencia de mortalidad relacionada por TEP (1,7% vs. 4,9 %; $p = 0,03$). La proporción de recurrencias trombóticas fue significativamente mayor en el grupo de filtros que en el grupo de no filtros (6,1% vs. 0,6%; $p = 0,000$).

Conclusiones: En pacientes con ETEV y con un riesgo importante de sangrado, la colocación de un filtro de vena cava inferior se asoció con una reducción de la de muerte por TEP y a un incremento de recurrencia trombótica.

Survival Effects of Inferior Vena Cava Filter in Patients With Acute Symptomatic Venous Thromboembolism and a Significant Bleeding Risk



Alfonso Muriel, MSc,* David Jiménez, MD, PhD,† Drahomir Aujesky, MD,‡ Laurent Bertoletti, MD,§
 Herve Decousus, MD,§ Silvy Laporte, MD, PhD,§ Patrick Mismetti, MD, PhD,§
 Francisco J. Muñoz, MD,|| Roger Yusen, MD,¶ Manuel Monreal, MD, PhD,#
 for the RIETE Investigators

Madrid and Barcelona, Spain; Bern, Switzerland; Saint-Etienne, France; and St. Louis, Missouri

Objectives	The purpose of this study was to investigate the survival effects of inferior vena cava filters in patients with venous thromboembolism (VTE) who had a significant bleeding risk.
Background	The effectiveness of inferior vena cava filter use among patients with acute symptomatic VTE and known significant bleeding risk remains unclear.
Methods	In this prospective cohort study of patients with acute VTE identified from the RIETE (Computerized Registry of Patients With Venous Thromboembolism), we assessed the association between inferior vena cava filter insertion for known significant bleeding risk and the outcomes of all-cause mortality, pulmonary embolism (PE)-related mortality, and VTE rates through 30 days after the initiation of VTE treatment. Propensity score matching was used to adjust for the likelihood of receiving a filter.
Results	Of the 40,142 eligible patients who had acute symptomatic VTE, 371 underwent filter placement because of known significant bleeding risk. A total of 344 patients treated with a filter were matched with 344 patients treated without a filter. Propensity score-matched pairs showed a nonsignificant trend toward lower risk of all-cause death for filter insertion compared with no insertion (6.6% vs. 10.2%; $p = 0.12$). The risk-adjusted PE-related mortality rate was lower for filter insertion than no insertion (1.7% vs. 4.9%; $p = 0.03$). Risk-adjusted recurrent VTE rates were higher for filter insertion than for no insertion (6.1% vs. 0.6%; $p < 0.001$).
Conclusions	In patients presenting with VTE and with a significant bleeding risk, inferior vena cava filter insertion compared with anticoagulant therapy was associated with a lower risk of PE-related death and a higher risk of recurrent VTE. However, study design limitations do not imply a causal relationship between filter insertion and outcome. (J Am Coll Cardiol 2014;63:1675–83) © 2014 by the American College of Cardiology Foundation

From the *Biostatistics Unit, Ramón y Cajal Hospital and Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria IRYCIS, CIBERESP, Madrid, Spain; †Respiratory Department, Ramón y Cajal Hospital and Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria IRYCIS, Madrid, Spain; ‡Division of General Internal Medicine, Bern University Hospital, Bern, Switzerland; §Thrombosis Research Group, Université de Saint-Etienne, Jean Monnet, Inserm, Service de Médecine Interne et Thérapeutique, Hôpital Nord, Saint-Etienne, France; ||Department of Internal Medicine, Hospital de Mollet, Barcelona, Spain; ¶Divisions of Pulmonary and Critical Care Medicine and General Medical Sciences, Washington University School of Medicine, St. Louis, Missouri; and the #Department of Internal Medicine, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, Spain. The RIETE registry was supported by an unrestricted educational grant from Sanofi Spain and by Bayer Pharma AG. (Bayer Pharma AG's support was

limited to the part of the RIETE registry outside of Spain, which accounts for approximately 18% to 19% of the total patients.) Dr. Yusen has received grants from Bayer HealthCare Pharmaceuticals, Inc., Portola, Inc., Pfizer, Inc., and Bristol-Myers Squibb; has received consulting fees from Bayer HealthCare, Bristol-Myers Squibb, and GlaxoSmithKline; has served as a legal consultant for Ortho Pharmaceuticals, Inc., Organon, Inc., Pfizer, Portola, and Sanofi-Aventis; and was a member of the Data Safety Monitoring Board for a National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute-funded trial. All other authors have reported that they have no relationships relevant to the contents of this paper to disclose. Drs. Muriel and Jiménez contributed equally to this work.

Manuscript received September 28, 2013; revised manuscript received December 10, 2013, accepted January 21, 2014.

**Abbreviations
and Acronyms**

AD = absolute difference
AUC = area under the curve
CI = confidence interval
CT = computed tomography
DVT = deep vein thrombosis
Hb = hemoglobin
IVC = inferior vena cava
LMWH = low-molecular-weight heparin
PE = pulmonary embolism
UFH = unfractionated heparin
VTE = venous thromboembolism

Despite the advances in the diagnosis and management of venous thromboembolism (VTE), deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) remain major causes of morbidity and mortality (1). Conventional treatment for VTE consists of the use of parenteral agents (i.e., unfractionated heparin [UFH], low-molecular-weight heparin [LMWH], fondaparinux) as a “bridge” for oral anticoagulation therapy (2). Guidelines do not recommend insertion of a filter in the inferior vena cava (IVC) as the primary treatment of VTE.

A large population-based retro-

spective analysis, which assessed for recurrent VTE in patients treated with an IVC filter for acute VTE, found that the use of a filter was associated with a higher incidence of rehospitalization for venous thrombosis among patients who initially manifested PE (3). Stein *et al.* (4) showed that the all-cause in-hospital case fatality rate was lower among patients with unstable PE who received thrombolytic therapy and had a vena cava filter. In the only clinical trial that evaluated the efficacy of vena cava filters (in addition to standard anticoagulant therapy), this treatment reduced the risk of PE but increased that of DVT and had no effect on survival (5). An 8-year follow-up of the patients enrolled in the PREPIC (Prevention of Recurrent Pulmonary Embolism by Vena Cava Interruption) trial showed similar results (6).

See page 1684

In the absence of randomized clinical trials that demonstrate a mortality benefit of IVC filter treatment of VTE, the American College of Chest Physicians guidelines mainly limit their recommendation for IVC filter insertion to patients with acute symptomatic VTE and a contraindication to anticoagulation (grade 1B) (2). Unfortunately, studies have not clearly determined which patients with VTE would benefit from vena cava filter therapy.

Given the lack of data supporting a survival benefit of IVC filter therapy in patients with acute VTE, we conducted the present study using data collected for an international multicenter (Online Appendix) (7,8). The study assessed the association between the insertion of an IVC filter and mortality and other outcomes during the first month after treatment for acute symptomatic VTE in patients who had known significant bleeding risk.

Methods

Study design. This retrospective study used prospectively collected data from patients enrolled in the RIETE

(Computerized Registry of Patients With Venous Thromboembolism) (Online Appendix) (7,8). All patients provided written or oral informed consent for participation in the registry in accordance with local ethics committee requirements.

Study cohort and definition of treatment groups. At each participating site, RIETE investigators aimed to enroll consecutive patients who had acute symptomatic or asymptomatic VTE confirmed by using objective testing that consisted of: high-probability ventilation/perfusion scintigraphy (9); positive contrast-enhanced PE protocol; helical chest computed tomography (CT) (single or multidetector CT) for PE (10); or lower limb venous compression ultrasonography positive for proximal DVT (11). This study excluded those who had asymptomatic VTE. Of the patients treated with an IVC filter, this study only included those patients who had an IVC filter inserted during the first 30 days after VTE diagnosis because of known significant bleeding risk (i.e., absolute or relative contraindication to anticoagulation therapy) as determined by the local investigator (i.e., not independently adjudicated).

Treated patients were defined as those who received an IVC filter (with or without concomitant anticoagulation) because of known significant bleeding risk. Control patients were defined as those with distributions of observed baseline covariates (i.e., similar baseline risk of bleeding) comparable to treated patients (see the Statistical analysis section) who did not receive a filter but underwent anticoagulant therapy.

Baseline variables. Patients enrolled in the RIETE registry had data collected from around the time of VTE diagnosis that included but was not limited to: age; sex; weight; presence of coexisting conditions such as chronic heart or lung disease; recent (<30 days before VTE) major bleeding; presence of risk factors for PE, including active cancer (defined as newly-diagnosed cancer or cancer being treated [i.e., surgery, chemotherapy, radiotherapy, hormonal or support therapy]); recent immobility (defined as nonsurgical patients assigned to bed rest with bathroom privileges for ≥ 4 days in the 2 months before VTE diagnosis); surgery (defined as those who had undergone major surgery in the 2 months before VTE); clinical signs and symptoms on admission, including heart rate and systolic blood pressure; and laboratory results at hospital admission that included hemoglobin (Hb), platelet count, and serum creatinine.

Study outcomes. This study used all-cause mortality through 30 days after initiation of anticoagulant treatment or filter insertion as the primary endpoint, and 30-day PE-related mortality, recurrent VTE, and major bleeding as secondary endpoints. The RIETE investigators assessed mortality presence, cause, and date by using medical record review and proxy interviews when necessary. Clinicians at RIETE-enrolling sites managed patients with suspected recurrences according to their local practice. Typically, the RIETE investigators defined recurrent DVT as a new noncompressible vein segment or an increase of the vein diameter by at least 4 mm compared with the last available

measurement on venous ultrasonography (12); recurrent PE as a new ventilation/perfusion mismatch on lung scan or a new intraluminal filling defect on spiral CT of the chest (10); and major bleeding episodes as those that required a transfusion of at least 2 U of blood, were retroperitoneal, spinal, or intracranial, or were fatal (13).

Treatment and follow-up. Clinicians at RIETE-enrolling sites managed patients according to their local practice (i.e., there was no standardization of treatment). In the RIETE registry, most patients received initial anticoagulation with intravenous UFH or subcutaneous LMWH or fondaparinux, and overlap and long-term therapy with an oral vitamin K antagonist. Clinicians administered thrombolytic treatment and/or inotropic support as deemed appropriate. In general, clinicians used thrombolytic treatment of acute PE in patients with cardiogenic shock (e.g., persistent systolic arterial pressure <90 mm Hg in the setting of clinical signs of organ hypoperfusion [clouded sensorium, oliguria, cold and clammy skin, or lactic acidosis]). The RIETE registry recorded information related to patient outcomes through 3 months after the diagnosis of acute VTE, and this study analyzed outcomes through 30 days after initiation of VTE treatment (i.e., anticoagulation or filter insertion).

Statistical analysis. Chi-square or Fisher exact tests were used to compare categorical data between groups. The Kolmogorov-Smirnov test was used to assess continuous data for a normal distribution. We used 2-tailed unpaired Student *t* tests to compare normally distributed continuous data between 2 groups, and the Mann-Whitney *U* test was used for non-normally distributed continuous data

comparisons. Multivariate adjustments were made for age, cancer, recent or active bleeding, immobilization, heart rate, systolic blood pressure, creatinine levels, platelet count, and Hb levels via logistic regression to see if insertion of a filter was an independent significant predictor of all-cause mortality in the entire sample (N = 40,142).

Because clinicians did not randomly allocate filter therapy, the patients who received an IVC filter likely systematically differed from patients who did not receive one with respect to baseline characteristics, clinical course, clinical examination and test findings, and comorbid conditions. A propensity score adjustment was used to compare treatment effects for patients with similar predicted probabilities of receiving a filter (14). Logistic regression was used to estimate propensity scores, and we modeled the log odds of the probability that a patient received a filter by using baseline demographic and clinical variables (see the **Baseline variables** section for definitions) that were previously shown to be associated with mortality or treatment selection. These variables included: patient age at time of diagnosis of VTE; presence or absence of recent (<30 days before VTE) major bleeding; presence or absence of active bleeding at the time of diagnosis of VTE; presence or absence of risk factors for VTE that included active cancer or recent immobility; clinical signs and symptoms on admission, including heart rate and systolic blood pressure; and anemia (defined as Hb level <13 g/dl in men and <12 g/dl in women) (15), thrombocytopenia (platelet count <100 × 10⁹/l), and abnormal serum creatinine levels (>2 mg/dl).

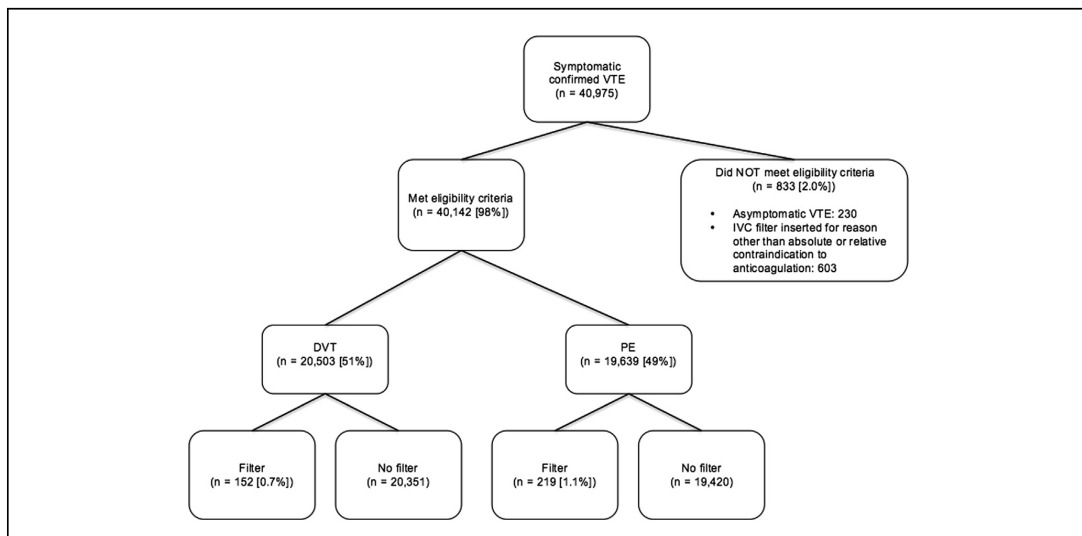


Figure 1. Patient Flow Diagram

DVT = deep vein thrombosis; IVC = inferior vena cava; PE = pulmonary embolism; VTE = venous thromboembolism.

After generation of the propensity scores, we sought to estimate the reduction in 30-day overall mortality attributable to the insertion of a filter by using a greedy matched-paired analysis that has a 1:1 matching algorithm and does not allow for replacements. We randomly selected a patient in the treatment group and then matched that patient with the nearest patient in the control group within a fixed caliper width of 0.05 (16). To assess the success of the matching procedure, we measured standardized differences (measured in percentage points) in observed confounders between the matched groups (17). The filter effect was estimated by using generalized estimating equation methods to incorporate the matched-pairs design, and we adjusted for those covariates that remained unbalanced after matching (18). The data were analyzed according to 3 different propensity score models: 1 for any VTE, 1 for symptomatic DVT (without symptomatic PE), and 1 for symptomatic PE. The area under the curve (AUC) was calculated for each receiver-operating characteristic curve to quantify propensity score model accuracy and its ability to correctly discriminate or identify those patients who received and those who did not receive an IVC filter.

Several sensitivity analyses were performed. First, we examined the effect of filters inserted during the first 7 days after the diagnosis of VTE. Because most fatal PEs occur within the first few days after VTE diagnosis (8), we expected that the effectiveness of filters would be greatest soon

after the VTE diagnosis. Second, we evaluated various caliper widths iteratively until between-group standardized differences were minimized. Finally, we repeated all analyses for the secondary endpoints.

We used psmatch2 for the propensity score analyses and Stata version 11.2 for Windows (StataCorp, College Station, Texas) for all other analyses.

Results

A total of 40,975 patients were identified with objectively-confirmed VTE enrolled in the RIETE registry during the study period. After the exclusion of 230 (0.6%) patients with asymptomatic VTE and 603 (1.5%) patients who received a filter for reasons other than a relative or absolute contraindication to anticoagulation, the study cohort consisted of 40,142 patients with confirmed DVT (51%), PE (32%), or both (17%) (Fig. 1).

Unmatched cohort. Of the 371 patients who received an IVC filter, 152 (41%) had DVT (without symptomatic PE) and 219 had PE (with or without symptomatic DVT). Patients treated with filters and those treated without filters differed significantly in pre-existing medical conditions and relevant clinical, physiological, and laboratory parameters (Tables 1 and 2). Patients who received a filter had more comorbid diseases (cancer, recent surgery, immobility, congestive heart failure, chronic lung disease, and recent

Table 1 Clinical Characteristics of Patients With Deep Vein Thrombosis Who Did or Did Not Receive an IVC Filter			
	Received Filter (n = 152)	Did Not Receive Filter (n = 20,351)	p Value
Clinical characteristics			
Age, yrs	69.3 ± 14.8	63.7 ± 17.9	<0.001
Age >80 yrs	38 (25.0)	4,009 (19.7)	0.12
Male	86 (56.6)	10,589 (52.0)	0.30
Weight, kg	71.3 ± 15.8	74.3 ± 15.0	0.01
Risk factors for VTE			
History of VTE	11 (7.2)	3,318 (16.3)	<0.01
Cancer	60 (39.5)	4,283 (21.0)	<0.001
Recent surgery	40 (26.3)	2,162 (10.6)	<0.001
Immobilization for ≥4 days	87 (57.2)	4,969 (24.4)	<0.001
Comorbid diseases			
Chronic lung disease (n = 4,894)	10 (15.6)	1,678 (34.7)	<0.01
Chronic heart disease (n = 4,360)	10 (15.9)	838 (19.5)	0.57
Recent major bleeding	72 (47.4)	360 (1.8)	<0.001
Antiplatelet therapy (n = 18,685)	17 (12.7)	2,080 (11.2)	0.69
NSAIDs (n = 18,670)	7 (5.2)	1,015 (5.5)	0.90
Clinical symptoms and signs at presentation			
Heart rate ≥110 beats/min	13 (8.6)	848 (4.2)	0.01
Arterial oxyhemoglobin saturation <90% (n = 3,036)	3/30 (10)	229/3,006 (7.6)	0.89
SBP <100 mm Hg	7 (4.6)	541 (2.6)	0.22
Laboratory findings			
Abnormal creatinine levels (>2 mg/dl)	39 (25.6)	2,565 (12.6)	<0.001
Thrombocytopenia (<100 × 10 ⁹ /l)	14 (9.2)	511 (2.5)	<0.001
Hemoglobin, g/dl	11.1 ± 2.4	12.9 ± 2.1	<0.001

Values are mean ± SD, n (%), or n/N (%).

IVC = inferior vena cava; NSAIDs = nonsteroidal anti-inflammatory drugs; SBP = systolic blood pressure; VTE = venous thromboembolism.

	Received Filter (n = 219)	Did Not Receive Filter (n = 19,420)	p Value
Clinical characteristics			
Age, yrs	68.5 ± 14.3	67.9 ± 16.7	0.60
Age >80 yrs	50 (22.8)	5,134 (26.4)	0.26
Male	108 (49.3)	8,936 (46.0)	0.27
Weight, kg	73.2 ± 15.2	74.7 ± 15.3	0.15
Risk factors for VTE			
History of VTE	23 (10.5)	2,866 (14.7)	0.09
Cancer	81 (37.0)	4,151 (21.4)	<0.001
Recent surgery	34 (15.5)	2,352 (12.1)	0.15
Immobilization for ≥4 days	85 (38.8)	4,676 (24.1)	<0.001
Comorbid diseases			
Chronic lung disease (n = 6,557)	20 (30.8)	2,662 (41.0)	0.12
Chronic heart disease (n = 5,989)	11 (17.7)	1,700 (28.7)	0.08
Recent major bleeding	70 (32.0)	362 (1.9)	<0.001
Antiplatelet therapy (n = 18,656)	32 (15.4)	2,928 (15.9)	0.95
NSAIDs (n = 18,638)	7 (3.4)	945 (5.1)	0.33
Clinical symptoms and signs at presentation			
Syncope	48 (21.9)	2,919 (15.0)	<0.01
Chest pain	102 (46.6)	9,211 (47.4)	0.85
Dyspnea	170 (77.6)	15,706 (80.9)	0.26
Heart rate ≥110 beats/min	48 (21.9)	4,022 (20.7)	0.72
Arterial oxyhemoglobin saturation <90% (n = 13,977)	55 (37.2)	4,140 (29.9)	0.07
SBP <100 mm Hg	30 (13.7)	1,488 (7.7)	<0.01
Laboratory findings			
Abnormal creatinine levels (>2 mg/dl)	39 (17.8)	3,442 (17.7)	0.97
Thrombocytopenia (<100 × 10 ⁹ /l)	15 (6.8)	409 (2.1)	<0.001
Hemoglobin, g/dl	12.0 ± 2.2	13.0 ± 2.0	<0.001

Values are mean ± SD or n (%).
Abbreviations as in Table 1.

bleeding), signs of clinical severity (tachycardia and hypotension), and laboratory abnormalities (renal failure, anemia, and thrombocytopenia) compared with those who did not receive a filter.

Overall, 1,823 (4.5%) of 40,142 patients died (all-cause mortality) through 30 days after the diagnosis of VTE. Three percent of the patients with DVT (602 of 20,503 patients) died during the 1-month follow-up period,

	Before Matching			After Matching		
	No Filter (n = 39,771)	Filter (n = 371)	Standardized Difference (%)	No Filter (n = 344)	Filter (n = 344)	Standardized Difference (%)
Demographic						
Age, yrs	65.7 ± 17.5	68.9 ± 14.5	19.5	69.8 ± 15.3	69.1 ± 14.2	4.8
Comorbidities						
Cancer	21.2	38.0	37.4	34.6	36.6	4.2
Immobilization	24.3	46.4	47.5	45.3	45.6	0.6
Recent or active bleeding	1.6	35.3	96.5	33.7	33.4	0.6
Physical examination						
Heart rate, beats/min	87 ± 19	91 ± 19	21.5	91 ± 20	95 ± 19	1.0
SBP, mm Hg	131 ± 23	127 ± 24	16.8	128 ± 24	127 ± 25	1.4
Laboratory measures						
Abnormal creatinine levels (>2 mg/dl)	15.1	21.0	15.4	21.2	20.6	1.5
Thrombocytopenia (<100 × 10 ⁹ /l)	2.3	7.8	25.3	4.9	6.7	7.7
Anemia*	19.1	44.7	57.1	46.8	43.9	5.8

Values are mean ± SD or %. *Defined as hemoglobin <13 g/dl in men and <12 g/dl in women.
Abbreviations as in Table 1.

Table 4 Patient Characteristics According to Initial Presentation, Before and After Matching

Deep Vein Thrombosis	Before Matching			After Matching		
	No Filter (n = 20,351)	Filter (n = 152)	Standardized Difference (%)	No Filter (n = 134)	Filter (n = 134)	Standardized Difference (%)
Demographic						
Age, yrs	63.7 ± 17.9	69.3 ± 14.8	34.2	71.9 ± 14.8	69.7 ± 14.3	15.7
Comorbidities						
Cancer	21.0	39.5	41.1	29.9	36.6	14.3
Immobilization	24.4	57.2	70.8	60.4	56.7	7.5
Recent or active bleeding	1.5	44.7	119.4	41.0	41.8	1.6
Physical examination						
Heart rate, beats/min	81 ± 15	85 ± 17	23.4	88 ± 17	85 ± 17	19.3
SBP, mm Hg	133 ± 21	130 ± 22	12.4	128 ± 21	130 ± 22	7.3
Laboratory measures						
Abnormal creatinine levels (>2 mg/dl)	12.6	25.7	33.8	31.3	26.1	11.5
Thrombocytopenia (<100 × 10 ⁹ /l)	2.5	9.2	28.8	4.5	8.2	15.2
Anemia*	20.2	56.6	80.7	54.5	56.0	3.0
Pulmonary Embolism						
Demographic						
Age, yrs	67.9 ± 16.7	68.5 ± 14.3	4.3	69.2 ± 14.8	68.8 ± 14.2	2.7
Comorbidities						
Cancer	21.0	37.0	35.8	36.2	36.7	1.0
Immobilization	24.1	38.8	81.4	40.0	38.6	2.9
Recent or active bleeding	1.7	28.8	32.1	28.8	28.8	0
Physical examination						
Heart rate, beats/min	93 ± 20	95 ± 19	10.8	97 ± 21	95 ± 19	8.0
SBP, mm Hg	130 ± 25	125 ± 26	16.9	125 ± 27	126 ± 26	8.0
Laboratory measures, %						
Abnormal creatinine levels (>2 mg/dl)	17.7	17.8	0.3	15.7	17.1	3.8
Thrombocytopenia (<100 × 10 ⁹ /l)	2.1	6.8	22.9	4.8	5.7	4.0
Anemia*	18.0	36.5	42.5	36.2	36.2	0

Values are mean ± SD or %. *Defined as hemoglobin <13 g/dl in men and <12 g/dl in women. SBP = systolic blood pressure.

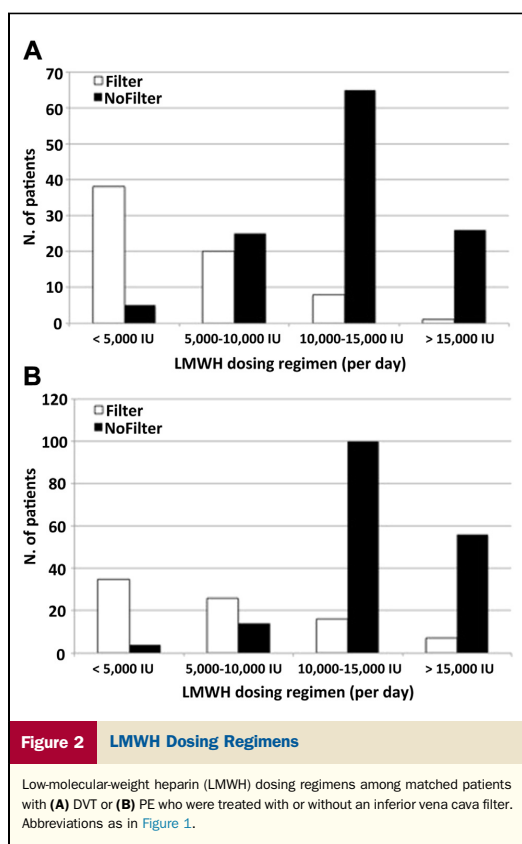
compared with 6.2% of the patients with PE (1,221 of 19,639 patients). Of the patients who received an IVC filter, 7.3% (27 of 371 patients) died during the 30-day follow-up period. Of those who did not receive a filter, 4.5% (1,796 of 39,771 patients) died (absolute difference [AD]: 2.8% [95% confidence interval (CI) of the AD: 0.5% to 5.9%]; p = 0.02) during follow-up. Of the DVT patients (without symptomatic PE) who received an IVC filter, 5.9% died during the follow-up period, compared with 2.9% of those who did not receive a filter (AD: 3.0% [95% CI of the AD: 0.2% to 8.0%]; p = 0.05) during follow-up. Of the PE patients, with or without DVT, who received an IVC filter, 8.2% died, whereas 6% of those who did not receive a filter died (AD: 2.0% [95% CI of the AD: 0% to 6.4%]; p = 0.28) during follow-up.

Matched cohort. The matching of patients presenting with any acute VTE yielded 344 patients treated with filters and 344 patients treated without filters. This model showed good to excellent discrimination, with an AUC of 0.80. The standardized differences of <10% for all matched variables supported the assumption of balance between treatment groups in observed confounders (Table 3). We successfully

matched 134 patients with acute symptomatic DVT who received a filter with 134 patients who did not on the basis of propensity score (AUC: 0.87). The matching process eliminated some significant differences that existed between groups regarding pre-existing medical conditions or relevant clinical, physiological, and laboratory parameters (Table 4). Propensity analyses of the subgroup of patients with PE used 210 matched pairs (210 patients from each group) (AUC: 0.74). The matched sample showed good balance for each variable.

Among those patients with DVT who did not have a filter, 128 received anticoagulant therapy and 6 did not. Of the 128 anticoagulated patients with DVT, 121 patients (95%) received therapy with LMWH, 4 (3%) received UFH, and 3 (2%) received fondaparinux. Among those patients with DVT who had a filter inserted, 80 received anticoagulants and 54 were not anticoagulated. A total of 67 patients (84%) received therapy with LMWH, 12 (15%) received UFH, and 1 (1%) received fondaparinux. Figure 2 shows LMWH dosing regimens among matched patients who were treated with or without filters.

Among those patients with PE who did not have a filter, 200 received anticoagulant therapy and 10 were not



anticoagulated. Of the 200 anticoagulated patients with PE, 174 patients (87%) received therapy with LMWH, 23 (12%) received UFH, and 3 (1%) received fondaparinux. Among those patients with PE who had a filter inserted, 118 received anticoagulants and 92 were not anticoagulated. A total of 84 patients (71%) received therapy with LMWH, 31 (26%) received UFH, and 3 (3%) received fondaparinux. Figure 2 shows the LMWH dosing regimens among matched patients who were treated with or without filters.

Filter insertion was associated with a nonstatistically significant lower mortality rate than nonfilter treatment in the matched cohort of patients with any VTE (6.6% vs. 10.2%; risk difference: -3.6% [95% CI: -7.7% to 0.7%]; $p = 0.12$). A similar reduction in 30-day all-cause mortality was evident for both subtypes of VTE (DVT and PE) (Table 5). Analysis of propensity score-matched pairs ($n = 344$ pairs) showed a statistically significant decreased risk of PE-related mortality for filter insertion compared with no insertion (1.7% vs. 4.9%; risk difference: -3.2% [95% CI: -6.2% to -0.5%]; $p = 0.03$).

After propensity score matching, there was no significant difference in the rate of major bleeding at 30 days between

patients receiving filters and those not receiving filters (3.8% vs. 5.2%; risk difference: -1.4% [95% CI: -1.7% to 4.5%]; $p = 0.35$) (Table 5). This difference was also nonstatistically significant in the matched cohort of patients who initially manifested PE (3.8% vs. 6.7%; risk difference: -2.9% [95% CI: -1.4% to 7.2%]; $p = 0.18$). In the subgroup of patients with DVT, the number of events did not allow for comparisons.

The rates of recurrent VTE at 30 days in the matched cohort of patients with any VTE were significantly higher among patients receiving filters than among those not receiving filters (6.1% vs. 0.6%; risk difference: 5.5% [95% CI: 2.8% to 8.2%]; $p < 0.001$). Of the 21 recurrent events that occurred in patients who received a filter, 15 (71%) were DVT and 6 (29%) were PEs. Two patients who did not receive a filter experienced a PE recurrence during follow-up. In the matched cohort of patients with PE, the recurrent VTE rate was significantly higher in those patients who received an IVC filter versus those who did not (8.1% vs. 1.0%; risk difference: 7.1% [95% CI: 3.2% to 11.0%]; $p < 0.001$). In the subgroup of matched patients with DVT, the number of events did not allow for comparisons.

Sensitivity analyses. When we evaluated filters inserted during the first 7 days after the diagnosis of VTE, results mimicked the findings of the primary analysis: mortality rates in the group receiving filters tended to be lower than those in the group not receiving filters, whereas VTE recurrences were significantly higher. Similarly, we found consistent results when we evaluated various caliper widths (0.1 and 0.2 SD).

Discussion

Uncertainty surrounding the efficacy of IVC filters exists. The results of our study show that, in patients with significant bleeding risk, filter insertion was associated with a lower risk of 30-day PE-related mortality compared with anticoagulant therapy, whereas it was associated with a higher risk of recurrent VTE. IVC filter therapy had a similar effect on each of the study endpoints in the subgroups of patients who presented solely with DVT or with PE (with or without DVT). However, study design limitations do not imply a causal relationship between filter insertion and outcome.

Despite the relatively frequent use of IVC filters, few prospective, randomized controlled trials have assessed their efficacy and safety in patients with acute symptomatic VTE (19). Decousus et al. (6) evaluated the efficacy of permanent vena cava filters in the PREPIC study, in which 400 patients with proximal DVT were randomly selected to receive a permanent vena cava filter (6). The study also randomized patients to receive 1 of 2 classes of anticoagulants. The study did not detect a difference in the death rate at any time during follow-up when comparing those with and without vena filters. Permanent filters reduced the risk of PE but increased the risk of DVT (5). Although this study provided helpful information, it did not address the value of IVC

Table 5 Adjusted Clinical Outcomes					
	30-Day Outcome	Filter	No Filter	OR (95% CI)	p Value
Any VTE					
	Death	23/344 (6.6)	35/344 (10.2)	0.63 (0.36–1.12)	0.12
	PE-related death	6/344 (1.7)	17/344 (4.9)	0.35 (0.15–0.43)	0.03
	Major bleeding	13/344 (3.8)	18/344 (5.2)	0.71 (0.35–1.46)	0.35
	Recurrent VTE	21/344 (6.1)	2/344 (0.6)	11.12 (2.56–48.19)	<0.001
Any DVT*					
	Death	8/134 (6.0)	15/134 (11.2)	0.53 (0.20–1.44)	0.21
	Major bleeding	5/134 (3.7)	5/134 (3.7)	NC†	
	Recurrent VTE	4/134 (3.0)	2/134 (1.5)	NC†	
Any PE					
	Death	15/210 (7.1)	24/210 (11.4)	0.60 (0.19–1.21)	0.15
	Major bleeding	8/210 (3.8)	14/210 (6.7)	0.55 (0.23–1.32)	0.18
	Recurrent VTE	17/210 (8.1)	2/210 (1.0)	9.16 (2.24–32.48)	<0.001

Values are n/N (%). *Adjusted for variables not achieving 10% SD after matching. Final model included the following covariates: age, cancer, heart rate, creatinine levels, and thrombocytopenia. †Not calculated (NC) because the number of events precluded adjustment.

CI = confidence interval; DVT = deep vein thrombosis; OR = odds ratio; PE = pulmonary embolism; other abbreviations as in Table 1.

filters versus anticoagulant therapy in those situations in which filters are commonly advocated (i.e., absolute contraindication to anticoagulation).

Many studies have demonstrated the relative efficacy and safety of standard anticoagulant therapy in hemodynamically-stable patients with PE. For patients with VTE and known significant bleeding risk, this study suggested that use of an IVC filter, compared with anticoagulant treatment, was associated with fewer deaths attributable to PE. Patients treated with an IVC filter did not receive anticoagulation therapy or received lower doses of anticoagulants than those not treated with a filter. Thus, filter insertion may have prevented some fatal PE recurrences. However, the IVC filter group had a higher rate of recurrent symptomatic VTE compared with the nonfilter group. Lack of anticoagulant treatment or thrombosis at the filter site may have caused the higher recurrent DVT rate. Contrary to what might have been expected, IVC filters increased the rate of symptomatic PE recurrence. Because patients treated with an IVC filter had a lower PE-related mortality than those not treated with a filter, we speculate that filters did not allow large PE to recur.

The risk of bleeding and other variables in an individual patient should lead to tailoring of the intensity and type of treatment of symptomatic VTE (20). In this study, clinicians withheld or used lower doses of anticoagulants in patients treated with an IVC filter, and this approach had a non-statistically significant lower 30-day major bleeding rate compared with standard anticoagulation. These findings occurred even though the filter-treated subgroup had more risk factors for bleeding than the anticoagulated cohort. Predicting which patients will have major bleeding during anticoagulant therapy after VTE remains difficult. Researchers have developed decision tools to better define the risk of anticoagulant-associated bleeding (21–23). To determine whether such models can help clinicians decide

which treatment options to choose will require further prospective studies in various at-risk groups.

Using data from the Nationwide Inpatient Sample, Stein *et al.* (4) reported decreased case fatality rates with vena cava filters in patients in unstable condition, regardless of whether they received thrombolytic therapy, and in stable patients who received thrombolytic therapy. However, to the best of our knowledge, no other population-based study has reported on the effectiveness of IVC filter use as an acute management strategy for patients with acute VTE and known significant bleeding risk. According to a scientific statement from the American Heart Association (24), adult patients with any confirmed acute PE (or proximal DVT) with contraindications to anticoagulation or with active bleeding complications should receive an IVC filter. Results of the present investigation support this recommendation. An ongoing multicenter randomized trial (PREPIC II [Prevention of Recurrent Pulmonary Embolism by Vena Cava Interruption [PREPIC2]]; NCT00457158) aims to determine the efficacy and safety of insertion of an IVC filter in the prevention of PE recurrence (25).

Study limitations. Selection bias could have skewed the study sample. However, the broad range of patients with acute symptomatic VTE from multiple medical centers, countries, and treatment settings enrolled in the RIETE registry decreased the likelihood of the inclusion of a skewed population in this study. The population-based sample we used described the effects of filters in “real-world” clinical care and enhanced the generalizability of the findings. Confounding may have affected the results of this observational study. We used propensity score matching to make the patient groups comparable according to the measured confounders (i.e., baseline risk of bleeding), and we successfully eliminated the observed differences. However, residual confounding may still have occurred. The similar results from many of the sensitivity and secondary analyses provided evidence of the

robustness of the findings and further strengthened the soundness of the conclusions. Despite the large number of patients assessed for this study from the RIETE registry, the relatively small sample size of the propensity-matched cohorts lowered the statistical power of the study and therefore increased the chance that the study would not detect a statistically significant difference in outcomes between the treatment groups (i.e., type II error). Finally, concomitant anticoagulation might have accounted for some of the differences between the groups' outcomes. However, because clinicians typically use lower doses of anticoagulants in patients with a high risk of bleeding, the study findings suggest that the design might have caused a slight bias against filter insertion.

Conclusions

In patients with acute symptomatic VTE and known significant bleeding risk, IVC filter therapy may reduce the risk of PE-related mortality compared with anticoagulant therapy. However, lack of anticoagulation or thrombosis associated with IVC filters could increase the risk of recurrent VTE. Randomized controlled trials of retrievable filters might help to identify subgroups of patients at high risk of death who might have a favorable risk to benefit ratio for treatment with filter insertion.

Acknowledgment

The authors thank the Registry Coordinating Center, S & H Medical Science Service, for their quality control, logistic, and administrative support.

Reprint requests and correspondence: Dr. David Jiménez, Respiratory Department and Medicine Department, Ramón y Cajal Hospital, IRYCIS and Alcalá de Henares University, 28034 Madrid, Spain. E-mail: djc_69_98@yahoo.com.

REFERENCES

- White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107:14-8.
- Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012;141:e419S-94S.
- White RH, Zhou H, Kim J, Romano PS. A population-based study of the effectiveness of inferior vena cava filter use among patients with venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 2000;160:2033-41.
- Stein PD, Matta F, Keyes DC, Willyerd GL. Impact of vena cava filters on in-hospital case fatality rate from pulmonary embolism. *Am J Med* 2012;125:478-84.
- Decousus H, Leizorovicz A, Parent F, et al. A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. *Prévention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave Study Group. N Engl J Med* 1998; 353:1386-9.
- PREPIC Study Group. Eight-year follow-up of patients with permanent vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism: the PREPIC (Prévention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) randomized study. *Circulation* 2005;112:416-22.
- Monreal M, Kakkar AK, Caprini JA, et al. RIETE Investigators. The outcome after treatment of venous thromboembolism is different in surgical and acutely ill medical patients. Findings from the RIETE registry. *J Thromb Haemost* 2004;2:1892-8.
- Laporte S, Mismetti P, Décousus H, et al. RIETE Investigators. Clinical predictors for fatal pulmonary embolism in 15,520 patients with venous thromboembolism: findings from the RIETE registry. *Circulation* 2008;117:1711-6.
- PIOPED Investigators. Value of ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism: results of the prospective investigation of the pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *JAMA* 1990;263:2753-9.
- Remy-Jardin M, Remy J, Wattinne L, Giraud F. Central pulmonary thromboembolism: diagnosis with spiral volumetric CT with the single-breath-hold-technique-comparison with pulmonary angiography. *Radiology* 1992;185:381-7.
- Kearon C, Ginsberg JS, Hirsh J. The role of venous ultrasonography in the diagnosis of suspected deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998;129:1044-9.
- Prandoni P, Cogo A, Bernardi E, et al. A simple approach for detection of recurrent proximal vein thrombosis. *Circulation* 1993;88:1730-5.
- Riera-Mestre, Jiménez D, Muriel A, et al. RIETE Investigators. Thrombolytic therapy and outcome of patients with an acute symptomatic pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2012;10:751-9.
- D'Agostino RB Jr. Propensity score methods for bias reduction in the comparison of a treatment to a non-randomized control group. *Stat Med* 1998;17:2265-81.
- World Health Organization. *Nutritional Anaemias: Report of a WHO Scientific Group*. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1968.
- Austin PC. Some methods of propensity-score matching had superior performance to others: results of an empirical investigation and Monte Carlo simulations. *Biometric J* 2009;1:171-84.
- Austin PC. Propensity-score matching in the cardiovascular surgery literature from 2004 to 2006: a systematic review and suggestions for improvement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;134:1128-35.
- Austin PC, Mamdani MM. A comparison of propensity score methods: a case-study estimating the effectiveness of post-AMI statin use. *Statist Med* 2006;25:2084-106.
- Girard P, Stern JB, Parent F. Medical literature and vena cava filters. So far so weak. *Chest* 2002;122:963-7.
- Nieto JA, Tuesta AD, Marchena PJ, et al., for the RIETE Investigators. Clinical outcome of patients with venous thromboembolism and recent major bleeding: findings of a prospective registry (RIETE). *J Thromb Haemost* 2005;3:703-9.
- Beyth RJ, Quinn LM, Landefeld CS. Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. *Am J Med* 1998;105:91-9.
- Kuijjer PM, Hutten BA, Prins MH, Buller HR. Prediction of the risk of bleeding during anticoagulant treatment for venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 1999;159:457-60.
- Ruiz-Gimenez N, Suarez C, Gonzalez R, et al., RIETE Investigators. Predictive variables for major bleeding events in patients presenting with documented acute venous thromboembolism: findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost* 2008;100:26-31.
- Jaff MR, McMurtry MS, Archer SL, et al., American Heart Association Council on Cardiopulmonary, Critical Care, Perioperative and Resuscitation; American Heart Association Council on Peripheral Vascular Disease; American Heart Association Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2011;123:1788-830.
- Mismetti P. Randomized trial assessing the efficacy of the partial interruption of the inferior vena cava by an optional vena caval filter in the prevention of the recurrence of pulmonary embolism. PREPIC 2 trial: prevention of embolic recurrences by caval interruption (prospective, multicentric, randomised, open trial). *Rev Pneumol Clin* 2008;64:328-31.

Key Words: deep vein thrombosis ■ prognosis ■ pulmonary embolism ■ survival ■ vena cava filter ■ venous thromboembolism.

APPENDIX

For a list of the RIETE registry coordinators and members, please see the online version of this article.

Immortal Time Bias and the Use of IVC Filters



We commend the RIETE (Computerized Registry of Patients with Venous Thromboembolism) group for attempting to analyze the benefits of use of an inferior vena cava (IVC) filter after acute pulmonary embolism (PE) using their large prospectively collected registry (1). Their propensity-matched analysis showed a lower risk-adjusted PE-related mortality rate in patients who received an IVC filter compared those who did not. However, we wish to point out a significant source of bias in this observational study that cannot be adjusted for with the use of propensity matching.

The bias we refer to is termed “immortal time bias” (2). This bias is frequently encountered when analyzing the effectiveness of an intervention, such as use of an IVC filter, when using observational data. The placement of a filter also depends on meeting some clinical criteria, having a physician available to place the filter, and the patient’s clinical condition. In more critically ill patients, insertion of a filter may not be possible and death may occur before placement of the filter. In analyzing the data, if simply comparing the outcomes of patients with an IVC filter versus those without, the results are biased. All patients who received a filter were alive at the time of the procedure (hence, they were “immortal” up to the time the filter was placed), whereas the patients who did not receive a filter included those who may have died before a filter could be placed. This distinction between the 2 groups is important; upwards of 30% of PE-related mortality occurs within the first 24 h of hospitalization (3). In the study by Muriel et al. (1), in the patients who received an IVC filter, the authors started the clock on the primary outcome of 30-day mortality on the day the filter was placed; however, in the patients who did not receive a filter, it was considered to be when anticoagulation was started. A better way of analyzing these data would be to use the admission date or the date of diagnosis of PE as the anchor time and model death due to PE by using a Cox proportional hazard model, entering use of an IVC filter as a time-dependent covariate. The hazard associated with use of a filter is compared with the hazard of not using a filter in patients who are alive on the same day. Using this methodology, all patients who were not treated with a filter but who died early after diagnosis of PE are excluded from calculation of the relative hazard associated with use of a filter. Alternatively, patients could be matched on both propensity score and being

alive on the day of placement of the filter, thereby excluding those who died before the intervention could be completed. We suggest that the authors use one of these suggested methodologies to determine if the hazard ratio for PE-related mortality is similar or significantly different between those with and without a filter.

The authors raise several interesting points, but we ultimately agree with the conclusion of Dr. Morris in the accompanying editorial (4). The only way to truly settle the controversial issue of whether filters are beneficial in patients who cannot be anticoagulated is by conducting a well-designed clinical trial. However, performing such a trial will be difficult. Informed consent will have to be obtained quickly, followed by rapid randomization and expeditious insertion of the IVC filter. Until that time, clinicians must try to make inferences from observational studies that have unmeasured confounders as well as immortal time bias. We believe the results of such analyses should not have any major impact on venous thromboembolism guidelines or clinical practice.

*Timothy M. Fernandes, MD, MPH
Richard H. White, MD

*Division of Pulmonary, Critical Care and Sleep Medicine
University of California, San Diego
9500 Gilman Drive, Mail Code #0643
La Jolla, California 92093-0643
E-mail: tfernandes@ucsd.edu
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2014.04.075>

REFERENCES

1. Muriel A, Jiménez D, Aujesky D, et al. Survival effects of inferior vena cava filter in patients with acute symptomatic venous thromboembolism and a significant bleeding risk. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:1675-83.
2. Linda EL, James AH, Abbas K, Samy S. Problem of immortal time bias in cohort studies: example using statins for preventing progression of diabetes. *BMJ* 2010;340:b5087.
3. Casazza F, Becattini C, Bongarzone A, et al. Clinical features and short term outcomes of patients with acute pulmonary embolism. The Italian Pulmonary Embolism Registry (IPER). *Thromb Res* 2012;130:847-52.
4. Morris TA. Do inferior vena cava filters prevent death from pulmonary embolism? *J Am Coll Cardiol* 2014;63:1684.

REPLY: Immortal Time Bias and the Use of IVC Filters



We thank Drs. Fernandes and White for their thoughtful comments about our registry-based retrospective cohort study of patients with acute venous thromboembolism (1). We agree that the start time of follow-up and treatment status in the design and analysis of our study (1) might have introduced

immortal time bias (2) and subsequently affected the results of the study. To address this concern, as suggested in their letter to the editor, we reanalyzed the data after matching for propensity score and being alive on the day of filter placement. We identified 8 patients (8 of 344 [2.3%]; 95% confidence interval [CI]: 0.7% to 3.9%) in the control group who died before insertion of the filter, and we removed the matched pairs from the reanalysis. The propensity-based matching of patients yielded 336 patients with an inferior vena cava filter and 336 patients without a filter. We did not detect a difference in mortality between patients who received a filter and those who did not (6.8% vs. 8.9%; risk difference: -2.1% [95% CI: -6.3% to 2.0%]; $p = 0.32$), although the clinically relevant trend favored treatment with a filter. Analysis of propensity score-matched pairs showed a statistically significant lower risk of pulmonary embolism-related mortality for patients with a filter compared with those without a filter (0.9% vs. 3.3%; risk difference: -2.4% [95% CI: -4.9% to -0.2%]; $p = 0.04$). Thus, after addressing the concerns outlined in the letter to the editor, we have results and conclusions similar to those described in the study report (1).

A randomized trial is a powerful tool because it enables clinical researchers to evaluate the efficacy of therapies without worrying about unmeasured confounders and some types of bias such as immortal time bias. Although we agree that a randomized controlled trial would provide the strongest evidence regarding the efficacy and safety of inferior vena cava filters in patients with an acute venous thromboembolism and a contraindication to anticoagulation, the ethical issues associated with using a no-treatment control group would likely prevent the performance of such a trial. If it is not feasible to conduct a well-designed randomized trial, investigators may use observational studies to examine and infer treatment effects. Although retrospective observational studies may have various types of bias, propensity scores may reduce the impact of any imbalance in pre-treatment patient characteristics and may address concerns about confounding. Studies have found fairly good agreement between treatment effects in propensity score-based observational cardiovascular studies compared with those in randomized trials (3).

In conclusion, despite its inherent limitations, our study shows provocative results regarding the potential survival benefit associated with use of inferior vena cava filters in patients with acute venous thromboembolism and absolute or relative contraindications to anticoagulant therapy. We

encourage further assessment of the validity of these findings.

*David Jiménez, MD, PhD
Alfonso Muriel, MSc
Manuel Monreal, MD, PhD
Roger D. Yusen, MD

*Respiratory Department and Medicine Department
Ramon y Cajal Hospital, IRYCIS and
Alcala Henares University
Colmenar Road, Km 9,100
Madrid 28034
Spain
E-mail: djc_69_98@yahoo.com
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2014.05.046>

REFERENCES

1. Muriel A, Jiménez D, Aujesky D, et al. Survival effects of inferior vena cava filter in patients with acute symptomatic venous thromboembolism and a significant bleeding risk. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:1675-83.
2. Linda EL, James AH, Abbas K, Samy S. Problem of immortal time bias in cohort studies: example using statins for preventing progression of diabetes. *BMJ* 2010;340:b5087.
3. Dahabreh IJ, Sheldrick RC, Paulus JK, et al. Do observational studies using propensity score methods agree with randomized trials? A systematic comparison of studies on acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2012;33:1893-901.

The Murky World of Effective Dose for Cardiovascular CT



We read with interest the excellent report by Einstein et al. (1) and the accompanying pragmatic editorial (2). We support the laudable aim of involving patients in the discussion of radiation exposure as part of the clinical decision process, but we wish to highlight a couple of areas for cardiovascular computed tomography (CT) specifically that require expert consensus to ensure this process is robust.

Dose calculation in cardiovascular CT is a complex field of medical physics, and the lack of clarity on even the fundamentals clearly needs to be addressed. First, the determination of an effective dose for procedures such as cardiovascular CT remains controversial, while the lack of cardiovascular CT dose reference levels and current benchmarking of institutional practice against these makes generalization of dose potentially meaningless.

Several different conversion factors are currently used in published reports when converting dose-length product into an effective radiation dose (in mSv) delivered to a patient. Aside from the fact that these conversion factors were not designed to be

RESULTADOS BLOQUE 3: ARTÍCULO 5

Resumen del artículo 5

Antecedentes: Hay pocos datos disponibles acerca del papel de la sedación y la analgesia en pacientes con ventilación mecánica no invasiva. El objetivo de este estudio es estimar el efecto de la analgesia y/o sedación en el fracaso de la ventilación mecánica no invasiva (VNI), en pacientes con fallo respiratorio agudo, admitidos en unidades de cuidados intensivos.

Diseño: Análisis de un estudio prospectivo, observacional, multicéntrico e internacional, con ventilación mecánica en pacientes que reciben al menos 2 horas de VNI como primera línea de tratamiento. El estudio fue realizado en 322 unidades de cuidados intensivos de 30 países. Ante la existencia de confusores tiempo dependientes, un modelo marginal estructural (MME) fue utilizado para estimar el efecto de la sedación y/o la analgesia en el fracaso de la VNI. El fracaso de la VNI se definió como la necesidad de ventilación mecánica invasiva. Para establecer el efecto causal de estos tratamientos en la mortalidad durante la estancia en la UCI, fue realizado un modelo de regresión logística binaria ajustado por medidas repetidas.

Resultados: Un total de 842 pacientes con fracaso respiratorio agudo que recibieron VNI como primera línea de tratamiento durante al menos 2 horas fueron incluidos en estos análisis. De estos, 165 (19,6%) recibieron analgesia y/o sedación durante la VNI, 28 pacientes recibieron sedación y analgesia de forma simultánea. Los resultados obtenidos mediante el modelo marginal estructural muestran que el uso de analgésicos (odds ratio 1,8; IC 95% 0,6; 5,4) o de sedación (odds ratio 2,8; IC 95% 0,85; 9,4) no se asoció estadísticamente con el fracaso de la VNI, el uso simultáneo de estos dos fármacos se asoció con el fracaso de la VNI de forma estadísticamente significativa (odds ratio 5.7; IC 95% 1,8; 18,4). El uso simultáneo de analgesia y sedación también se asoció de forma estadísticamente significativa con la mortalidad durante la estancia en la UCI (OR 5,7 IC 95% 1,9; 9,6).

Conclusiones: Alrededor del 20% de los pacientes con VNI reciben sedación y/o analgesia, la utilización de estos fármacos no se asocia ni con más fracaso de VNI ni con más muerte durante la estancia en la UCI, salvo cuando son administradas de forma simultánea.

Thorax

Sedation or analgesia does not improve the outcome of non-invasive positive pressure ventilation

Journal:	<i>Thorax</i>
Manuscript ID:	thoraxjnl-2014-206591
Article Type:	Original Article
Date Submitted by the Author:	17-Nov-2014
Complete List of Authors:	<p>Muriel, Alfonso Penuelas, Oscar; Hospital Infanta Cristina, Critical Care Frutos Vivar, Fernando; Hospital Universitario de Getafe, Intensive Care Unit Arroliga, Alejandro Abraira, Victor Nin, Nicholas Davies, Andrew Amin, Pravin Du, Bin Raymondos, Konstantinos Thille, Arnaud; University Hospital of Poitiers, Critical Care Brochard, Laurent Rios, Fernando Violi, Damian Maggiore, Salvatore; Università Cattolica de Sacro Cuore - Policlinico A. Gemelli, Anesthesia & Intensive Care Medicine Soares, Marco Antonio Gonzalez, Marco Abroug, Fekri; CHU F. Bourguiba, Critical Care Bülow, Hans-Henrik Hurtado, Javier Kuiper, Michael Moreno, Rui Zeggwagh, Ali Villagomez, Asisclo Jibaja, Manuel Soto, Luis D'Empaire, Gabriel Matamis, Dimitros Koh, Younsuck Anzueto, Antonio Ferguson, Niall; University of Toronto Health Network and Mount Sinai Hospitals, Critical Care Esteban, Andres; Hospital Universitario Getafe, Critical Care</p>
Keywords:	Assisted Ventilation, Clinical Epidemiology

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60



SCHOLARONE™
Manuscripts

Confidential: For Review Only

Sedation or analgesia does not improve the outcome of non-invasive positive pressure ventilation

Alfonso Muriel, MSc; Oscar Peñuelas, MD; Fernando Frutos-Vivar, MD; Alejandro C. Arroliga, MD; Victor Abaira, PhD; Arnaud W. Thille, MD; Laurent Brochard, MD, PhD; Nicolás Nin, MD; Andrew R. Davies, MD; Pravin Amin, MD; Bin Du, MD; Konstantinos Raymondos, MD;; Fernando Rios, MD; Damian A. Violi, MD; Salvatore M. Maggiore, MD; PhD; Marco Antonio Soares, MD; Marco González, MD; Fekri Abroug, MD, PhD; Hans-Henrik Bülow, MD; Javier Hurtado, MD; Michael A. Kuiper, MD; Rui P. Moreno, MD, PhD; Amine Ali Zeggwagh, MD; Asisclo J. Villagómez, MD; Manuel Jibaja, MD; Luis Soto, MD; Gabriel D'Empaire, MD; Dimitrios Matamis, MD; Younsuck Koh, MD; Antonio Anzueto, MD; Niall D. Ferguson, MD, MSc; Andrés Esteban, MD, PhD.

From:

Unidad de Bioestadística Clínica Hospital Ramón y Cajal, Instituto Ramón y Cajal de Investigaciones Sanitarias (IRYCIS) & Centro de Investigación en Red de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Spain (A.M., V.A.); Hospital Infanta Cristina, Parla, Spain & Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Spain (O.P.); Hospital Universitario de Getafe & Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Spain (F.F.-V, A.E.); Scott & White Texas A&M Health Science Center College of Medicine, Texas (A.C.A); University Hospital of Poitiers, Poitiers, France (A.W.T); Keenan Research Centre, St Michael's Hospital, Toronto, and the Interdepartmental Division of Critical Care Medicine, University of Toronto, Toronto, Canada (L.B.); Hospital Español de Montevideo, Uruguay & Centro Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), (N.N.); Monash University, Melbourne, Australia (A.R.D.); Bombay Hospital Institute of Medical Sciences, Mumbai, India (P.A.); Peking Union Medical College Hospital, Beijing, Popular Republic of China (B.D.); Medizinische Hochschule Hannover, Germany (K.R.); Hospital Nacional Alejandro Posadas, Buenos Aires, Argentina (F.R); Hospital HIGA Guemes, Haedo, Argentina (D.A.V.); Policlinico "Agostino Gemelli", Università Cattolica Del Sacro Cuore, Roma, Italy (S.M.M); Hospital Universitário São José, Belo Horizonte, Brazil (M.A.S.); Clínica Medellín & Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia (M.G.); Hospital Fattouma Bourguina, Monastir, Tunisia (F.A.); Holbaek Hospital, Region Zealand University of Copenhagen, Denmark (H.H.B); Hospital de Clínicas de Montevideo, Uruguay (J.H.); Medical Center Leeuwarden (MCL), Leeuwarden, The Netherlands (M.K.); Hospital de São José, Centro Hospitalar de Lisboa Central, Lisbon, Portugal (R.M.); Hôpital Ibn Sina, Rabat, Morocco (A.A.Z); Hospital Regional 1° de Octubre, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE), México DF, México (A.J.V.); Hospital Eugenio Espejo, Quito, Ecuador (M.J.); Instituto Nacional del Tórax de Santiago, Chile (L.S.); Hospital de Clínicas de Caracas, Venezuela (G.D'E.); Papageorgiou Hospital, Thessaloniki, Greece (D.M.); Asan Medical Center, University of Ulsan, Seoul, Republic of Korea (Y.K.); South Texas Veterans Health Care System and University of Texas Health Science Center, San Antonio, Texas (A.A.) Interdepartmental Division of Critical Care Medicine, and Departments of Medicine & Physiology, University of Toronto, (N.D.F.)

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Correspondence and requests for reprints should be addressed to: Fernando Frutos-Vivar Intensive Care Unit, Hospital Universitario de Getafe, Carretera de Toledo, km 12.5, 28905, Getafe, Spain. E-mail: ffrutos@ucigetafe.com

Funding: Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Centro de Investigación Biomédica en Red en Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). Instituto de Salud Carlos III. Madrid, Spain. Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS), Madrid, Spain.

Competing interests: None.

Ethics approval: This study was conducted with the approval of the study protocol by local Institutional Review Boards of all the participating centres with a waiver for consent.

Contributorship statement:

Study concept and design: Alejandro C. Arroliga, Fernando Frutos-Vivar, Alfonso Muriel, Oscar Peñuelas; *Coordination of data acquisition:* Nicolás Nin, Andrew R. Davies, Pravin Amin, Bin Du, Konstantinos Raymondos, Arnaud W. Thille, Laurent Brochard, Fernando Rios, Damian A. Violi, Salvatore M. Maggiore, Marco Antonio Soares, Marco González, Fekri Abroug, Hans-Henrik Bülow, Javier Hurtado, Michael A. Kuiper, Rui P. Moreno, Amine Ali Zeggwagh, Asisclo J. Villagómez, Manuel Jibaja, Luis Soto, Gabriel D'Empaire, Dimitrios Matamis, Younsuck Koh, Antonio Anzueto, Niall D. Ferguson; *Statistical analysis:* Alfonso Muriel, Victor Abaira; *Drafting of manuscript:* Alfonso Muriel, Oscar Peñuelas, Fernando Frutos-Vivar; *Critical revision of manuscript:* Alejandro Arroliga, Victor Abaira, Nicolás Nin, Andrew R. Davies, Pravin Amin, Bin Du, Konstantinos Raymondos, Arnaud W. Thille, Laurent Brochard, Fernando Rios, Damian A. Violi, Salvatore M. Maggiore, Marco Antonio Soares, Marco González, Fekri Abroug, Hans-Henrik Bülow, Javier Hurtado, Michael A. Kuiper, Rui P. Moreno, Amine Ali Zeggwagh, Asisclo J. Villagómez, Manuel Jibaja, Luis Soto, Gabriel D'Empaire, Dimitrios Matamis, Younsuck Koh, Antonio Anzueto, Niall D. Ferguson.

Key words: noninvasive positive pressure ventilation, acute respiratory failure, sedation, analgesia, mortality.

Word count: 2158

1
2
3
4 Word count: 261
5

6 **ABSTRACT**
7

8 **Background:** There are limited data available about the role of sedation and analgesia during NPPV.
9 The objective of study is to estimate the effect of analgesic or sedative drugs on the outcome of non-
10 invasive positive pressure ventilation (NPPV).
11
12

13
14 **Methods:** We studied patients who received at least 2 hours of NPPV as first-line therapy in a
15 prospective observational study of mechanical ventilation, carried out in 322 intensive care units from
16 30 countries. A Marginal Structural Model (MSM) was used to analyze the association between the
17 use of analgesic or sedative drugs and NPPV failure (defined as need for invasive mechanical
18 ventilation). We also used logistic regression to analyze the impact of analgesic or sedative drugs on
19 ICU mortality.
20
21

22
23 **Results:** A total 842 patients with acute respiratory failure who received NPPV as first-line ventilatory
24 support for at least 2 hours were included in the analysis. Of these, 165 patients (19.6%) received
25 analgesic or sedative drugs at some time during NPPV; 28 (3.3%) received both. In the adjusted
26 analysis, the use of analgesics (odds ratio 1.8; 95% confidence interval 0.6-5.4, $p=0.27$) or sedatives
27 (OR 2.8; 95%CI 0.85-9.4, $p=0.10$) alone, was not associated with NPPV failure, but their combined
28 use was associated with failure (OR 5.7; 95%CI 1.8-18.4, $p=0.004$). Simultaneous use of analgesics
29 and sedatives was also significantly associated with higher ICU mortality (OR 4.2 95%CI 1.9-9.6,
30 $p<0.001$).
31
32

33
34 **Conclusions:** Slightly fewer than 20% of patients received analgesic or sedative drugs during NIPPV,
35 with no apparent effect on outcome when used alone. However, the simultaneous use of analgesics
36 and sedatives was associated with failure and mortality.
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

INTRODUCTION

Non-invasive positive pressure ventilation (NPPV) is an effective technique that can avert side effects and complications associated with endotracheal intubation. [1] The tolerance of NPPV is crucial for its success. Mask intolerance because of pain or discomfort, or claustrophobia, may lead the patient to refuse ongoing NPPV prompting its discontinuation. In one trial, mask intolerance or inadequate patient cooperation led to intubation in 9% of patients with acute respiratory failure. [2] Thille et al. [3] found up to 13% of patients with acute respiratory failure had poor tolerance to NPPV from beginning of ventilatory support. In a survey of 70 intensive care units [4] to evaluate the use of NPPV, multiple regression analysis revealed that the severity (estimated by SAPS II) and de novo respiratory failure were two independent predictors of the need for mechanical ventilation whereas good tolerance to NPPV and high body mass index were associated with success. On the other hand, delirium and agitation are serious complications in critically ill patients and, even if it is indicated, NPPV is sometimes unsuccessful under these conditions. [5]

For those reasons, after considering other factors known to improve adaptation of the patient to NPPV, the use of sedation during NPPV can be part of a strategy designed to optimize its use. An international survey regarding current sedation practices during NPPV in patients with acute respiratory failure showed that among physicians, 41% used sedation and 48% analgesic therapy for NPPV in USA, whilst 24% used sedation and 35% used analgesic therapy in Europe. [6] Pilot studies suggest that continuous infusion of a single sedative agent may decrease patient discomfort, with no significant effects on respiratory drive, respiratory pattern, or hemodynamics. [7] While the current limited data available suggests that sedation during NPPV is safe and feasible, more widespread application should await the results of larger observational studies or randomized clinical trials.

Therefore, the purpose of this analysis was to assess the effect of analgesic and/or sedative drug therapy on NPPV failure. Secondly, to determine the association between use of sedation on ICU mortality, and length of ICU stay in patients receiving NPPV.

MATERIAL AND METHODS

Patients

We used data from a prospective, international multicentre observational study of mechanically ventilated patients in 322 intensive care units from 30 countries (see Acknowledgements section) throughout March 2010 (*Clinicaltrials.gov identifier NCT01093482*). [8] The research ethics board of each participating institution approved the protocol and waived the need for informed consent). From this dataset we included patients who received more than 2 hours of NPPV as first-line ventilatory

1
2
3
4 support at ICU admission. We excluded those with short duration of NPPV (N=327, of whom 56
5 patients failed and were intubated) to guard against reverse causality; we felt that in this short
6 timeframe it would be impossible to separate patients given sedation or analgesia because they were
7 already failing NPPV, from those given sedation or analgesia to improve comfort of ongoing NPPV.
8
9

10 **Protocol**

11 We collected baseline characteristics —age, sex, severity at admission in the intensive care unit
12 estimated by the Simplified Acute Physiology Score (SAPS II), use of NPPV at home, application of
13 NPPV in the hospital previous to admission in the intensive care unit—; reason for NPPV [chronic
14 obstructive pulmonary disease (COPD), asthma, other chronic pulmonary disease non-COPD,
15 postoperative acute respiratory failure, acute respiratory distress syndrome, community acquired
16 pneumonia, hospital acquired pneumonia, congestive heart failure, aspiration, neurologic disease,
17 trauma, sepsis, do-not-intubate order, other reason] that, for the purpose of the analysis, was grouped
18 in three categories: hypercapnic respiratory failure, hypoxemic respiratory failure and other; arterial
19 blood gases prior to NPPV commencement; interface and ventilator used to apply the NPPV. At
20 NPPV commencement we registered the following variables: mode of ventilation, inspiratory positive
21 airway pressure, expiratory positive airway pressure, tidal volume, respiratory rate, inspired fraction of
22 oxygen, arterial blood gases and level of consciousness-sedation by Richmond Agitation Sedation
23 Scale (RASS). [9] At each change of ventilator settings we registered the same variables and the
24 administration of sedatives (midazolam, propofol, lorazepam, dexmedetomidine) or analgesics
25 (morphine, fentanyl, remifentanyl, sufentanyl) at this moment. Monitoring was continued until NPPV
26 was considered failed or patient was discharged from the ICU.
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37

38 The failure of NPPV was defined as the need for intubation and invasive mechanical
39 ventilation.
40
41

42 **Statistical analysis**

43 Data are expressed as mean (standard deviation), median (interquartile range), absolute and
44 relative frequencies as appropriate. Student's t, Mann Whitney, ANOVA and Kruskal-Wallis tests
45 were used to compare continuous variables and Chi-square tests were used for categorical variables.
46
47
48

49 To assess the relationship between the use of analgesics or sedatives drugs with the failure of
50 NPPV and to avoid time-dependent confounders, we performed a marginal structural model by inverse
51 probability treatment weight introducing analgesics, sedatives, or both as a dummy variable using no
52 sedation or analgesia as the reference, and adjusted by baseline variables (age, SAPS II score, reason
53 to start NPPV, interface for NPPV), and time-dependent confounders (RASS score, pH and PaCO₂).
54 Treatment weighting was performed to estimate treatment probability by a multinomial logistic
55
56
57
58
59
60

1
2
3
4 regression. Censoring weights were performed to estimate censoring probability by a binomial logistic
5 regression. To minimize the influence of extreme weights, extreme weights combinations were
6 trimmed at 95%. To deal with missing data, all analyses were repeated using ten sets of covariate data
7 obtained through multiple imputations. Rubin's Rule was used for combined analgesics and/or
8 sedatives drugs effect.
9

10
11
12 To account for patients clustering, the effect of analgesics or sedatives drugs on ICU mortality
13 was analyzed using logistic regression model with generalized estimating equations methods. [10] The
14 multivariable analyses were performed to yield the crude and adjusted risks. In the multivariable
15 analysis for risk of ICU mortality, we adjusted only for baseline variables related to mortality (age,
16 SAPS II, reason for NPPV).
17

18
19
20 Statistical tests were 2-sided, and $p < 0.05$ was considered to be statistically significant. These
21 analyses were performed using Stata/IC 13.1 (STATA Corp, Texas, USA).
22
23
24
25

26 Results

27
28 At admission in the ICU, 1,169 patients received NPPV. For the purpose of current analysis
29 we excluded 327 patients (27.9%) because they undergone less than 2 hours with NPPV.
30

31 From the 842 patients, 165 patients (19.6%) received some kind of analgesic and/or sedative
32 drugs at any time during NPPV: 88 patients received analgesia, 44 patients received sedation and 33
33 patients received both, analgesics and sedatives drugs. Midazolam and morphine were the most
34 commonly used sedative and analgesic drugs. Table 1 displays the differences between patients who
35 received analgesic and/or sedative drugs and patients who did not.
36
37
38
39

40 Table 1 – Baseline characteristics of patients according to sedoanalgesia status at the baseline and at
41 the beginning of application of NPPV.
42
43

	Non sedo-analgesia (N = 677)	Analgesia (N = 88)	Sedation (N = 44)	Analgesia & Sedation (N = 33)
Geographic region, n (%)				
Africa	88 (13)	8 (9)	10 (23)	6 (18)
Asia	38 (6)	1 (1)	1 (2)	0
Europe	307 (45)	46 (52)	21 (48)	15 (45.5)
Latin-America	108 (16)	19 (22)	6 (14)	4 (12)

Oceania	66 (10)	4 (4.5)	2 (4.5)	1 (3)
USA-Canada	70 (10)	10 (11)	4 (9)	7 (21)
Age, mean (SD), years	65 (16)	64.5 (15)	61 (16)	66 (15)
Female, n (%)	296 (44)	37 (42)	21 (48)	15 (45.5)
SAPS II, mean (SD), points	38 (14)	41 (15)	39 (14)	40 (13)
Non-invasive ventilation at home, n (%)	57 (8)	7 (8)	2 (4.5)	1 (3)
NPPV prior to admission to ICU, n (%)	104 (15)	10 (11)	7 (16)	4 (12)
Reason for NPPV, n (%)				
Hypercapnia	306 (45)	23 (26)	18 (41)	12 (36)
Hypoxemia	331 (49)	61 (69)	23 (52)	18 (55)
Other	40 (6)	4 (5)	3 (7)	3 (9)
Arterial blood gases prior to start NPPV				
pH, mean (SD)	7.32 (0.10)	7.35 (0.10)	7.35 (0.14)	7.33 (0.11)
PaCO ₂ , mmHg, mean (SD)	55 (25)	43 (15)	50 (27)	51 (19)
PaO ₂ /FiO ₂ ratio, mean (SD)	193 (121)	153 (80)	174 (87)	221 (190)
Specific ventilator for NPPV, n (%)	341 (55)	46 (58)	26 (65)	16 (57)
Interface, n (%)				
Oral-Nasal Mask	337 (50)	46 (52)	24 (55)	16 (48.5)
Facial Mask	290(43)	36 (41)	19 (43)	16 (48.5)
Nasal Mask	38 (6)	3 (3)	1 (2)	0
Helmet	12 (2)	3 (3)	0	1 (3)
Ventilator settings at start NPPV				
Mode of ventilation, n (%)				

BIPAP	487 (72)	60 (68)	36 (82)	25 (76)
CPAP	47 (7)	12 (14)	0	5 (15)
Pressure support	134 (20)	13 (15)	6 (14)	3 (9)
Other	9 (1)	3 (3)	2 (4)	0
Parameter of ventilator				
IPAP, mean (SD),cmH ₂ O	14 (4)	13.5 (5)	15 (5)	13.5 (5)
EPAP, mean(SD),cmH ₂ O	6 (2)	7 (2)	7 (2)	7 (2)
Respiratory rate, bpm, mean (SD)	24 (7)	23 (7)	25 (8)	26 (8)
RASS at start NPPV, n (%)				
-5 to -3 points	19 (3)	2 (2)	4 (9)	1 (3)
-2 to 0 points	355 (52)	50 (57)	15 (34)	16 (48.5)
1 to 4 points	166 (25)	24 (27)	18 (41)	8 (24)
Not registered	137 (20)	12 (14)	7 (16)	8 (24)

Abbreviations: IPAP: Inspiratory Positive Airway Pressure; EPAP: Expiratory Positive Airway Pressure; BIPAP: Bilevel Positive Airway Pressure; CPAP: Continuous Positive Airway Pressure; RASS: Richmond Agitation-Sedation Scale; NPPV: noninvasive positive pressure ventilation; bpm: breathing per minute.

Relationship between sedation-analgesia and outcome of the NPPV

Patients who received analgesic or sedative drugs had similar duration of NPPV □ analgesics [median 24 hours (interquartile range 13 - 85), sedatives [median 29 hours (interquartile range 11 - 77)], analgesics & sedatives [median 39 hours (interquartile range 7 - 58)] □ to those who received neither [median 26 hours (interquartile range 12 - 59)] (p = 0.938).

Overall, 269 of 842 patients (32%) failed NPPV. Table 2 shows the differences between patients with successful NPPV and NPPV failure.

Table 2 – Comparison between patients with success of non-invasive positive pressure ventilation and patients with non-invasive positive pressure ventilation failure in the cohort of patients with NPPV longer than two hours.

	Successful NPPV (N = 573)	Failure NPPV (N= 269)	P value
Age, mean (SD), years	66 (16)	63 (16)	0.014
Male, n (%)	317 (55)	156 (58)	0.570
SAPS II, mean (SD), points	37 (14)	42 (16)	0.000
NPPV at home, n (%)	77 (10)	16 (5)	0.008
NPPV prior to admission to ICU, n (%)	123 (16)	38 (12)	0.090
Reason for NPPV, n (%)			0.007
Hypercapnia	265 (46)	94 (35)	
Hypoxemia	277 (48)	156 (58)	0.003
Other	31 (5)	19 (7)	0.083
Arterial blood gases prior to start NPPV, mean (SD)			
pH, mean (SD)	7.34 (0.10)	7.39 (0.11)	0.189
PaCO ₂ , mmHg, mean (SD)	53 (22)	47 (21)	0.000
PaO ₂ /FiO ₂ ratio, mean, (SD)	190 (97)	164 (95)	0.002
Duration of NPPV, hours, median (IQR)	37 (18, 80)	18 (9, 45)	0.001
Specific ventilator for NPPV, n (%)	392 (57)	148 (50)	0.065
Interface, n (%)			0.027
Oral-Nasal Mask	286 (50)	137 (51)	
Facial Mask	238 (41.5)	123 (46)	0.215
Nasal Mask	36 (6)	6 (2)	0.013
Helmet	13 (2)	3 (1)	0.618
Ventilator settings during non-invasive positive pressure ventilation			
Highest IPAP, cmH ₂ O, mean (SD)	14 (4)	14 (5)	0.515
Highest EPAP, cmH ₂ O, mean (SD)	6 (2)	6 (2)	0.426
Highest respiratory rate, bpm, mean (SD)	23 (7)	26.5 (8)	0.000
Worst arterial blood gases during NPPV			
pH, mean (SD)	7.32 (0.09)	7.30 (0.11)	0.001
PaCO ₂ , mmHg, mean (SD)	55 (21)	54 (24)	0.390
PaO ₂ /FiO ₂ ratio, mean (SD)	194 (90)	157 (97)	< 0.001

Sedoanalgesia			< 0.001
No analgesia no sedation	517 (90)	215 (80)	
Analgesia	40 (7)	25 (9)	0.128
Sedation	13 (2)	17 (6)	0.002
Analgesia&Sedation	3 (0.5)	12 (4.5)	0.001
RASS			0.010
-2 to 0 points, n (%)	307 (67)	129 (57)	
-5 to -3 points, n (%)	12 (3)	14 (6)	0.012
1 to 4 points, n (%)	139 (30)	84 (37)	0.036

Abbreviations: NPPV, noninvasive positive pressure ventilation; bpm, breaths per minute; RASS: Richmond Agitation-Sedation Scale; IPAP, inspiratory airway pressure; EPAP, expiratory airway pressure

Patients who failed NPPV had higher severity of illness at ICU admission, and more commonly had hypoxemic respiratory failure.

In the unadjusted analysis analgesia was not significantly associated with failure of NPPV (Table 3).

Table 3 - Effect of sedoanalgesia on outcome of noninvasive positive pressure ventilation.

	Failure NPPV	Crude		Adjusted by age, SAPS II, interface for NPPV, reason for NPPV, RASS, pH and PaCO ₂	
		Odds ratio (95%CI)	P value	Odds ratio (95%CI)	P value
Non sedo-analgesia	215 / 732 (25%)	1		1	
Analgesia	25 / 65 (38.5%)	1.5 (0.9 to 2.5)	0.128	1.8 (0.6 to 5.4)	0.266
Sedation	17 / 30 (57%)	3.1 (1.5 to 6.6)	0.002	2.8 (0.8 to 9.4)	0.095
Sedation&Analgesia	12 / 15 (80%)	9.6 (2.7 to 34.4)	0.001	5.7 (1.8 to 18.4)	0.004

Abbreviations: NPPV: noninvasive positive pressure ventilation; CI: Confidence interval; SAPS: Simplified Acute Physiology Score; RASS: Richmond Assessment Sedation Score.

After adjusting for confounders, the marginal structural model by IPTW analysis showed that neither analgesia (odds ratio 1.8, 95% confidence interval: 0.6 to 5.4) nor sedation (odds ratio 2.8; 95% confidence interval: 0.85 to 9.4) were significantly associated with NPPV failure. However, the simultaneous use of analgesics and sedatives was significantly associated with failure of NPPV: odds ratio 5.7; 95% confidence interval 1.8 to 18.4 (Table 3).

Clinical outcomes

ICU length of stay was longer in patients who received sedative drugs with analgesics [median 6 days (interquartile range 3.5-10 days)] or without analgesics [median 7 days (interquartile range 4-18 days)] *versus* those who received no drugs [median 5 days (interquartile range 3-10 days)]. Patients who received only analgesia had a length of stay in the ICU [median 6 days; interquartile range 3-10 days) similar to patients who did not receive any drug.

Crude ICU mortality was higher in patients who received analgesic or sedative drugs compared with those who not (31% vs. 21%; $p=0.007$). The combination of analgesics and sedative drugs during NPPV remained significantly associated with ICU mortality after adjustment for confounders: odds ratio 4.3, 95% confidence interval 1.9 to 9.6 (Table 4).

Table 4 - Relationship between sedoanalgesia and ICU mortality in patients with noninvasive positive pressure ventilation.

	ICU Mortality	Crude		Adjusted by age, SAPS II, reason for NPPV	
		Odds ratio (95%CI)	P value	Odds ratio (95%CI)	P value
Non sedo-analgesia	155 / 732 (21%)	1		1	
Analgesia	20 / 65 (31%)	1.6 (0.9 to 2.4)	0.076	1.4 (0.9 to 2.3)	0.159
Sedation	8 / 30 (27%)	1.3 (0.9 to 3.5)	0.474	1.7 (0.9 to 3.6)	0.117
Sedation&Analgesia	6 / 15 (40%)	2.5 (1.2 to 6.2)	0.089	4.2 (1.9 to 9.6)	<0.001

Abbreviations: NPPV: noninvasive positive pressure ventilation; CI: Confidence interval; SAPS: Simplified Acute Physiology Score.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

DISCUSSION

In this study, we did not find any evidence suggesting a benefit of sedation or analgesia and found that when analgesia and sedation are used together during NPPV there was an association with NPPV failure and with ICU mortality. Almost 20% of patients receive analgesic or sedative drugs.

A cross-sectional Web-based survey [6] carried out by American and European physicians concluded that most physicians infrequently use sedation and analgesic therapy for acute respiratory failure patients receiving NPPV, but practices differ widely within and among specialties and geographic regions. According to this survey, sedation was usually administered as an intermittent intravenous bolus, outside of a protocol. A benzodiazepine alone was the most preferred (33%), followed by an opioid alone (29%). Europeans were less likely to report using a benzodiazepine alone (25 vs. 39%, $p < 0.001$) but more likely to report using an opioid alone (37 vs. 26%, $p < 0.009$). In our study, which examined recorded actual practice, rather than stated practice patterns, we did not observe significant differences between regions.

Aside from that survey, a few clinical trials, mostly with small sample sizes and varying results, have evaluated the efficacy of analgesic or sedative drugs during NPPV. [11-16] Four studies reported the evolution of a few patients, who after refusal of NPPV, were sedated with remifentanyl, [11, 15] dexmedetomidine, [12] midazolam [13] or propofol [14] to obtain a level of sedation equivalent to a RASS 0/-2. Akada et al [11] reported no failure of the use of NPPV in 10 patients of whom six had postoperative respiratory failure. In the other three studies [12-14] the rate of intubation ranged between 30% and 39%. Two studies [12, 13] reported mortality of 20% and 50%. Only three studies [13, 16, 17] were randomized controlled trials that compared sedation with two different drugs: midazolam vs. dexmedetomidine. Senoglu et al. [13] did not report any failure of 40 uncooperative patients sedated that received NPPV. Huang et al. [16] included 62 patients with acute cardiogenic pulmonary edema who refused NPPV and reported an overall rate of failure of 32%, and the group assigned to midazolam had a higher rate of NPPV failure (45% vs. 21% in the dexmedetomidine group). Devlin et al. [17] randomized 36 adults with acute respiratory failure within 8 hours after starting NPPV to receive dexmedetomidine, to maintain a Sedation-Agitation Scale score of 3 to 4, or placebo up to 72 h. They found that initiating dexmedetomidine soon after NPPV initiation did not improve NPPV tolerance: odds ratio 1.44; 95% Confidence interval 0.44 to 4.70; $p = 0.54$).

Our study represents the largest observational study in patients in NPPV receiving analgesic and/or sedative drugs. We observed a rate of unsuccessful NPPV in patients who received analgesic or sedative drugs in the range of previous reports (39%). Using a marginal structural model, we showed an association between the use of combined sedation or analgesia during NPPV and NPPV failure. While this association may be vulnerable to issues of reverse causality and residual confounding, the very high absolute failure rate (80%) and the strong adjusted odds ratio for failure (5.7), should

1
2
3
4 prompt clinicians to use caution when considering prescribing both a sedative and analgesic to a
5 patient receiving NPPV, regardless of causality. This potentially deleterious effect of simultaneous
6 use of analgesic and sedative drugs on outcome of critically ill patients receiving NPPV has not
7 previously reported. [18]
8

9
10 Our study has several limitations. Due to the design of the study, we did not register any
11 variable related with the assessment of the tolerance to NPPV or to patient-ventilator interaction.
12 However the RASS might be used to estimate patients' clinical tolerance to NPPV over time. Second,
13 due to the characteristics of this observational and non-interventional study, there was no protocol for
14 analgesic or sedation drug dosing and we only collected the drugs administered but not their dosage.
15 Third, the decision to start and finish NPPV was based on the clinical judgment of physician in charge
16 of the patients, however this study represents the routine clinical practices in the use of NPPV in the
17 ICU. We have performed a marginal structural model to analyze the results of this observational study
18 to avert time-dependent confounders. Our use of IPTW analysis reduced the effect of measured
19 confounding variables on our outcomes, though it cannot account for unmeasured confounding
20 variables. However, we included numerous measured covariates and demonstrated excellent
21 adjustment after weighted estimations. We also used multiple methodologies to verify the adequacy of
22 adjustment for differences in baseline covariates. [19] Nevertheless, randomized clinical trials are
23 encouraged to further address the question of optimal management for NPPV patients who cannot be
24 managed without sedation.
25
26

27
28 In conclusion, we observed no benefit of the use of sedation or analgesia in patients receiving
29 noninvasive positive pressure ventilation. When used together sedation and analgesia are strongly
30 associated with NPPV failure.
31
32

1
2
3
4 Acknowledgement section: Investigators in the Third International Study on Mechanical Ventilation
5 (2010)
6 **Argentina:** *Coordinators:* Fernando Ríos (Hospital Nacional Alejandro Posadas), Damian Violi
7 (Hospital Hospital Interzonal General de Agudo Profesor Dr .Luis Guemes, Haedo)
8 Marisol Rodríguez-Goñi, Roger Lamoglie & Fernando Villarejo (Hospital Nacional Profesor A.
9 Posadas, Buenos Aires); Norberto Tiribelli & Santiago Ilutovich (Sanatorio de la Trinidad, General
10 Mitre); Matías Brizuela & Mariana Monllau (Hospital Tránsito Cáceres de Allende, Córdoba);
11 Fernando Saldarini & Silvina Borello (Hospital General de Agudos donación Francisco Santojanni,
12 Buenos Aires); Alberto Marino & Norberto Tiribelli (Hospital Churrucá-Visca, Buenos Aires);
13 Mauricio Vinzio & Karina Bonasegla (Sanatorio de la Trinidad, San Isidro); Julián Hernández &
14 María Belén Yapur (Sanatorio Nuestra Señora del Rosario, Jujuy); María Eugenia González (Hospital
15 Privado de Comunidad, Mar del Plata); Sebastián E. Mare (Sanatorio Dr. Julio Méndez, Buenos
16 Aires); Judith Sagardía & Marco Bezzi (Hospital General de Agudos P. Piñeiro, Buenos Aires);
17 Cecilia Pereyra & Julian Strati (Hospital Interzonal General de Agudo Profesor Dr .Luis Guemes,
18 Haedo); Daniel Vargas & Claudia Diaz (Hospital Pablo Soria, Jujuy); Pablo Gómez & Marcelo
19 Palavecino (Sanatorio Juncal, Temperley); Graciela Elizabeth & Aguilera García, M. Eugenia
20 (Hospital de San Luis); Luis Pablo Cardonnet & Lisandro Bettini (Hospital Provincial del Centenario,
21 Rosario); Hernán Nuñez & Lucas Vallejo (Hospital General de Agudos Juan A. Fernández, Buenos
22 Aires); Fernando Fernández & Jorge Arroyo (Hospital Central, Mendoza); Daniel Duarte & Gerardo
23 Filippa (Hospital Regional Río Grande, Tierra del Fuego); Cayetano Galetti & Hernan Nunia
24 (Sanatorio Allende, Córdoba); Fernando Lambert & Elisa Estenssoro (Hospital Interzonal de Agudos
25 San Martín, La Plata); Marina Busico & Fernando Villarejo (Clínica Olivos, Vicente López); Javier
26 Horacio Álvarez (Hospital Universitario Austral, Pilar); Alejandro Raimondi & Gustavo Badariotti
27 (Sanatorio Mater Dei, Buenos Aires); Martín Lugaro (Sanatorio Las Lomas, San Isidro); Fernando
28 Lipovestky (Clínica Santa Isabel; Buenos Aires); Alan Javier Zazu & Hugo Capponcelli (Clínica
29 Privada de Especialidades de Villa María); Patricia Vogl & Cristina Orlandi (Hospital Zonal Francisco
30 López Lima, General Roca); Alejandro Gómez & Gustavo Jannello (Sanatorio de los Arcos; Buenos
31 Aires); Alejandro Risso (Sanatorio Otamendi y Mirolí, Buenos Aires); Leticia Rapetti & Guillermo
32 Chiappero (Hospital Universitario, Universidad Abierta Interamericana, Buenos Aires); Juan Domingo
33 Fernández (Hospital Regional de Comodoro Rivadavia, Chubut); Rodrigo E. Gómez-Paz (Hospital
34 Español, Buenos Aires); Marcos Juan Zec & Pascual Valdez (Hospital General de Agudos Dalmacio
35 Vélez Sársfield, Buenos Aires); Jorgelina Guyon, Ariel Chena (Hospital Lagomaggiore, Mendoza);
36 Sergio Lasdica (Hospital Municipal Coronel Suárez, Buenos Aires); Martín Deheza, Schimdt
37 Alejandra (Hospital General de Agudos Bernardino Rivadavia, Buenos Aires); Francisco Criado
38 (Hospital Naval Puerto Belgrano, Bahía Blanca); Norma Beatriz Márquez (Policlínico Atlántico del
39 Sur, Ríos Gallegos); Pablo Desmery & José Luis Scapellato (Sanatorio Anchorena, Buenos Aires);
40 Gonzalo Javier Ríos & Cristian Casabella (Clínica Bazterrica, Buenos Aires)
41
42

43
44 **Australia:** *Coordinators:* Jasmin Board & Andrew Davies (Alfred Hospital, Melbourne)

45 Andrew Bersten, Elisha Matheson & Amy Waters (Flinders Medical Center, Adelaide); John
46 Santamaria & Jennifer Holmes (St Vincent's Hospital, Melbourne); Cartan Costello, Manoj K Saxena
47 & John Myburgh (St George Hospital, Sydney); Ellen Kinkel & Forbes McGain (The Western
48 Hospital, Melbourne); Claire Cattigan & Allison Bone (Barwon Health, Geelong Hospital, Geelong);
49 Ian Seppelt, Leonie Weisbrodt & Cheryl Cuzner (Nepean Hospital, Sydney); Christopher MacIsaac,
50 Deborah Barge & Tania Caf (Royal Melbourne Hospital, Melbourne); Cameron Knott & Graeme
51 Duke (The Northern Hospital, Melbourne); Imogen Mitchell, Helen Rodgers, Rachel Whyte & Elisha
52 Fulton (Canberra Hospital, Canberra); Jasmin Board, Andrew Davies & Alistair Nichol (Alfred
53 Hospital, Melbourne); Hergen Buscher, Priya Nair & Claire Reynolds (St Vincent's Hospital, Sydney);
54 Simon JG Hockley, Ian Moore & Katherine Davidson (Calvary Wakefield Hospital, Adelaide), David
55 Milliss, Raju Pusapati & Helen Wong (Concord Hospital, Sydney); Jason Fletcher & Julie Smith
56 (Bendigo Hospital, Bendigo); Paul Goldrick, Dianne Stephens & Jane Thomas (Royal Darwin
57
58
59
60

Hospital, Darwin); Anders Aneman, Sutrisno Gunawan & Tom Cowlam (Liverpool Hospital, Liverpool); George Lukas & Rick McAllister (Royal Hobart Hospital, Hobart); Minka Springham, Joanne Sutton & Jeff Presneill (Mater Health Services, Brisbane); Tony Sutherland & Dianne Hill (Ballarat Health Services, Ballarat); Howard Connor, Jenny Dennett & Tim Coles (Central Gippsland Hospital, Sale).

Bolivia: *Coordinator: Freddy Sandy (Hospital Obrero No.1, La Paz)*

Sando Chavarria & Marcelo Choque (Hospital Obrero No.1, La Paz), Ronald Pairumani & Juan Guerra (Instituto Gastroenterológico, La Paz)

Brazil: *Coordinator: Marco Antônio Soares Reis (Hospital Universitário São José, Belo Horizonte)*

José Carlos Versiani (Hospital Madre Teresa, Belo Horizonte); Eduardo Fonseca Sad (Hospital Luxemburgo, Belo Horizonte); Maria Aparecida Braga (Hospital Dia e Maternidade Unimed-BH; Belo Horizonte); Dinalva Aparecida Gomes (Hospital Vera Cruz, Belo Horizonte); Fernando Antônio Botoni (Hospital de Pronto Socorro Risoleta Tolentino Neves, Belo Horizonte); Maurício Meireles Góes (Hospital da Baleia, Belo Horizonte); Frederico Costa Val Barros (Hospital da Polícia Militar, Belo Horizonte); Rogério de Castro Pereira (Hospital Felício Rocho, Belo Horizonte); Hugo Urbano (Hospital Vila da Serra, Belo Horizonte); Valéria de Carvalho Magela (Hospital Santa Rita, Contagem); Aline Camile Yehia (Hospital Júlia Kubitschek, Belo Horizonte); Bruno Bonaccorsi Fernandino (Hospital São Francisco-Setimig, Belo Horizonte); Marco Antônio Ribeiro Leão (Hospital São João de Deus, Divinópolis); Rovilson Lara (Hospital Arnaldo Gavazza Filho, Ponte Nova); Rovilson Lara (Hospital São João Batista, Viçosa); Rubens Altair Amaral de Pádua (Hospital Vaz Monteiro, Lavras); Janine Dias Alves (Santa Casa de Misericórdia de Ouro Preto, Ouro Preto); Aloísio Marques do Nascimento (Hospital Nossa Senhora das Graças, Sete Lagoas); Bruno do Valle Pinheiro (Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora); Carlos Alberto Studart Gomes (Hospital de Messejana, Fortaleza); Marcelo Alcântara Holanda (Hospital Universitário Walter Cantídio, Fortaleza); Frederico Rodrigues Anselmo (Hospital Nossa Senhora Aparecida, Belo Horizonte).

Canada: *Coordinator: Niall Ferguson (Mount Sinai Hospital & University Health Network, Toronto)*

Neill Adhikari, Damon Scales, Robert Fowler, Cheromi Sittambalam, Mehar-Un-Nisa Raja & Nicole Marinoff (Sunnybrook Health Science Centre, Toronto); Lauralyn McIntyre, Shawna Reddie, Laura Jones, & Irene Watpool (Ottawa Hospital, Ottawa); Jeffrey Singh & Madison Dennis (Toronto Western Hospital, Toronto); Andrea Matte, Marc Lipkus & Ryan Albert (Toronto Hospital Western Division, Toronto); Andrew Steel & Emily Stern (Toronto General Hospital, Toronto); Michael Miletin, Antonio Raso, & Robyn Klages (William Osler Health Science Centre, Brampton); Jan Friedrich, Orla Smith & Laura Wilson (St Michael's Hospital, Toronto); Deborah Cook & Mark Bailey (St Joseph's Hospital, Hamilton); Sangeeta Mehta, Stephen Lapinsky, Hannah Mathers, Cheryl Ethier, Stephanie Lubchansky & Samer Haj-Bakri (Mount Sinai Hospital, Toronto); Dietrich Henzler, & Lisa Julien (Queen Elizabeth II Health Sciences Centre, Halifax).

Chile: *Coordinator: Luis Soto-Román (Instituto Nacional del Tórax, Santiago)*

Juan Carlos Maurelia (Hospital de Copiapo); César Antonio Maquilon (Instituto Nacional del Tórax, Santiago); Luis Soto-Germani (Hospital de Coquimbo).

China: *Coordinator: Bin Du (Peking Union Medical College Hospital, Beijing)*

Yan Kang & Bo Wang (West China Hospital, Chengdu); Fachun Zhou & Fang Xu (Chongqing Medical University 1st Hospital, Chongqing); Haibo Qiu & Yi Yang (Southeast University Zhongda Hospital; Nanjing); Qingyuan Zhan & Bing Sun (Beijing Chaoyang Hospital, Beijing); Zhenjie Hu & Bin Yu (Hebei Medical University 4th Hospital, Shijiazhuang); Xi Zhu & Yu Bai (Peking University 3rd Hospital, Beijing); Gang Li & Yi Li (Sino-Japanese Friendship Hospital, Beijing); Geng Zhang & Jianbiao Meng (Zhejiang Tongde Hospital; Hangzhou); Xiaobo Huang & Hong Pu (Sichuan Provincial Hospital; Chengdu); Bin Du & Daxing Yu (Peking Union Medical College Hospital,

1
2
3
4 Beijing); Chuanyun Qian & Wei Zhang (Kunming Medical College 1st Hospital, Kunming); Yongjie
5 Yin & Debiao Song (Jilin University 2nd Hospital, Changchun); Yunxuan Yue & Zhengxuan Lv
6 (Kunming City 3rd People's Hospital, Kunming); Chengmin Yu & Qunmei Yao (Yunnan Chuxiong
7 People's Hospital; Chuxiong); Xue Wang (Xi'an Jiaotong University 1st Hospital; Xi'an); Yuan Xu &
8 Wei He (Beijing Tongren Hospital, Beijing); Mian Chen & Zhihua Hu (Hainan Medical College
9 Hospital; Haikou); Dongpo Jiang & Jian Huang (Daping Hospital, Chongqing); Wei Yu (Yantai
10 Yuhuangding Hospital; Yantai); Juanxian Gu (Zhejiang Haining People's Hospital, Naining);
11 Yangong Chao (Beijing Huaxin Hospital, Beijing); Zhixiang Li (Fengrun District People's Hospital;
12 Tangshan); Zhicheng Zhang (PLA Navy General Hospital, Beijing); Wanxia Li (Nanchang University
13 2nd Hospital, Nanchang); Zhenyang He (Hainan Provincial People's Hospital, Haikou); Jianguo Li &
14 Chang Liu (Wuhan University Zhongnan Hospital, Wuhan); Tiede Qin & Shouhong Wang
15 (Guangdong General Hospital, Guangzhou); Feng Li (Nantong 1st People's Hospital, Nantong); Jun
16 Jin & Jianhong Fu (Suzhou University 1st Hospital, Suzhou); Hongyang Xu (Wuxi Municipal
17 People's Hospital, Wuxi); Hongyuan Lin & Jianying Guo (PLA 304 Hospital, Beijing); Yalin Liu &
18 Jinghua Wang (Beijing Hospital, Beijing); Maoqin Li & Jiaqiong Li (Xuzhou Central Hospital,
19 Xuzhou); Lei Chen (Sun Yet-Sen University 6th Hospital, Guangzhou); Qing Song & Liang Pan (PLA
20 General Hospital, Beijing); Xianyao Wan & Jiuzhi Zhang (Dalian Medical University 1st Hospital,
21 Dalian); Weihai Yao & Yuhong Guo (Beijing TCM Hospital, Beijing); Pang Wing Yan (Prince
22 Margaret Hospital, Hong Kong); Kelly Choy (Queen Elizabeth Hospital, Hong Kong); Kwan Ming
23 Chit (Pamela Youde Nethersole Eastern Hospital, Hong Kong); Patricia Leung (Prince Of Wales
24 Hospital, Hong Kong); Chau Chin Man (North District Hospital, Hong Kong)
25
26

27 **Colombia:** *Coordinator: Marco González (Clínica Medellín & Universidad Pontificia Bolivariana,*
28 *Medellín)*

29 Ricardo Buitrago (Clínica Shaio, Bogotá); Marcela Granados (Clínica Fundación Valle Lili, Cali);
30 Guillermo Ortiz (Hospital Santa Clara, Bogotá); Cesar Enciso (Grupo Cimca Hospital San José,
31 Bogotá); Mario Gómez (Grupo Cimca Hospital San José & Clínica Fundadores, Bogotá); Bladimir
32 Alejandro Gil (Clínica Las Américas, Medellín); Juan Pablo Sedano, Luis Fernando Castro Castro
33 (Centro Medico Imbanaco, Cali); Carlos Alberto Acosta (Hospital Federico Lleras Acosta, Ibagué);
34 Marco Gonzalez A.(Hospital San Rafael, Itagui); Francisco Molina (Clínica Universitaria Bolivariana,
35 Medellín); Camilo Pizarro (Fundación cardiovascular colombiana, Bucaramanga); Mario Villabon
36 (Grupo Cimca Hospital de Suba, Bogota); Carmelo Dueñas (Nuevo Hospital Bocagrande, Cartagena
37 de Indias); Carlos Andrés Díaz (Hospital General de Medellín); Nelson Fonseca (Corbic, Medellín);
38 Rubén Camargo (Clínica General del Norte, Barranquilla), Juan David Uribe (Clínica Cardiovascular,
39 Medellín)
40

41 **Denmark:** *Coordinator: Hans-Henrik Bülow (Holbak)*

42 Simona Beniczky & Jens Brushoj (Naestved); Mikkel Præst; (Nykobing Falster); Birgitte Viebaek &
43 Sine Wichman; (Roskilde); Anette Mortensen (Holbak); Susanne Andi Iversen (Slagelse); Bo Broberg
44 (Koge)
45

46 **Dominican Republic:** Edgard Luna (Hospital Universitario José María Cabral y Báez, Santiago)
47

48 **Ecuador:** *Coordinator: Manuel Jibaja (Hospital Militar de Quito)*

49 Leonardo Pazmiño, Katty Trelles & Fabricio Picoita (Hospital Eugenio Espejo, Quito); Gustavo
50 Paredes & Vanesa Ramírez (Hospital Enrique Garcés, Quito); Guillermo Falconí, Cristian Cevallos &
51 Boris Villamagua; (Hospital Carlos Andrade Marín, Quito); Marco Escobar & Freddy Sánchez
52 (Hospital de la Policía, Quito); Miguel Llano & Miguel Lazcano (Hospital General de las Fuerzas
53 Armadas, Quito); Ramiro Puetate & José Miguel Guerrero (Hospital Pablo Arturo Suárez, Quito);
54 Mijail Játiva & Myriam Montalvo (Hospital de los Valles, Quito); Franklin Villegas (Hospital
55 Metropolitano, Quito); Luis González Zambrano, Ronnie Mantilla, Gina Quinde, Andrea Gimenez &
56 Luis Gonzalez Mosquera (Hospital Luis Vernaza, Guayaquil); Henry Caballero & María Fernanda
57
58
59
60

García (Hospital de SOLCA, Quito); Marcelo Ochoa, Soraya Puertas & Jackeline Coello (Hospital José Carrasco Arteaga, Cuenca); Mario Acosta (Hospital San Vicente de Paul, Ibarra).

Egypt: Medhat Soliman (Cairo University Hospitals, Cairo)

France: *Coordinator: Arnaud W. Thille (CHU Henri Mondor, Créteil)*

Achille Kouatchet & Alain Mercat (CHU d'Angers); Laurent Brochard (CHU Henri Mondor, Créteil); François Collet (Centre Hospitalier De Saint-Malo); Guillaume Marcotte (Hôpital Édouard Herriot, Lyon); Pascal Beuret (Centre Hospitalier De Roanne); Jean-Christophe M. Richard, Gaëtan Bedunau, Pierre-Gildas Guitard & Fabien Soulis (CHU Charles Nicolle, Rouen); Frédéric Bellec (Centre Hospitalier De Montauban); Philippe Berger (Centre Hospitalier de Châlons en Champagne); Dorothee Carpentier, Benoit Veber (CHU Charles Nicolle, Rouen); Salem Ould Zein, Géraldine Dessertaine (CHU De Grenoble); C. Canevet (Hôpital d'Armentières); Fabien Grelon (Centre Hospitalier Du Mans).

Germany: *Coordinator: Konstantinos Raymondos (Medizinische Hochschule Hannover)*

Rolf Dembinski & Rolf Rossaint (Universitaetsklinikum Aachen); Steffen Weber-Carstens (Charité Universitaetsklinikum, Berlin); Christian Putensen (Universitaetsklinikum Bonn); Maximilian Ragaller (Universitaetsklinikum Carl Gustav Carus, Dresden); Michael Quintel (Universitaetsklinikum der Georg-August-Universitaet, Goettingen); Winfried Schubert (Carl-Thiem-Klinikum Cottbus gGmbH); Thomas Bein & Heinrich Paulus (Klinikum der Universitaet Regensburg); Walter Brandt (Universitaetsklinikum, Magdeburg); Lutz Pfeiffer & Silke Frenzel (Hufeland Klinikum GmbH, Mühlhausen); Thoralf Kerner & P. Kruska (Allgemeines Krankenhaus Harburg, Hamburg); Leila Eckholt & Joachim Hartung (Vivantes Krankenhaus am Urban, Berlin-Kreuzberg); Harald Fritz & Monika Holler (Staetisches Krankenhaus Martha-Maria Halle-Doelau gGmbH); Johannes Busch & Andreas Viehöfer (Evangelisches Waldkrankenhaus Bad Godesberg gGmbH, Bonn); Jens Buettner (Evangelisches Krankenhaus Elisabethenstift gGmbH, Darmstadt); Jörn Schlechtweg & Achim Lunkeit & Roland Schneider (Klinikum Bad Salzungen GmbH); Maria Wussow & Nils Marquardt & Christian Frenkel (Staetisches Klinikum Lueneburg); Falk Hildebrandt (Dietrich-Bonhoeffer Klinikum Neubrandenburg); Tumbass Volker & Thomas Lipp (Ermstarklinik Bad Urach); Cezar Mihailescu & Thomas Moellhoff (Katholische Stiftung Marienhospital Aachen); Thomas Steinke (Universitaetsklinikum der Martin-Luther-Universitaet Halle-Wittenberg); Oliver Franke & Marcus Ruecker (Lungenklinik Heckeshorn, Berlin); Markus Schappacher & Steffen Appel (Ermstarklinik Staetisches Krankenhaus Sindelfingen); Heinz Kerger (Evangelisches Diakoniekrankenhaus, Freiburg); Andreas Schwartz (Bundeswehrkrankenhaus Ulm); Jan Dittmann & Jörg Haberkorn (Georgius-Agricola-Klinikum Zeitz); Wolfgang Baier (St. Nikolaus-Stiftshospital GmbH, Andernach); Walter Seyde (Staetisches Klinikum Wolfenbuettel)

Greece: *Coordinator: Dimitros Matamis (Papageorgiou Hospital, Thessaloniki)*

Eleni Antoniadou (Gennimata Hospital, Thessaloniki); Pertsas Evangelos (Agios Pavlos General Hospital, Thessaloniki); Maria Giannakou (Ahepa Hospital, Thessaloniki).

Hungary: Zoltan Szentkereszty (Kenezy Hospital, Debrecen); Zsolt Molnar (University of Szeged)

India: *Coordinator: Pravin Amin (Bombay Hospital Institute of Medical Sciences, Mumbai)*

Farhad N. Kapadia (Hinduja Hospital, Mumbai); Nagarajan Ramakrishnan (Apollo Hospitals, Chennai); Deepak Govil (Artemis Health Institute, Gurgaon Haryana); Anitha Shenoy & Umesh G (Kasturba Medical College, Manipal); Samir Sahu, (Kalinga Hospital, Odisha); Sheila Nainan Myatra (Tata Memorial Hospital, Mumbai); Subhash Kumar Todi (AMRI Hospitals Kolkata, West Bengal); Sanjay Dhanuka (CHL Apollo Hospital, Indore); Mayur Patel (Saifee Hospital, Mumbai); P Samaddar (Tata Main Hospital, Jamshedpur); Dhruva Chaudhry (PGIMS, Rohtak); Vivek Joshi &

1
2
3
4 Srinivas Samavedam (CARE Hospitals ,Surat), Ankur Devendra Bhavsar (Spandan Multispeciality
5 Hospital, Vadodar); Prachee Sathe (Ruby Hall Clinic , Pune); Sujoy Mukherjee (Calcutta medical
6 research institute (CMRI), Kolkat)

7
8 **Italy:** *Coordinator: Salvatore Maurizio Maggiore (Policlinico "Agostino Gemelli", Università*
9 *Cattolica Del Sacro Cuore, Roma)*

10 Francesco Idone & Federica Antonicelli (Policlinico "Agostino Gemelli", Università Cattolica Del
11 Sacro Cuore, Roma); Paolo Navalesi, Rosanna Vaschetto & Arianna Boggero (Ospedale Maggiore
12 Della Carità, Università Del Piemonte Orientale "Amedeo Avogadro", Novara); Rosalba Tufano,
13 Michele Iannuzzi & Edoardo De Robertis (Ospedale Policlinico "Federico II", Università Di Napoli,
14 Napoli); Romano Tetamo & Andrea Neville Cracchiolo (Ospedale "Arnas Civico, Di Cristina,
15 Benfratelli", Palermo), Antonio Braschi, Francesco Mojoli & Ilaria Curro' (ICU 1, Fondazione IRCCS
16 Policlinico "S. Matteo", Università Di Pavia, Pavia); Mirko Belliato, Chiara Verga & Marta Ferrari
17 (ICU 2, Fondazione IRCCS Policlinico "S. Matteo", Università Di Pavia, Pavia); Erika Mannelli,
18 Valerio Mangani & Giorgio Tulli (Ospedale "San Giovanni Di Dio", Firenze); Francesca Frigieri &
19 Armando Pedulla' (Ospedale "Santa Maria Annunziata", Firenze); Monica Rocco, Giorgia Citterio &
20 A. Di Russo (Policlinico "Umberto I", Università La Sapienza, Roma); Gaetano Perchiazzi &
21 Loredana Pitagora (Ospedale Policlinico, Università Di Bari, Bari); Antonio Pesenti & Michela
22 Bombino (Ospedale "San Gerardo", Università Di Milano Bicocca, Monza); Davide Chiumello,
23 Federica Tallarini & Serena Azzari (Fondazione IRCCS "Cà Grande" Ospedale Maggiore Policlinico,
24 Università Di Milano, Milano); Antonina Pigna, Ivano Aprile & Marco Adversi (Policlinico
25 Universitario "S. Orsola-Malpighi", Bologna); Antonio Corcione, Marianna Esposito & Annunziata
26 Mattei (Ospedale "V. Monaldi", Napoli); Vito Marco Ranieri, Rosario Urbino & Ilaria Maria
27 Mastromauro (Ospedale "San Giovanni Battista - Molinette", Università Di Torino, Torino); Antonino
28 Giarratano, Maurizio Raineri Santi & Ambrogio Sansone (Policlinico "P. Giaccone", Università Di
29 Palermo, Palermo)

30
31 **Japan:** Toru Katani (Tokyo Women's Medical University)

32
33 **Korea:** *Coordinator: Younsuck Koh (Asan Medical Center, University of Ulsan, Seoul)*

34 Moo Suk Park (Hospital Severance, Yonsei University Health System, Seoul); Je Hyeong Kim
35 (Hospital Korea University of Ansan); Kyung Chan Kim (Hospital Catholic University of Daegu);
36 Hye Sook Choi (Hospital Dongguk University of Gyeongju); Yun Seong Kim (Hospital Pusan
37 National University of Yangsan); Jin Hwa Lee (Hospital Ewha Womans University Mokdong, Seoul);
38 Myung-Goo Lee (Hospital Chuncheon Sacred Heart Hospital, Hallym University Medical Center,
39 Chuncheon); Won-Yeon Lee (Hospital Yonsei University Wonju Christian, Wonju); Jin Young An
40 (Hospital Chungbuk National University, Chenogiu); Gee Young Suh (Samsung Medical Center,
41 Sungkyunkwan University, Seoul); Ki-Suck Jung (Hallym University Medical Center, Anyang)

42
43 **Mexico:** *Coordinator: Asisclo J Villagómez Ortiz (Hospital Regional 1° de Octubre, ISSSTE, México*
44 *DF)*

45 César Cruz Lozano (Hospital Regional de Pemex, Ciudad Madero); Zalatiel Maycotte Luna (Hospital
46 Ángeles de las Lomas, México DF); José Francisco López Baca (Hospital Regional de Zona No.1 del
47 IMSS, México DF); José Elizalde (Instituto Nacional De Ciencias Médicas y Nutrición Salvador
48 Zubirán, México DF); Guillermo Cueto Robledo (Hospital General de México, México DF); Mario
49 Alonso Treviño Salinas (Hospital Universitario de Nuevo León 'Dr. Eleuterio González', Nuevo
50 León); Ricardo Martínez Zubieta (Hospital Español de México, Miguel Hidalgo); Claudia Olvera-
51 Guzman & Marco Montes De Oca (Centro Médico ABC , México DF), Silvio A. Ñamendys-Silva
52 (Instituto Nacional de Cancerología, México DF); José Salvador Martínez Cano (Centenario Hospital
53 Miguel Hidalgo , Aguascalientes); Jose Angel Baltazar Torres (Umae Hospital De Especialidades Dr.
54 Antonio Fraga Mouret , México DF); Gustavo Morales Muñoz (Hospital Regional de Alta
55 Especialidad de la Mujer, Villahermosa); Antonio Villa Delgado (Hospital Mérida Yucatán; Mérida);
56 Javier Ladape Martinez (Hospital Juárez de México, Mexico DF).

57
58
59
60

Morocco: *Coordinator: Amine Ali Zeggwagh (Hôpital Ibn Sina, Rabat)*

Tarek Dendane (Hôpital Ibn Sina, Rabat); Abderrahim Azzouzi (Hôpital Ibn Sina, Rabat); Ahmed Sbihi (Hôpital Ibn Sina, Rabat); Wajdi Maazouzi & Mourad Amor (Hôpital des Specialites, Rabat); Charki Haimeur (Hôpital Militaire D'Instruction Mohamed V, Rabat).

Netherlands: *Coordinator: Michael A. Kuiper (Medical Center Leeuwarden (MCL), Leeuwarden)*

Matty Koopmans (Medical Center Leeuwarden (MCL), Leeuwarden); Uli Strauch, Dennis Bergmans & Serge Heines (Universitair Medisch Centrum Maastricht, Maastricht); Sylvia den Boer (Spaarneziekenhuis, Hoofddorp); Bas M. Kors (Kennemer Gasthuis, Haarlem); Peter van der Voort (Onze Lieve Vrouwe Gasthuis (OLVG), Amsterdam); Paul J. Dennesen (Medisch Centrum Haaglanden, Den Haag); Bert Beishuizen, Ingrid van den Hul, Erna Alberts, Harry PPM Gelissen & Eduard Bootsma (Vrije Universiteit Medisch Centrum (VUMC), Amsterdam); Auke Reidinga (Tjongerschans Ziekenhuis, Heerenveen).

New Zealand: *Coordinator: Jasmin Board & Andrew Davies (Alfred Hospital, Melbourne)*

Kim Heus, Diane Mackle & Paul Young (Wellington Hospital, Wellington); Rachael Parke, Eileen Gilder & Jodi Brown (CVICU Auckland City Hospital, Auckland); Lynette Newby & Catherine Simmonds (DCCM Auckland City Hospital, Auckland); Jan Mehrstens & Seton Henderson (Christchurch Hospital, Christchurch); Tony Williams, Judi Tai & Chantal Hogan (Middlemore, Auckland); Mary La Pine, John Durning & Sheree Gare (Waikato, Hamilton); Troy Browne, Shirley Nelson & Jennifer Goodson (Tauranga Hospital, Tauranga).

Panama: Julio Osorio (Hospital Rafael Hernández, Chiriquí)**Peru:** *Coordinator: Chabu Coronado*

Rollin Roldán Mori (Hospital Edgardo Rebagliatti Martins, Lima); Rosa Luz López Martínez (Hospital Guillermo Almenara Irigoyen, Lima)

Poland: Adam Mikstacki & Barbara Tamowicz (Karol Marcinkowski University Of Medical Sciences, Poznan).**Portugal:** *Coordinator: Rui Moreno (Hospital de Santo Antonio dos Capuchos, Centro Hospitalar de Lisboa Central, E.P.E., Lisboa)*

Eduardo Almeida (Hospital Garcia de Orta, Almada); Joana Silvestre (Centro Hospitalar de Lisboa Central); Heloisa Castro, Irene Aragão & Susana Alves Ferreira (Centro Hospitalar Do Porto - Hospital Geral De Santo António); Nelson Barros (Centro Hospitalar Trás-Os-Montes E Alto Douro, Vila-Real); Filomena Faria (Ipo); Carlos André Correia Casado (Hospital Da Luz); Fausto Fialho Moura (Hospital de Cascais); Paulo Marcal (Hospital De São Sebastião); Ricardo Matos (Hospital de Santo Antonio dos Capuchos, Centro Hospitalar de Lisboa Central, E.P.E., Lisboa); António Alvarez (Centro Hospitalar de Lisboa Norte)

Russian Federation: *Coordinator: Edward Nicolayenko (Hospital No.1, Moscow)*

Mikhail Kirov (Hospital No.1, Arkhangelsk); Andrey Yaroshetskiy (Hospital No.7, Moscow); Andrei Piontek (Hospital No.14, Ekaterinburg); Valery Subbotin (National Institute Of Surgery Named After A.V. Vishnevskij, Moscow)

Saudi Arabia: Yaseen Arabi, Olivia Dulfo, Chafrina Marie Olay, Edgardo E. Tabhan (King Saud Bin Abdulaziz University for Health Sciences, Riyadh)**Spain:** *Coordinator: Nicolas Nin*

1
2
3
4 Alfonso Muñoz & César Aragón (Hospital Carlos Haya, Málaga); Ana Villagrà (Corporación
5 Sanitaria y Universitaria Parc Taulí, Sabadell); Ainhoa Rosselló, & Joan Maria Raurich (Hospital
6 Universitario Son Espases, Mallorca); María Garitacelaya, Miguel Ángel González-Gallego &
7 Francisco Ortuño (Hospital Clínico Universitario San Carlos, Madrid); Miguel Fernández-Vivas
8 (Hospital Virgen de la Arrixaca, Murcia); David Freire (Hospital Juan Canalejo, A Coruña); Francisco
9 Guerrero & Francisco Manzano (Hospital Virgen de las Nieves, Granada); Juan Carlos Sotillo
10 (Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid); Alejandra Bustos (Hospital de Torrevejeja);
11 Alfredo Padrón, Pedro Rosas, Rafael Morales & Liliana Caipe (Hospital Doctor Negrín, Las Palmas
12 de Gran Canaria); Maurizio Bottiroli (Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona); José María
13 Nicolás (Hospital Clinic-IDIBAPS, Barcelona); Marta Ugalde (Hospital de Cruces, Barakaldo); Javier
14 Ruiz (Hospital Sagrado Corazón, Barcelona); Lucía Capilla (Hospital Morales Meseguer, Murcia);
15 Guillermo Muñiz (Hospital Central de Asturias, Oviedo); Jesús Sánchez-Ruiz (Hospital General de
16 Jerez de la Frontera); Javier Cebrián, Begoña Balerdi, Elena Parreño & Alvaro van Bommel (Hospital
17 Universitario La Fe, Valencia); César Pérez-Calvo (Fundación Jiménez Díaz, Madrid); Irene Dot
18 (Hospital del Mar, Barcelona); Javier Blanco (Complejo Hospitalario de Ciudad Real); Raquel
19 Manzanedo & José J. Blanco (Hospital Insular de Gran Canaria); Daniel Fontaneda, Raúl González &
20 Javier Díaz Domínguez (Complejo Hospitalario de León); Alfonso Moreno (Hospital San Pedro.
21 Logroño); Antonio Reyes & Ian Carrasco (Hospital de la Princesa, Madrid); Itziar Mintegui, Rosa
22 Sebastián & Javier García-Alonso, (Complejo Hospitalario de Donostia); Carolina Lorencio & Josep
23 María Sirvent (Hospital Universitario Dr. Josep Trueta, Girona); Patricia Jimeno (Hospital General de
24 Segovia); Miguel León (Hospital Arnau de Vilanova, Lleida); Pedro Galdos (Hospital Universitario
25 Puerta de Hierro, Majadahonda); Nuria Alonso (Hospital Universitario Nuestra Santa María del
26 Rosell, Cartagena); Julia López-Díaz (Hospital Universitario La Paz, Madrid); María Victoria de la
27 Torre, Jorge Vidal Hernández & Nicolás Zamboschi (Hospital Universitario Virgen de la Victoria,
28 Málaga); Francisco Lucena (Hospital Universitario de Valme, Sevilla); Gemma Rialp (Hospital Son
29 Llatzer, Mallorca); Raquel Montoiro (Hospital Clínico Lozano Blesa, Zaragoza); Victoria Goñi, María
30 Ángeles Pena & Antonio Maestre (Hospital Virgen del Rocío, Sevilla); Marc Fabra, Jacinto Baena &
31 Eva Benveniste (Hospital Germans Trias I Pujol, Badalona); Susana Temprano (Hospital 12 de
32 Octubre, Madrid); Jesús Sánchez (Hospital de Río Hortega, Valladolid); Carmen Campos (Hospital
33 Universitario Dr. Peset, Valencia); Sara Cabañes (Hospital Santiago Apóstol, Vitoria); María Elena
34 Pérez-Losada & José Claudio Leo (Complejo Hospitalario de Salamanca); Enrique Piacentini
35 (Hospital Mutua de Terrassa); María del Carmen de la Torre (Hospital de Mataró); Laura Álvarez-
36 Montero, Fernando Sánchez (Hospital Xeral Calde, Lugo); Antonio Viñuales (Hospital Lluís
37 Alcanyis, Xàtiva); Bernabé Álvarez (Hospital General de Alicante); Javier Castañeda (Hospital
38 Clínico de Valladolid); Ángela Alonso (Hospital de Fuenlabrada); María Isabel Ruiz (Complejo
39 Hospitalario de Jaén); Pedro Jesús Domínguez (Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva); Marcos
40 Delgado (Complejo Hospitalari de Manresa); Eugenio Palazón (Hospital Universitario Reina Sofía,
41 Murcia); Antonio García-Jiménez (Hospital Arquitecto Marcide, Ferrol); Rosa Álvaro (Hospital de La
42 Plana, Castellón); Clara Laplaza, Eva Regidor & Enrique Maraví (Complejo Hospitalario de Navarra,
43 Pamplona); José María Quiroga (Hospital de Cabueñes, Gijón); Amalia Martínez de la Gandara
44 (Hospital Infanta Leonor, Madrid); Cecilia Carbayo (Hospital Torrecárdenas, Almería); María Luisa
45 Navarrete (Hospital San Juan, Alicante); Manuel Valledor & Raquel Yano (Hospital San Agustín,
46 Avilés); José María Gutiérrez (Hospital General de Albacete); Javier González-Robledo (Hospital
47 Clínico de Salamanca); Amparo Ferrandiz, Alberto Belenguer & Lidón Mateu (Hospital General de
48 Castellón); Laura Sayagues (Complejo Hospitalario de Santiago de Compostela); María José Tolón
49 (Hospital Royo Vilanova, Zaragoza); Nieves Franco (Hospital de Móstoles); Elena Gallego (Hospital
50 San Pedro de Alcántara, Cáceres); Félix Lacomá (Hospital Quirón, Madrid); Patricia Albert (Hospital
51 del Sureste, Arganda); Vicente Arraez (Hospital Universitario General, Elche); Mar Gobernado
52 (Hospital General de Soria); Susana Moradillo (Hospital Río Carrión, Palencia); Carolina Gímenez-
53 Esparza (Hospital de la Vega Baja, Orihuela); Teresa Sánchez de Dios (Complejo Hospitalario
54 Montecelo, Pontevedra); Carlos Marian Crespo (Hospital General de Guadalajara); Cecilia Hermosa,
55 Federico Gordo (Hospital del Henares, Coslada); Genis Carrasco (Hospital SCIAS, Barcelona); María
56 Ángeles Alonso (Trauma ICU, Hospital 12 de Octubre, Madrid); Alejandro Algora (Fundación
57
58
59
60

Hospital Universitario de Alcorcón, Madrid); Raúl de Pablo (Hospital Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares); Sofía García (Hospital del Poniente, El Ejido); Ana Carolina Caballero (Hospital de Zamora); José María Montón (Hospital Obispo Polanco, Teruel); Teresa Mut (Hospital Provincial de Castellón); Eva Manteiga (Hospital Infanta Cristina, Parla); Alejandro de la Serna (Hospital de Galdakao); Ana Esther Trujillo (Hospital General de La Palma); Rafael Blancas (Hospital del Tajo, Aranjuez); Inmaculada Vallverdú (Hospital Universitario San Juan, Reus); José Manuel Serrano (Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba); Miquel Ferrer (Hospital Clinic-IDIBAPS, Barcelona); Juan Diego Jiménez (Hospital de Don Benito); Carlos Gallego (Hospital Infanta Elena, Valdemoro); Dolores Vila (Hospital Meixoeiro, Vigo); Luis Marina (Complejo Hospitalario de Toledo); Valentín Parra (Hospital de Sagunto); Juan Ramón Cortés (Complejo Hospitalario de Ourense).

Taiwan: Chen Chin-Ming & Ai-Chin Cheng (Chi Mei Medical Center, Tainan City)

Tunisia: *Coordinator: Fekri Abroug (Hospital Fattouma Bourguina, Monastir)*

Besbes Mohamed (Hospital Abderrahmane Mami, Ariana); Imed Chouchene (Hospital Universitarie Farhat Hached, Sousse); Mounir Bouaziz (CHU Habib Bourguiba, Sfax); Stambouli Neji & Islem Ouanes (Hospital Fattouma Bourguina, Monastir); Ayed Samia (Hospital Taher Sfar City :Mahdia).

Turkey: *Coordinator: Nahit Cakar (Istanbul Medical Faculty, Istanbul)*

Ismail Kati (Medical Faculty of Yuzuncu Yil University, Van) Ali Aydim Altuncan (Faculty of Medicine Mersin University); Remzi Iscimen (Uludag University Faculty of Medicine, Bursa); Zafer Dogan (Sutcu Imam University, Kahramanmaraş); Bilge Çetin(Erciye University); Tayfun Adanir (Atatürk Hospital , Izmir); Sabriye Guvenç (Anadolu Medical Center Istanbul); Unase Büyükköçak (Kirikkale University).

United States: *Coordinator: Antonio Anzueto (University Hospital San Antonio and South Texas Veterans Health Care System)*

Ashley Ellis & Gary Kinasewitz (Oklahoma University Health Science Center &VA medical Center, Oklahoma City); Allan Walkey & Phil Alkana; (Boston Medical Center, Boston); Gregory A. Schmidt, Susan Gillen, Kathleen Lilli, Jennifer Twombly, Denice Wells & Larry Welder; (University of Iowa Hospitals and Clinics, Iowa City); Alejandro Arroliga, Alfredo Vasquez-Sandoval, Vincent John Scott, Craig Cernosek & Christopher Spradley; (Temple Clinic, Scott & White Healthcare, Temple); Dimple Tejwani, Sindhaghatta Venkatram & Gilda Diaz-Fuentes (Bronx Lebanon Hospital Center, New York); Amber Monson, Anthony Saleh, Madhav Gudi & George Liziamma; (New York Methodist Hospital, New York); Mohamed A Saad, Crissie De Spirito, Bryan Beatty, Samir Vermani & Crissie Despirito; (University of Louisville School of Medicine Hospital, Louisville); Zaza Cohen, Ameer Patrawalla, Samir Abdelhadi, Rupesh Vakil & Steven Y. Chang (UMDNJ-New Jersey Medical School, Newark); Brian Sherman, Rosanna Del Giudice & John Oropell (The Mount Sinai Medical Center, New York); Timothy D Girard, Cayce Strength, Joyce Okahashi, Leanne Boehm & Matthew Kirchner (Vanderbilt University School Of Medicine, Nashville); Ashley Ellis & Gary Kinasewitz (Oklahoma City VA Medical Center, Oklahoma City); Erwin J. Oei, Sebastian Circo, Nelson Medina & Mohammed Al-Jagbeer (Morristown Medical Center, Morristown); V.J. Cardenas, Jr & Smyth Smith (University Of Texas Medical Branch at Galveston); Shelby Sutton, Marcela Canola-Mazo, Tim Houlihan, Yogeet Kaur & Travis Parry (University Hospital San Antonio and South Texas Veterans Health Care System); Craig A. Piquette & Kerry Canady (Omaha VA Medical Center. Omaha); Rahul Nanchal & Dana K. Soetaert (Medical College Of Wisconsin); Maria del Mar Torres-Perez, Carlos Robles-Arias & William Rodriguez-Cintrón (VA Caribbean Health Care System, San Juan, Puerto Rico); Mark Tidswell, Jennifer Germain, Lori-Ann Kozikowski & Erin Braden (Baystate Medical Center, Springfield); Geneva Tatem (Henry Ford Hospital Detroit)

Uruguay: *Coordinator: Javier Hurtado (Hospital Español & CUDAM, Montevideo)*

1
2
3
4 Alberto Deicas (CASMU N°2, Montevideo); Daniel Weiss (Hospital Pasteur, Montevideo); Marta
5 Beron (Hospital Maciel, Montevideo); Román Garrido (Hospital Evangélico, Montevideo); Cristina
6 Santos & Mario Cancela (Hospital de Clínicas, Montevideo); Raúl Lombardi (Impasa, Montevideo);
7 Pedro Alzugaray (CAAMOC, Carmelo, Sanatorio Americano, Montevideo & Orameco, Colonia);
8 Jorge Gerez (Hospital Policial, Montevideo); Silvia Mareque (Sanatorio CAMS, Mercedes); Graciela
9 Franca (Círculo Católico, Montevideo); Oscar Cluzet (Sanatorio Americano, Montevideo); Edgardo
10 Nuñez (Sanatorio Mautone & Hospital de Maldonado, Maldonado); Julio Pontet (Hospital de Florida,
11 Florida); Sergio Cáceres (Centro Cardiológico Sanatorio Americano, Montevideo); Elias Caragna
12 (CRAMI, Las Piedras); Alberto Soler (COMEPA & Hospital Escuela del Litoral, Paysandú); Frank
13 Torres (Sanatorio Cantegril, Punta del Este); Gastón Pittini (CAAMEPA, Pando).

14
15 **Venezuela:** *Coordinator: Gabriel d'Empaire (Hospital de Clínicas de Caracas)*

16 Stevens Salva & Fernando Pérez (Hospital de Clínicas de Caracas); Clara Pacheco & Zoraida Parra
17 (Hospital Clínico Universitario de Caracas); Ingrid Von der Osten (Hospital Miguel Pérez Carreño,
18 Caracas); Luis Williams & José Salinas (Hospital Centro de Especialidades de Anzoátegui).

19
20
21 **Vietnam:** Do Danh Quynh, Pham Thi Van Anh, Nguyen Huu Hoang & Nghuyen ba Tuan (Viet Duc
22 Hospital, Hanoi).

23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

REFERENCES:

1. Hill NS, Brennan J, Garpestad, et al. Noninvasive ventilation in acute respiratory failure. *Crit Care Med* 2007; 35: 2402-2407.
2. Masip J, Betbesé AJ, Páez J, et al. Non-invasive pressure support ventilation versus conventional oxygen therapy in acute cardiogenic pulmonary oedema: a randomised trial. *Lancet* 2000; 356:2126-2132.
3. Thille AW, Contou D, Fragnoli C, et al. Non-invasive ventilation for acute hypoxemic respiratory failure: intubation rate and risk factors. *Crit Care* 2013;17: R269.
4. Demoule A, Girou E, Richard JC, et al. Increased use of noninvasive ventilation in French intensive care units. *Intensive Care Med* 2006; 32:1747-1755
5. British Thoracic Society Standards of Care Committee. Noninvasive ventilation in acute respiratory failure. *Thorax* 2002; 57:192-211.
6. Devlin JW, Nava S, Fong JJ, et al. Survey of sedation practices during noninvasive positive-pressure ventilation to treat acute respiratory failure. *Crit Care Med* 2007; 35:2298-302.
7. Conti G, Arcangeli A, Antonelli M, et al. Sedation with sufentanil in patients receiving pressure support ventilation has no effects on respiration: a pilot study. *Can J Anaesth* 2004; 51:494-499.
8. Esteban A, Frutos-Vivar F, Muriel A, et al. Evolution of mortality over time in patients receiving mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188: 220-230.
9. Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ, et al. The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:1338-1344.
10. Hanley JA, Negassa A, Edwardes MD, et al. Statistical analysis of correlated data using generalized estimating equations: an orientation. *Am J Epidemiol* 2003; 157: 364-75.
11. Constantin JM, Schneider E, Cayot-Constantin S, et al. Remifentanil-based sedation to treat noninvasive ventilation failure: a preliminary study. *Intensive Care Med* 2007; 33: 82-87.
12. Akada S, Takeda S, Yoshida Y, et al. The efficacy of dexmedetomidine in patients with noninvasive ventilation: a preliminary study. *Anesth Analg* 2008;107:167-170.

- 1
2
3
4 13. Senoglu N, Oksuz H, Dogan Z, et al. Sedation During Noninvasive Mechanical Ventilation With
5 Dexmedetomidine or Midazolam: A Randomized, Double-Blind, Prospective Study. *Curr Ther*
6 *Res* 2010; 71:141-153
7
8
9 14. Clouzeau B, Bui HN, Vargas F, et al. Target-controlled infusion of propofol for sedation in
10 patients with non-invasive ventilation failure due to low tolerance: a preliminary study. *Intensive*
11 *Care Med* 2010; 36:1675-1680.
12
13 15. Rocco M, Conti G, Alessandri E, et al. Rescue treatment for noninvasive ventilation failure due to
14 interface intolerance with remifentanyl analgosedation: a pilot study. *Intensive Care Med* 2010;
15 36:2060-2065.
16
17 16. Huang Z, Chen YS, Yang ZL, Liu JY. Dexmedetomidine versus midazolam for the sedation of
18 patients with non-invasive ventilation failure. *Intern Med* 2012; 51:2299-2305.
19
20 17. Devlin JW, Al-Qadheeb NS, Chi A, et al. Efficacy and safety of early dexmedetomidine during
21 noninvasive ventilation for patients with acute respiratory failure: a randomized, double-blind,
22 placebo-controlled pilot study. *Chest* 2014; 145:1204-1212.
23
24 18. Ozyilmaz E, Ugurlu AO, Nava S. Timing of noninvasive ventilation failure: causes, risk factors,
25 and potential remedies. *BMC Pulm Med* 2014; 14: 19
26
27 19. Lefebvre G, Delaney JA, Platt RW. Impact of mis-specification of the treatment model on
28 estimates from a marginal structural model. *Stat Med* 2008; 27:3629-3642.
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

DISCUSIÓN

En esta tesis doctoral se muestra la aproximación estadística a la estimación de la causalidad en estudios observacionales mediante la técnica del índice de propensión, para aportar la mejor evidencia disponible en dos situaciones clínicas en las que los ensayos clínicos aleatorizados no han mostrado resultados concluyentes.

La limitación principal del estudio observacional viene dada por la falta de asignación aleatoria a los tratamientos, esto implica la necesidad de ajustar por otras variables para evaluar correctamente la asociación entre la intervención y el resultado. La selección de variables es un aspecto fundamental en el análisis de los estudios observacionales para evitar la amenaza de que algún confusor no se incluya en los ajustes. En los artículos que forman parte de esta tesis doctoral, la selección de variables para la creación del índice de propensión se basó en la asociación teórica con el desenlace, realizando gráficos causales, con la participación experta de los investigadores clínicos y no atendiendo de forma exclusiva a criterios estadísticos. Tal como se ha propuesto en varias investigaciones (48;51) la selección de variables relacionadas sólo con el tratamiento y no con el desenlace no es una buena manera de ajustar, dado que incrementa el sesgo en la estimación de la intervención.

En esta tesis doctoral los diseños de las dos investigaciones clínicas han sido estudios observacionales. Si bien la máxima fuerza de evidencia en la estimación de un efecto causal es obtenida de los ensayos clínicos, los estudios observacionales pueden aportar fuerza probatoria si los ajustes son adecuados. Diversos estudios han realizado la comparación entre los resultados obtenidos en estudios observacionales mediante el análisis estadístico de índice de propensión con los resultados obtenidos en los estudios aleatorizados. En estas comparaciones se han usado investigaciones publicadas para la misma patología, con pacientes, intervención, comparación

y desenlaces similares, lo que se conoce como PICO, mostrando resultados dispares. En el estudio de Baker(52) se compara el efecto de la anestesia epidural en embarazadas en la tasa de cesárea, estimado mediante tres tipos de análisis: índice de propensión, controles históricos y metanálisis de ensayos clínicos, el resultado principal del estudio muestra que sólo el efecto de la anestesia epidural en la cesárea es estadísticamente significativo en el análisis con IP y no con metanálisis, ni con controles históricos. En este artículo se postula la existencia de un posible sesgo en los estudios con IP de esta revisión, debido a la no inclusión de variables relacionadas con el evento elegido (intensidad del dolor, práctica clínica habitual, dilatación cervical o progresión de la dilatación).

Otro estudio(53) realizado con investigaciones publicadas en pacientes con síndrome coronario agudo muestra que para las 17 preguntas de investigación comunes, es decir con mismo PICO, respondidas mediante índices de propensión y ensayos clínicos, las diferencias entre los efectos encontrados son estadísticamente significativas en sólo dos PICOs y que en 13 de los 17, los estudios observacionales tienden a publicar resultados más alejados del no efecto que los ensayos clínicos. En contraste, en el ámbito de unidades de cuidados intensivos, un estudio(54) reciente con el objetivo de comparar el tamaño del efecto obtenido mediante índice de propensión frente al resultado de los ensayos clínicos y metanálisis de ensayos clínicos establece que los resultados provenientes de estudios observacionales infraestiman el tamaño del efecto en medicina intensiva.

Las discrepancias observadas entre estos métodos pueden ser debidas a varias razones entre las que se proponen:

El sesgo de publicación, al tratarse de búsqueda de publicaciones ya realizadas, el sesgo de publicación podría impactar de forma distinta en estudios observacionales que en ensayos clínicos. Es conocido que si los efectos de los tratamientos son cercanos a la hipótesis nula, las investigaciones tienen menos probabilidad de ser publicadas, este hecho podría ser más frecuente en estudios observacionales que en ensayos clínicos. En los ensayos clínicos es obligado el registro del protocolo y se establece un compromiso de

publicación. En un estudio observacional con un efecto no significativo en el tratamiento es posible que no se publique debido a que el autor no lo envíe a publicarlo o que el editor lo encuentre menos atractivo.

La fecha de publicación, por ejemplo, en el estudio de Baker se observa que la mayoría de los ensayos clínicos son más recientes que los estudios observacionales por lo que la existencia de un efecto cohorte podría confundir los hallazgos.

Existen recomendaciones aceptadas por la comunidad científica de cómo escribir los ensayos clínicos aleatorizados normas CONSORT(55;56), hasta la fecha no hay normas para cómo escribir los índices de propensión más allá de las normas realizadas para estudios observacionales(57;58).

La selección de variables por las que corregir es fundamental en un estudio observacional y menos crucial en ensayos clínicos.

Dado que se ha realizado los ajustes por los confusores adecuados se postula que los resultados de los estudios de esta tesis están cerca del verdadero valor del estimador causal.

Comparación del índice de propensión y los modelos de regresión

El análisis más habitual para la evaluación del efecto causal de una intervención se ha realizado mediante modelos de regresión multivariable. En esta tesis se ha utilizado metodología basada en el índice de propensión, dado que hay varias ventajas técnicas del índice de propensión sobre los modelos de regresión multivariable. En primer lugar en los modelos de regresión es necesario establecer de forma correcta la relación entre cada una de las variables y la variable resultado, en un índice de propensión esta asunción no es necesaria salvo que se corrija por el índice de propensión o se introduzca alguna variable para corregir en el emparejamiento por índice de propensión. En un índice de propensión se asume que la distribución de las covariables condicionada al índice de propensión es similar entre tratados y no tratados existiendo varias maneras de verificar esta asunción, como se ha visto en esta

tesis. En los modelos de regresión esta asunción no es evaluada. En un ensayo clínico, la tabla de características basales es un reflejo de la comparabilidad de los grupos, de igual forma en un IP y en particular en el emparejamiento por índice de propensión, la tabla de características basales antes y después del emparejamiento ayuda al lector a la hora de evaluar la semejanza de los pacientes según los tratamientos antes y después del emparejamiento.

Diversos estudios han comparado los resultados de modelos de regresión y de índices de propensión con resultados contradictorios. Cepeda y colaboradores(59) establecen mediante simulación que el índice de propensión estima el efecto de forma menos sesgada, más robusta y más precisa que la regresión logística sólo si el número de eventos por confusores considerados es menor de 7. Shah(60) encuentra en una revisión de la literatura 78 asociaciones que evalúan la relación entre una exposición y un evento, utilizando modelos de regresión e índice de propensión, encontrando que en sólo 8 las diferencias entre las dos aproximaciones fueron estadísticamente distintas. En este artículo se encuentra que los índices de propensión estaban realizados de forma incorrecta, situación que se ve favorecida por la no existencia de normas sobre cómo escribir un artículo con esta técnica de análisis. Sturmer(61) establece en un estudio de revisión que en sólo el 13% de las comparaciones entre índice de propensión y modelo de regresión hay diferencias entre los efectos de más de un 20%. Delaney(62) compara modelos marginales estructurales (MME) con modelos de regresión tomando como referencia los resultados obtenidos en los metanálisis. En el escenario clínico se quiere estimar el efecto de los Betabloqueantes tras infarto de miocardio y encuentra que los resultados obtenidos mediante MME son similares con los metanálisis de los ensayos clínicos mientras que los modelos de regresión sobrestiman el efecto de los Betabloqueantes. Suarez(63), en una revisión de la literatura, analiza los resultados de 65 publicaciones en las que comparan los efectos obtenidos en un análisis de regresión vs MME. En esta revisión 164 asociaciones de la exposición con el evento son evaluadas, en un 11% las asociaciones son opuestas, pasando de efecto protector a riesgo y en un 40% las diferencias en los efectos son mayores del 20%.

El IP tiene también la ventaja, ya mencionada en la introducción, de la reducción de la dimensionalidad, esta cualidad es particularmente interesante en situaciones en las que el número de eventos es pequeño. Varios autores han estudiado cual es el número de variables máximas que se pueden introducir en un modelo de regresión, la regla más utilizada consiste en incluir 1 variable por cada 10 eventos en el caso de un modelo de regresión logística o de Cox(64;65), en otro estudio(66)se muestra que con menos de 10 eventos los estimadores son estables. La regresión tiene como ventaja su utilización más generalizada, la posible evaluación de interacciones y las extensiones a diseños complejos.

Filtros de vena cava inferior en trombosis venosa profunda

La mayor evidencia hasta ahora de la utilización de filtro de vena cava inferior en enfermedad tromboembólica venosa (ETEV) proviene del ensayo clínico de Decousus, los resultados de este estudio no mostraron diferencias en la frecuencia de mortalidad durante el seguimiento. Todos los pacientes de este ensayo fueron anticoagulados, por lo que la evidencia sobre la eficacia y seguridad de los filtros en pacientes con contraindicación para la anticoagulación es indirecta.

El estudio realizado en esta tesis ha analizado una muestra de más de 40.000 pacientes manejados según práctica clínica habitual. Los pacientes que recibieron un filtro por contraindicación absoluta o relativa para la anticoagulación fueron emparejados mediante índice de propensión con pacientes con un riesgo de sangrado similar que no recibieron un filtro. Los resultados de esta investigación indican que la colocación de un filtro de vena inferior se asocia a una reducción estadísticamente significativa en la tasa de mortalidad por TEP a 30 días (1,7% vs 4,9%, $p= 0,03$) y con una mayor tasa de recurrencia trombótica (6,1% vs. 0,6%). Aunque la mortalidad por todas las causas fue menor en el grupo tratados con filtros (6,6% vs 10,2%) esta diferencia no fue estadísticamente significativa. En nuestro estudio, la tasa de

sangrado mayor se redujo en el grupo de filtro (3,8% vs 5,2%). Este hallazgo se puede explicar por un menor uso de anticoagulantes y por la reducción en las dosis de anticoagulantes en los pacientes que la recibieron. Los resultados obtenidos se mantuvieron en el mismo sentido cuando otras opciones del índice de propensión fueron usadas, por ejemplo cuando se utilizaron diferencias máximas distintas (calipers), los estimadores permanecieron estables. Estos resultados son comparables a los obtenidos en otras cohortes de pacientes, Stein et al (67) en un estudio retrospectivo de base poblacional encuentra, en pacientes con embolismo pulmonar estables, una reducción de la mortalidad a 30 días, siendo del 7,2% en el grupo de pacientes con filtro frente al 7,9% en pacientes que no reciben filtro. Esta diferencia fue mayor en el subgrupo de pacientes inestables hemodinámicamente, 7,6% en el grupo de filtros frente a un 18% en el grupo sin filtros.

Este mismo autor, en artículos publicados en 2014 (68;69) analiza el efecto de los filtros de vena cava en función de la edad de los pacientes y encuentra que la utilización de un filtro de vena cava inferior reduce la tasa de complicaciones fatales en varios tramos de edad, los efectos más grandes entre tratados con filtros frente a anticoagulación se producen en el subgrupo de mayores de 80 años, una reducción absoluta del riesgo mayor del 27% (36,2% vs 64%), este estudio no corrige por ninguna variable, salvo la edad. Con estos datos, los autores concluyen que existe una clara infrautilización de filtros en pacientes ancianos. En un estudio(70) que incluyó a 66 pacientes japoneses que recibieron un filtro de vena cava inferior para prevenir un nuevo tromboembolismo pulmonar, con 50 pacientes que fueron simultáneamente anticoagulados. De ellos, 5 pacientes fallecieron en los 30 primeros días después de la colocación del filtro. En tres pacientes la mortalidad estuvo relacionada con la ETEV, un paciente falleció por sepsis y otro por cáncer. Ninguno experimentó una recidiva trombótica.

Duffet et al.(71) analizaron en un estudio retrospectivo las complicaciones asociadas a la inserción de un filtro de vena cava. Incluyeron 338 pacientes que fueron seguidos con una mediana de seguimiento de 16,3 meses y observaron una incidencia de complicaciones trombóticas del 11%. En nuestro estudio la tasa de recidiva trombótica no fatal en el grupo de pacientes con filtro

fue del 6,1%, probablemente en relación con la menor duración de seguimiento de nuestros pacientes para el evento principal.

Fortalezas

Los pacientes que han participado en este estudio forman parte del registro RIETE, con enfermedad tromboembólica venosa (trombosis venosa profunda (TVP) y/o embolia de pulmón(EP)), con diagnóstico confirmado y seguimiento posible en los 3 primeros meses. Estos pacientes son tratados por sus médicos según la práctica habitual del centro y no hay criterios de exclusión ni por edad ni por enfermedades concomitantes, por lo que los resultados de este estudio podrían ser trasladables a la práctica habitual, dado que el sesgo de selección es poco probable.

Los resultados obtenidos han sido consistentes cuando se ha realizado análisis de sensibilidad cambiando distintas opciones del índice de propensión. También se realizó un análisis mediante modelos de regresión logística binaria ajustado por las mismas variables que entraron en el IP, en el que el efecto de la colocación del filtro en la mortalidad por todas las causas fue de 0,67 (0,43; 1,04).

El emparejamiento mediante índice de propensión funcionó adecuadamente, sólo 24 pacientes con filtro no fueron emparejados, de estos, 2 pacientes fallecieron, y ninguno tuvo ni recidivas ni hemorragias en los 30 primeros días tras colocación del filtro.

Este estudio mereció una editorial(72) en la misma revista en la que fue publicado y ha sido referenciado en la última guía de la Sociedad Europea de Cardiología(73) indicando que la colocación de un filtro de vena cava inferior podría reducir la mortalidad por TEP a 30 días.

Limitaciones del estudio

El estudio es observacional por lo que la confusión residual no puede ser descartada. Una debilidad podría ser el hecho de que los pacientes con filtro también recibieran anticoagulación aunque en dosis subóptimas por el miedo al sangrado y en menos tiempo y cantidad que en el grupo sin filtros.

El estudio es retrospectivo aunque todas las variables que han sido analizadas en este artículo fueron recogidas expresamente en el momento del ETEV con instrucciones de cumplimentación adecuadas.

No se ha analizado en este estudio el tipo de filtro.

Los resultados de este estudio no se han validado en otra cohorte.

El artículo recibió una carta al director en el que se advertía del posible sesgo de tiempo inmortal, argumentando que los pacientes con filtro, dado que era colocado con posterioridad al ingreso en el registro, eran pacientes “mejores” puesto que habían sobrevivido al ETEV inicial. Por lo tanto los pacientes que fallecían en la fase inmediata del ETEV tenían menos posibilidad de recibir el filtro.

Como análisis de sensibilidad en la respuesta a la carta al director, se evaluó cuantos pacientes del grupo sin filtro, tras el emparejamiento por el índice de propensión, fallecieron antes del día que se implantó el filtro en su pareja, encontrándose que sólo 8 pacientes sin filtro permanecían vivos en el mismo día que su pareja con filtro. Excluyendo estas 8 parejas los resultados no cambiaron, la inserción del filtro se asoció estadísticamente con una disminución en la mortalidad relacionada con el embolismo pulmonar.

Debido a que no todos los pacientes con filtro encontraron pareja, un sesgo de emparejamiento incompleto podría haberse cometido, dado que fueron pocos (24 de 344) los pacientes con filtro que no encuentran pareja y con pocos eventos (2 muertes, ninguna recurrencia y ninguna hemorragia), creemos que el posible sesgo no es importante y no modificaría los resultados del estudio.

Sedación y analgesia en ventilación no invasiva

En el segundo artículo, se estima el efecto de la administración de sedación y/o analgesia durante la ventilación mecánica no invasiva. Las proporciones de fracaso de nuestro estudio, según el tratamiento recibido durante el seguimiento, oscilaron entre un 21% en el grupo de no sedación ni analgesia durante el seguimiento, hasta el 31% del grupo tratado con sedación o analgesia. La combinación de analgesia y sedación tuvo una frecuencia de fracaso cercana al 45%. Estos valores son conformes con los obtenidos en el estudio de Huang et al.(74) en pacientes con edema pulmonar cardiogénico agudo en el que encuentra una proporción de fracaso del 32%, con frecuencias más altas en el grupo de Midazolam (45%) que en el grupo de Dexmedetomidina (21%). Akada(75) no reporta ningún fracaso en 10 pacientes tratados con sedación. Senoglu et al.(76) comparan en un ensayo clínico de 40 pacientes no colaboradores, alcanzando buenos niveles de sedación y sin ningún fracaso que requiera intubación.

Tras ajustar por confusores clínicamente relevantes los resultados de nuestro estudio muestran que la administración concomitante de analgesia y sedación se asocia estadísticamente con el fracaso de VNI, OR=5,7. En nuestro estudio la utilización de sedación sin combinar con analgesia no se asoció estadísticamente con el fracaso de la VNI, aunque el fracaso fue más frecuente en el grupo de sedación que en el grupo no tratado, OR=2,8. Estos resultados son compatibles a lo publicado en un estudio publicado en 2014 por Devlin et al.(77) en el que se compara Dexmedetomidina o placebo mediante un estudio aleatorizado de 36 pacientes con fracaso respiratorio en las primeras 8 horas después de empezar la VNI. Este estudio encuentra que no hay efecto estadísticamente significativo de la Dexmedetomidina en la tasa de tolerancia de VNI (OR= 1,44 IC 95%: 0,44 ; 4,70).

La mortalidad observada durante la estancia, según el tratamiento recibido, osciló entre el 20,5% de los pacientes que no reciben sedación ni analgesia durante la VNI, hasta el 32,5% de los pacientes con la combinación de tratamientos, estos resultados son consonantes con los obtenidos en el estudio

de Akada en el que la mortalidad observada fue del 20% e inferiores a los mostrados por Senoglu en el que la mortalidad es del 50%.

Fortalezas

Nuestro estudio representa el estudio observacional más grande en pacientes con VNI que evalúa el efecto de la sedación, analgesia y combinación de sedación y analgesia en pacientes críticos con necesidad de VNI. Mediante la utilización de modelos marginales estructurales, se ha mostrado que la combinación de analgesia y sedación se asocia fuertemente con el fracaso de la ventilación mecánica no invasiva. Esta combinación debería ser manejada con precaución por los médicos responsables de estos pacientes. Este efecto deletéreo del uso simultáneo de sedación y analgesia no había sido publicado con anterioridad. En los estudios realizados anteriormente, ni la sedación ni la analgesia se han asociado con más fracaso de la VNI. Otras variables (SaO₂, cociente PaO₂/FiO₂, frecuencia respiratoria) fueron usadas para ajustar el efecto de la sedanalgesia y los resultados no cambiaron el sentido de las asociaciones.

Con la mismas variables que en el modelo marginal, se realizó un análisis estadístico mediante modelos de regresión para medidas repetidas (GEE), los estimadores obtenidos del efecto del tratamiento fueron compatibles con los obtenidos en el modelo MSM, el efecto de la analgesia en el fracaso de VNI era pequeño (OR=1,1 IC 95%: 0,7;1,7), la analgesia (OR=1,9 IC 95%: 1,1; 3,4) y la combinación de sedación y analgesia (OR= 5,4 IC 95%: 2,6; 11,1).

Limitaciones del estudio

En nuestro estudio, la tolerancia clínica de la VNI en el paciente y su interacción con el ventilador no fue recogida directamente. Para la evaluación de la situación basal de los enfermos incluidos, se utilizó la escala de sedación de RASS (desde niveles de muy agitado a muy sedado), que representa una buena aproximación para evaluar la tolerancia clínica de la VNI durante el tiempo.

Otra limitación es la ausencia de un protocolo de manejo de la VNI en los centros integrantes del estudio lo que implica que las dosis de sedación y analgesia puedan haber sido muy variables, en las UCIs participantes debido al carácter observacional del estudio. Además la decisión de comenzar y terminar la VNI se basó en la práctica clínica habitual, con el mejor juicio clínico del médico.

El modelo marginal estructural tal como se ha planteado en este estudio no permite la evaluación del efecto de los distintos fármacos utilizados ni de las dosis empleadas en cada paciente.

Sin embargo, el análisis realizado mediante MSM ha permitido ajustar por confusores tiempo dependientes de tal forma que el efecto de la confusión por las variables que han sido medidas es pequeño, la amenaza de la confusión no medida no se puede evaluar en el estudio observacional. Además del análisis publicado otros ajustes fueron realizados, y los resultados permanecieron estables.



CONCLUSIONES

En pacientes con trombosis venosa profunda y riesgo alto de sangrado la colocación de un filtro de vena cava inferior reduce la mortalidad por embolismo pulmonar comparándolo con el tratamiento habitual basado en terapia anticoagulante.

En pacientes con trombosis venosa profunda y riesgo alto de sangrado la colocación de un filtro de vena de cava inferior incrementa la recurrencia de trombosis venosa profunda comparándolo con el tratamiento habitual basado en terapia anticoagulante.

En pacientes ingresados en una unidad de cuidados intensivos, con ventilación mecánica no invasiva, la administración simultánea de analgesia y sedación se asocia con el fracaso de la ventilación mecánica no invasiva.

En pacientes ingresados en una unidad de cuidados intensivos, con ventilación mecánica no invasiva, la administración simultánea de analgesia y sedación se asocia con la muerte durante la estancia en la UCI.

En pacientes ingresados en una unidad de cuidados intensivos, con ventilación mecánica no invasiva, la administración de analgesia no se asocia ni con el fracaso de la VNI ni con la muerte durante la estancia en la UCI.

En pacientes ingresados en una unidad de cuidados intensivos, con ventilación mecánica no invasiva, la administración de sedación no se asocia ni con el fracaso de la VNI ni con la muerte durante la estancia en la UCI.

REFERENCIAS

- (1) Rothman K.J. Epidemiología Moderna. Ediciones Díaz de Santos; 1987.
- (2) Concato J, Shah N, Horwitz RI. Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research designs. N Engl J Med 2000 Jun 22;342(25):1887-92.
- (3) Mann CJ. Observational research methods. Research design II: cohort, cross sectional, and case-control studies. Emerg Med J 2003 Jan;20(1):54-60.
- (4) Cochran WG. The Planning of Observational Studies of Human Populations. Journal of the Royal Statistical Society Series A (General) 1965 Jan 1;128(2):234-66.
- (5) Pearl J. An introduction to causal inference. Int J Biostat 2010 Jan 6;6(2):1557-4679.
- (6) Rubin DB. Estimating Causal Effects of Treatments in Randomized and Non-randomized Studies. Journal of Educational Psychology, 1974 Jan;66(5):688-701.
- (7) Imbens GW. Nonparametric Estimation of Average Treatment Effects Under Exogeneity: A Review. Review of Economics and Statistics 2004;86(1):4-29.
- (8) Austin PC. Different measures of treatment effect for different research questions. J Clin Epidemiol 2010 Jan;63(1):9-10.
- (9) Rosenbaum P, Rubin D. The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. Biometrika 1983;1983 70(3):41-55.

(10) Rubin DB. Estimating causal effects from large data sets using propensity scores. *Ann Intern Med* 1997 Oct 15;127(8 Pt 2):757-63.

(11) Austin PC. An Introduction to Propensity Score Methods for Reducing the Effects of Confounding in Observational Studies. *Multivariate Behav Res* 2011 May;46(3):399-424.

(12) Austin PC. Propensity-score matching in the cardiovascular surgery literature from 2004 to 2006: a systematic review and suggestions for improvement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007 Nov;134(5):1128-35.

(13) Rosenbaum PR, Silber JH. Amplification of Sensitivity Analysis in Matched Observational Studies. *J Am Stat Assoc* 2009 Dec 1;104(488):1398-405.

(14) Harrell FE, Jr., Lee KL, Mark DB. Multivariable prognostic models: issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy, and measuring and reducing errors. *Stat Med* 1996 Feb 28;15(4):361-87.

(15) Austin PC, Mamdani MM. A comparison of propensity score methods: a case-study estimating the effectiveness of post-AMI statin use. *Stat Med* 2006 Jun 30;25(12):2084-106.

(16) Brookhart MA, Wyss R, Layton JB, Sturmer T. Propensity score methods for confounding control in nonexperimental research. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2013 Sep 1;6(5):604-11.

(17) Austin PC. The performance of different propensity-score methods for estimating relative risks. *J Clin Epidemiol* 2008 Jun;61(6):537-45.

(18) Austin PC. The performance of different propensity score methods for estimating marginal odds ratios. *Stat Med* 2007 Jul 20;26(16):3078-94.

(19) 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 Sep 10;29(20):2137-48.

(20) Austin PC. Comparing paired vs non-paired statistical methods of analyses when making inferences about absolute risk reductions in propensity-score matched samples. *Stat Med* 2011 May 20;30(11):1292-301.

(21) Austin PC. The relative ability of different propensity score methods to balance measured covariates between treated and untreated subjects in observational studies. *Med Decis Making* 2009 Nov;29(6):661-77.

(22) Austin PC. Optimal caliper widths for propensity-score matching when estimating differences in means and differences in proportions in observational studies. *Pharm Stat* 2011 Mar;10(2):150-61.

(23) Austin PC, Lee DS. The concept of the marginally matched subject in propensity-score matched analyses. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2009 Jun;18(6):469-82.

(24) Brookhart MA, Schneeweiss S, Rothman KJ, Glynn RJ, Avorn J, Sturmer T. Variable selection for propensity score models. *Am J Epidemiol* 2006 Jun 15;163(12):1149-56.

(25) Robins JM, Hernan MA, Brumback B. Marginal structural models and causal inference in epidemiology. *Epidemiology* 2000 Sep;11(5):550-60.

(26) Hernan MA. Expert knowledge, confounding and causal methods. *Gac Sanit* 2001 Dec;15 Suppl 4:44-8.

(27) Fewell Z, Hernan MA, Wolfe, Sterne JA. Controlling for time-dependent confounding using marginal structural models. *Stata Journal* 2004;4(4):402-20.

(28) De Stavola BL, Daniel RM. Marginal structural models: the way forward for life-course epidemiology? *Epidemiology* 2012 Mar;23(2):233-7.

(29) Daniel RM, Cousens SN, De Stavola BL, Kenward MG, Sterne JA. Methods for dealing with time-dependent confounding. *Stat Med* 2013 Apr 30;32(9):1584-618.

(30) Hernan MA, Brumback B, Robins JM. Marginal structural models to estimate the causal effect of zidovudine on the survival of HIV-positive men. *Epidemiology* 2000 Sep;11(5):561-70.

(31) D'Agostino RB, Lee ML, Belanger AJ, Cupples LA, Anderson K, Kannel WB. Relation of pooled logistic regression to time dependent Cox regression analysis: the Framingham Heart Study. *Stat Med* 1990 Dec;9(12):1501-15.

(32) Cole SR, Hernan MA. Constructing inverse probability weights for marginal structural models. *Am J Epidemiol* 2008 Sep 15;168(6):656-64.

(33) Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JI, Bergqvist D, Brecht JG, et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost* 2007 Oct;98(4):756-64.

(34) Decousus H, Leizorovicz A, Parent F, Page Y, Tardy B, Girard P, et al. A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave Study Group. *N Engl J Med* 1998 Feb 12;338(7):409-15.

(35) PREPIC Study Group. Eight-year follow-up of patients with permanent vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism: the PREPIC (Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) randomized study. *Circulation* 2005 Jul 19;112(3):416-22.

(36) Stefan MS, Shieh MS, Pekow PS, Rothberg MB, Steingrub JS, Lagu T, et al. Epidemiology and outcomes of acute respiratory failure in the United States, 2001 to 2009: a national survey. *J Hosp Med* 2013 Feb;8(2):76-82.

(37) Lewandowski K. Contributions to the epidemiology of acute respiratory failure. *Crit Care* 2003 Aug;7(4):288-90.

(38) Lewandowski K, Metz J, Deutschmann C, Preiss H, Kuhlen R, Artigas A, et al. Incidence, severity, and mortality of acute respiratory failure in Berlin, Germany. *Am J Respir Crit Care Med* 1995 Apr;151(4):1121-5.

(39) Brochard L. Non-invasive ventilation: practical issues. *Intensive Care Med* 1993;19(8):431-2.

(40) Esteban A, Ferguson ND, Meade MO, Frutos-Vivar F, Apezteguia C, Brochard L, et al. Evolution of mechanical ventilation in response to clinical research. *Am J Respir Crit Care Med* 2008 Jan 15;177(2):170-7.

(41) Brochard L. Noninvasive pressure support ventilation in acute respiratory failure. *Monaldi Arch Chest Dis* 1998 Aug;53(4):486-7.

(42) Keenan SP. Noninvasive ventilation in acute lung injury: caution is good, more evidence is better. *Respir Care* 2010 Dec;55(12):1757-9.

(43) Demoule A, Girou E, Richard JC, Taille S, Brochard L. Benefits and risks of success or failure of noninvasive ventilation. *Intensive Care Med* 2006 Nov;32(11):1756-65.

(44) Shehabi Y, Bellomo R, Reade MC, Bailey M, Bass F, Howe B, et al. Early intensive care sedation predicts long-term mortality in ventilated critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2012 Oct 15;186(8):724-31.

(45) McGrane S, Pandharipande PP. Sedation in the intensive care unit. *Minerva Anesthesiol* 2012 Mar;78(3):369-80.

(46) Devlin JW, Nava S, Fong JJ, Bahady I, Hill NS. Survey of sedation practices during noninvasive positive-pressure ventilation to treat acute respiratory failure. *Crit Care Med* 2007 Oct;35(10):2298-302.

(47) Silverman HJ, Lemaire F. Ethics and research in critical care. *Intensive Care Med* 2006 Nov;32(11):1697-705.

(48) Austin PC, Grootendorst P, Anderson GM. A comparison of the ability of different propensity score models to balance measured variables

between treated and untreated subjects: a Monte Carlo study. *Stat Med* 2007 Feb 20;26(4):734-53.

(49) Patrick AR, Schneeweiss S, Brookhart MA, Glynn RJ, Rothman KJ, Avorn J, et al. The implications of propensity score variable selection strategies in pharmacoepidemiology: an empirical illustration. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011 Jun;20(6):551-9.

(50) Groenwold RH, Klungel OH, Grobbee DE, Hoes AW. Selection of confounding variables should not be based on observed associations with exposure. *Eur J Epidemiol* 2011 Aug;26(8):589-93.

(51) Lefebvre G, Delaney JA, Platt RW. Impact of mis-specification of the treatment model on estimates from a marginal structural model. *Stat Med* 2008 Aug 15;27(18):3629-42.

(52) Baker SG, Linderman K. Revisiting a Discrepant Result: A Propensity Score Analysis, the Paired Availability Design for Historical Controls, and a Meta-Analysis of Randomized Trials. *Journal of Causal Inference* 2013;1(1):51-82.

(53) Dahabreh IJ, Sheldrick RC, Paulus JK, Chung M, Varvarigou V, Jafri H, et al. Do observational studies using propensity score methods agree with randomized trials? A systematic comparison of studies on acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2012 Aug;33(15):1893-901.

(54) Zhang Z, Ni H, Xu X. Observational studies using propensity score analysis underestimated the effect sizes in critical care medicine. *J Clin Epidemiol* 2014 Aug;67(8):932-9.

(55) Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Int J Surg* 2011;9(8):672-7.

(56) Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gotzsche PC, Devereaux PJ, et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated

guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Int J Surg* 2012;10(1):28-55.

(57) Vandembroucke JP, von Elm E, Altman DG, Gøtzsche PC, Vandenbroucke CD, Pocock SJ, et al. Strengthening of Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): Explanation and elaboration. *Int J Surg* 2014 Jul 18.

(58) Sauerbrei W, Abrahamowicz M, Altman DG, Le Cessie S, Carpenter J. STRENGTHENING ANALYTICAL THINKING FOR OBSERVATIONAL STUDIES: THE STRATOS INITIATIVE. *Stat Med* 2014 Jul 30.

(59) Cepeda MS, Boston R, Farrar JT, Strom BL. Comparison of Logistic Regression versus Propensity Score When the Number of Events Is Low and There Are Multiple Confounders. *Am J Epidemiol* 2003 Aug 1;158(3):280.

(60) Shah BR, Laupacis A, Hux JE, Austin PC. Propensity score methods gave similar results to traditional regression modeling in observational studies: a systematic review. *J Clin Epidemiol* 2005 Jun;58(6):550-9.

(61) Sturmer T, Joshi M, Glynn RJ, Avorn J, Rothman KJ, Schneeweiss S. A review of the application of propensity score methods yielded increasing use, advantages in specific settings, but not substantially different estimates compared with conventional multivariable methods. *J Clin Epidemiol* 2006 May;59(5):437-47.

(62) Delaney JA, Daskalopoulou SS, Suissa S. Traditional versus marginal structural models to estimate the effectiveness of beta-blocker use on mortality after myocardial infarction. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2009 Jan;18(1):1-6.

(63) Suarez D, Borrás R, Basagana X. Differences between marginal structural models and conventional models in their exposure effect estimates: a systematic review. *Epidemiology* 2011 Jul;22(4):586-8.

(64) Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford TR, Feinstein AR. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol* 1996 Dec;49(12):1373-9.

(65) Peduzzi P, Concato J, Feinstein AR, Holford TR. Importance of events per independent variable in proportional hazards regression analysis. II. Accuracy and precision of regression estimates. *J Clin Epidemiol* 1995 Dec;48(12):1503-10.

(66) Vittinghoff E, McCulloch CE. Relaxing the rule of ten events per variable in logistic and Cox regression. *Am J Epidemiol* 2007 Mar 15;165(6):710-8.

(67) Stein PD, Matta F, Keyes DC, Willyerd GL. Impact of vena cava filters on in-hospital case fatality rate from pulmonary embolism. *Am J Med* 2012 May;125(5):478-84.

(68) Stein PD, Dalen JE, Matta F. Underuse of vena cava filters in unstable patients with acute pulmonary embolism. *Am J Med* 2014 Jan;127(1):6.

(69) Stein PD, Matta F. Vena cava filters in unstable elderly patients with acute pulmonary embolism. *Am J Med* 2014 Mar;127(3):222-5.

(70) Iwamoto Y, Okamoto M, Hashimoto M, Fukuda Y, Uchimura Y, Iwamoto A, et al. Clinical outcomes and causes of death in Japanese patients with long-term inferior vena cava filter implants and deep vein thrombosis. *J Cardiol* 2014 Mar 25.

(71) Duffett LD, Gandara E, Cheung A, Bose G, Forster AJ, Wells PS. Outcomes of patients requiring insertion of an inferior vena cava filter: a retrospective observational study. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2014 Apr;25(3):266-71.

(72) Morris TA. Do inferior vena cava filters prevent death from pulmonary embolism? *J Am Coll Cardiol* 2014 Apr 29;63(16):1684.

(73) Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galie N, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Respiratory Society (ERS). Eur Heart J 2014 Aug 29.

(74) Huang Z, Chen YS, Yang ZL, Liu JY. Dexmedetomidine versus midazolam for the sedation of patients with non-invasive ventilation failure. Intern Med 2012;51(17):2299-305.

(75) Akada S, Takeda S, Yoshida Y, Nakazato K, Mori M, Hongo T, et al. The efficacy of dexmedetomidine in patients with noninvasive ventilation: a preliminary study. Anesth Analg 2008 Jul;107(1):167-70.

(76) Senoglu N, Oksuz H, Dogan Z, Yildiz H, Demirkiran H, Ekerbicer H. Sedation during noninvasive mechanical ventilation with dexmedetomidine or midazolam: A randomized, double-blind, prospective study. Curr Ther Res Clin Exp 2010 Jun;71(3):141-53.

(77) Devlin JW, Al-Qadheeb NS, Chi A, Roberts RJ, Qawi I, Garpestad E, et al. Efficacy and safety of early dexmedetomidine during noninvasive ventilation for patients with acute respiratory failure: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. Chest 2014 Jun;145(6):1204-12.

ANEXO

Se presentan en este apartado publicaciones realizadas durante el periodo postgraduado pero que no forman parte del cuerpo de la tesis.

Estos artículos han sido realizados con la misma metodología y en situaciones clínicas similares.

