

Inferencia causal en Epidemiología

Criterios de Hill *hacia* Métodos Modernos

José R. Banegas, MD (joseramon.banegas@uam.es)

Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, UAM
Seminario en Centro Nacional de Epidemiología, ISCIII.

17.11.2022

Puntos

- Aproximaciones a la inferencia causal
 - Consideraciones clásicas, pero recientes y no *démodé*
 - Los dos grandes problemas de la inferencia causal
 - La 3ª variable y los «contrafácticos»
 - Modelos causales modernos
 - Contrafácticos (*POM*) y Grafos (*GM*)
 - Causas suficientes (*SCM*) y Ecuaciones estructurales ($SEM = POM + GM + \text{álgebra}$)
 - Gráficos causales (*DAG*)
 - *Confounding, Collider, Mediación e interacción*
 - Reflexiones y Perspectivas
-
- **NOTAS.** Complemento las diapositivas proyectadas con algunas adicionales explicadas.
 - Las fotos que presento son mi manera de dar las gracias a los autores de los que tanto he aprendido.

- **Aproximaciones
a la Inferencia
causal**

- **Lo clásico, pero reciente**

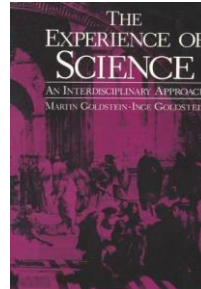
- **De la filosofía de la ciencia a la práctica científica en Epidemiología**

UNA NOTA EPISTEMOLÓGICA

- La ciencia busca comprender el mundo a través de hipótesis de generalizabilidad progresivamente creciente, que deben ser puestas a prueba por la experiencia (*Goldstein, 1988*)



Sir Karl R Popper



Mario Bunge

- La característica distintiva de la ciencia moderna con respecto a la CAUSALIDAD es intentar:
 - Reducir las causas a mecanismos físicos (o biológicos) y probar hipótesis causales mediante observaciones (o experimentos) repetidas, numerosas y variadas

- **Consideraciones
«clásicas»**

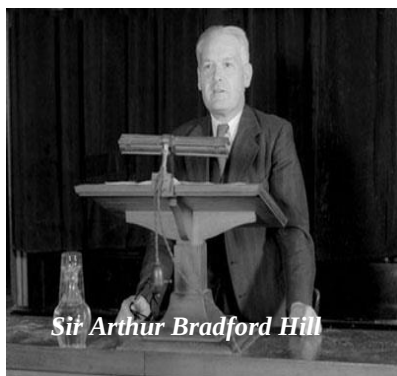


Alfredo Morabia

De Hume a J.S. Mill

- 1.- Conjunción constante (asociación/azar)
- 1a.- Conjunción en todas situaciones posibles
- 2.- Temporalidad (precedencia)
- 3.- No fuente de error (sesgos, 3ª variable)

De Mill a Hill/Susser...



Sir Arthur Bradford Hill

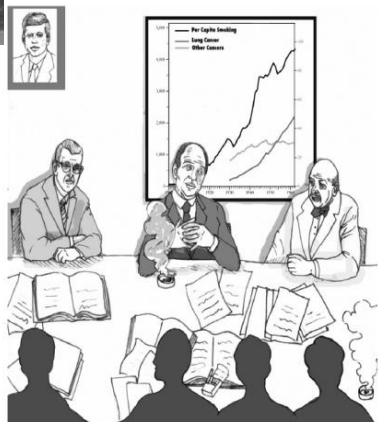
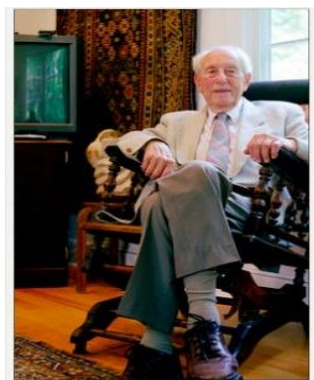
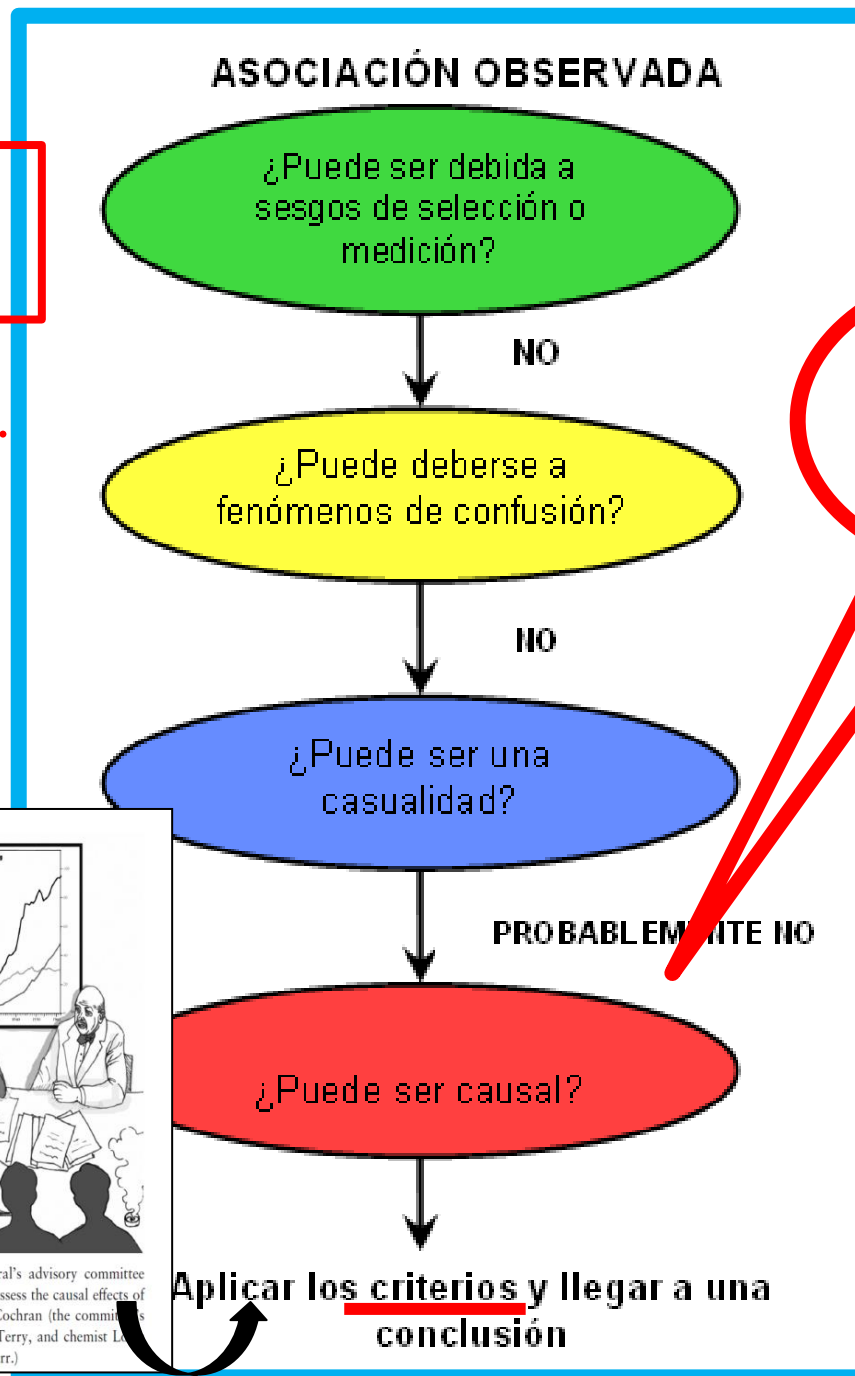


FIGURE 5.3. In 1963, a surgeon general's advisory committee wrestled with the problem of how to assess the causal effects of smoking. Depicted here are William Cochran (the committee's statistician), Surgeon General Luther Terry, and chemist L. Fieser. (Source: Drawing by Dakota Harr.)



Mervyn Susser



Pues NO es fácil comprobar la regla 3

Elab propia

“Puntos de vista” causales (A.B. Hill, 1965): The fundamental question
“Is there any other way of explaining the set of facts before us, is there any other answer equally, or more, likely than cause and effect?”

1. Fuerza

-*Confounding* o sesgos (menos «probables» si “riesgo relativo” grande)

2. Consistencia

•Un sesgo particular es menos «probable» ante repeticiones en poblaciones y circunstancias variadas

3. Temporalidad

•La causa preceder al efecto. Sesgo/confusión de causalidad reversa, menos probable en diseños prospectivos

4. Gradiente biológico (relación dosis-respuesta)

. Confusión u otros sesgos, menos probables si curva dosis-respuesta monotónica, salvo confusor potente

5. Plausibilidad Biológica

. Mecanismo plausible

6. Otros (Especificidad, Coherencia, Experimento, Analogía)

Acusaciones metodológicas modernas a las consideraciones de Hill

- **No formalizadas**
- ***No tienen modelo subyacente, sólo un marco de cánones***
- **No seguras (todos tienen excepciones)**
- **Anticuadas (sólo interés histórico)**
- **Subjetivas**

Testando teorías competitivas

- En lugar de “criterios causales”, pueden proponerse (si es possible) múltiples teorías y testarlas sistemáticamente
- Ej: síndrome de shock tóxico (tampones vaginales): teoría química vs infecciosa
- Teoría lipídica vs inflamatoria en la ATS.
- Pero las “observaciones o intervenciones” cruciales también tienen limitaciones (sesgos...; otras teorías...), y en la práctica se suelen considerar factores de riesgo alternativos a la exposición principal

Los dos Problemas de la Inferencia Causal

Los 2 problemas de la inferencia causal

- Hans Reichenbach (1956) formuló el principio de causa común:
- *If two random variables X and Y are statistically dependent ($X \perp\!\!\!\perp Y$), then either*
 - *(a) X causes Y , or*
 - *(b) Y causes X , or*
 - *(c) there exists a third variable Z that causes both X and Y .*
- **El problema fundamental que afronta la inferencia causal es que sólo se puede observar uno de los desenlaces potenciales para cada unidad.**
- Los DOS son problemas enlazados, pues la diferencia entre lo observado y lo real/ideal (desenlaces potenciales o *contrafácticos*) es debida a terceras variables



Modelos causales

Modelos causales

1.- *Potential-Outcome* o Contrafactual

- Acomoda medidas de efecto...
- Modelos estructurales marginales (MSM, Robins 2000)
- Propensity Score (Rubin 1974; Rosenbaum&Robins, 1983)

2.- Gráficos o diagramas causales (Pearl, 2000)

- **DAGs** (directed acyclic graphs)
- Identificación y control de *confounding*...

3.- Causas suficientes y componentes

- *Causal pies*. Útil en docencia
- Acomoda la interacción...

4.- Modelos de ecuaciones estructurales (SEM)

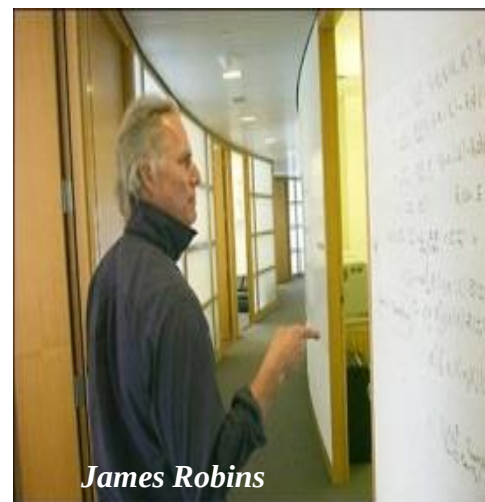
- 1+2+álgebra.
- Detección y control de confusión...

Modelos modernos

- **Contrafácticos**
 - o *Potential outcomes model*



Miguel A. Hernán



James Robins

Hernán MA, Robins JM (2020). Causal Inference: What If. Boca Raton: Chapman & Hall/CRC. Revisado en Nov 2022. Draft only available online at <https://www.hsph.harvard.edu/miguel-hernan/causal-inference-book/>

Maneras clásicas de entender la Confusión

- **Mezcla de efectos**
 - De-confounding: des-mezclar, analizar por separado.
- **Criterios *a priori***
- **Criterios basados en datos**

DISTINCIÓN ENTRE CAUSALIDAD Y ASOCIACIÓN

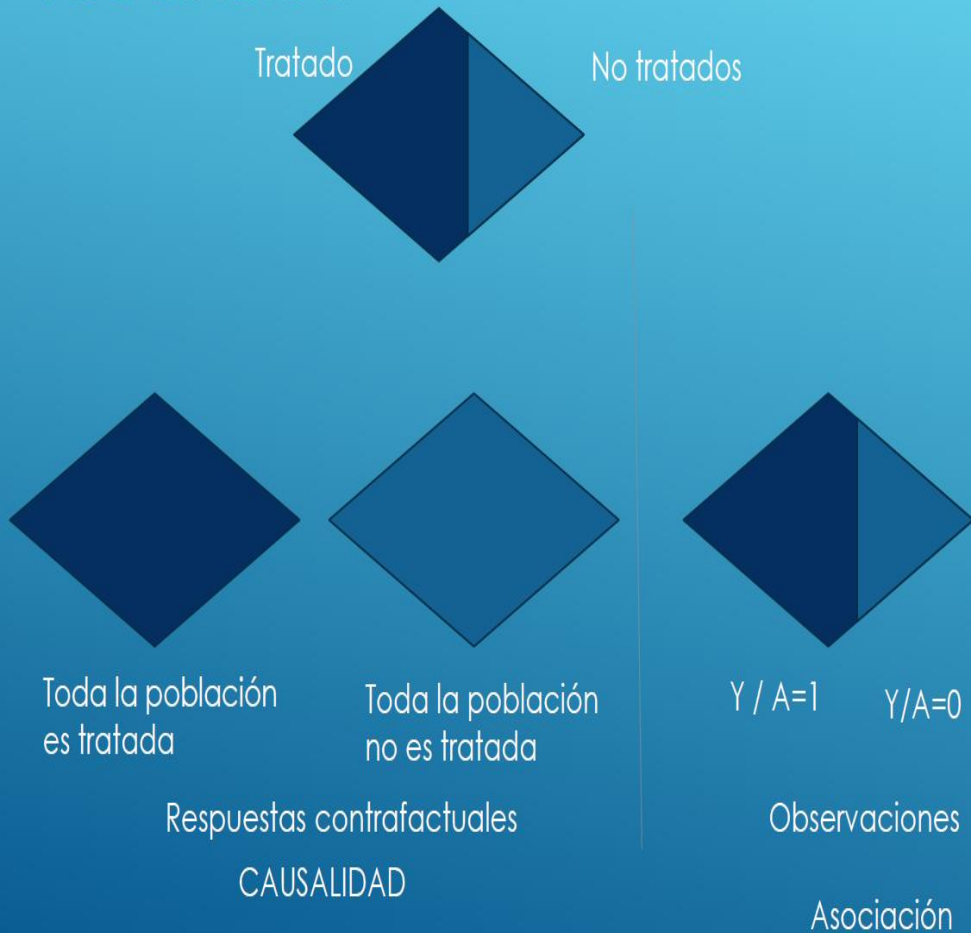


Figure 1 Causation is defined by a different risk in the entire population under two potential exposure values; association is defined by a different risk in the subsets of the population determined by the subjects' actual exposure value.

- La población (representada por un rombo) se divide en un “área oscura” (la tratada o expuesta) y un “área clara” más pequeña (la no tratada o no expuesta).

- **La definición de causalidad** implica un contraste entre el “rombo oscuro completo” (todas las personas tratadas) y el “rombo claro completo” (todas las personas no tratadas), **mientras que asociación** implica un contraste entre el “área oscura” (tratada) y la “clara” (sin tratar) del rombo original.

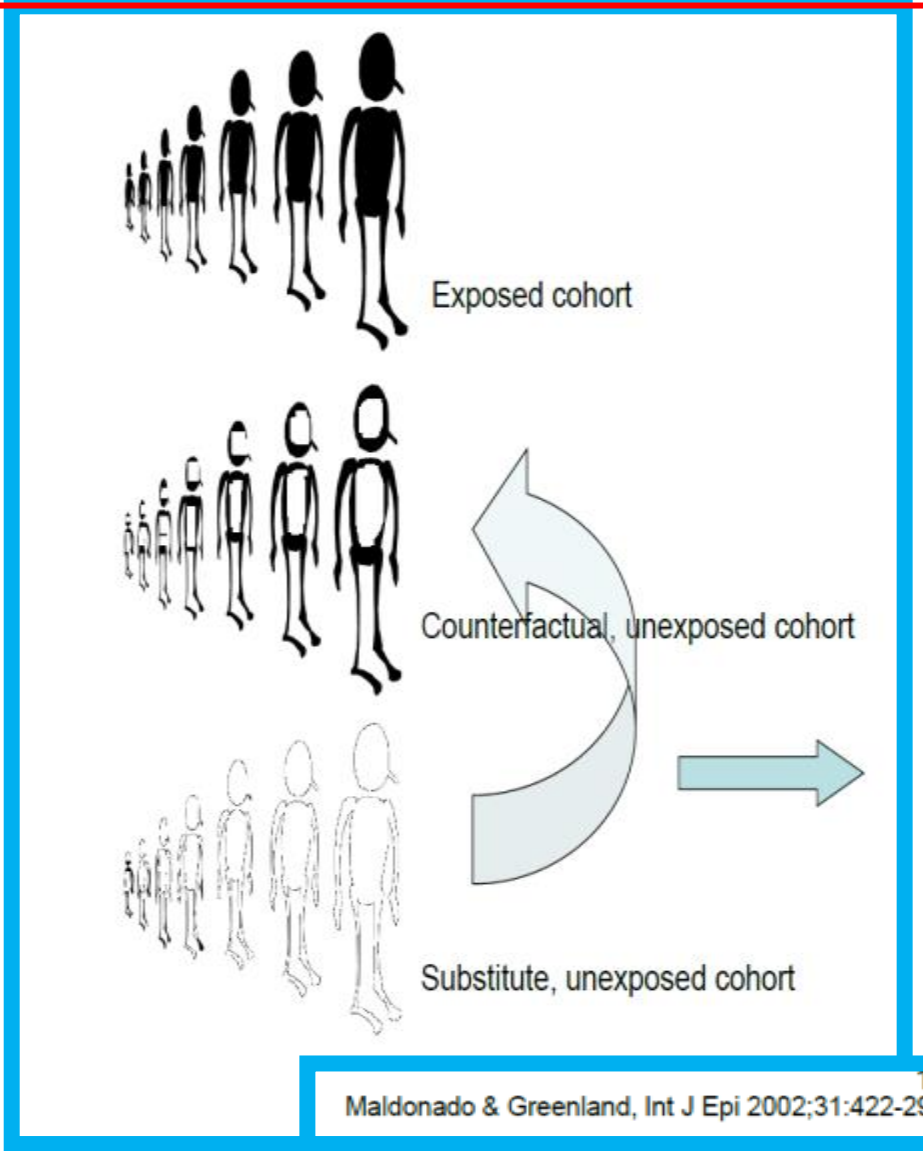
- Es decir, las **inferencias sobre la causalidad** tienen que ver **con preguntas hipotéticas (what if) en mundos contrafácticos**, como “¿cuál sería el riesgo si todos los sujetos hubieran sido tratados?” y “¿cuál sería el riesgo si ninguno hubiera sido tratado?”, **mientras que las inferencias sobre la asociación se ocupan de preguntas en el mundo real**, como “¿cuál es el riesgo en los tratados?” y “¿cuál es el riesgo en los no tratados?”.

- Estas definiciones, radicalmente diferentes, explican el conocido adagio “**asociación no es causalidad**”.

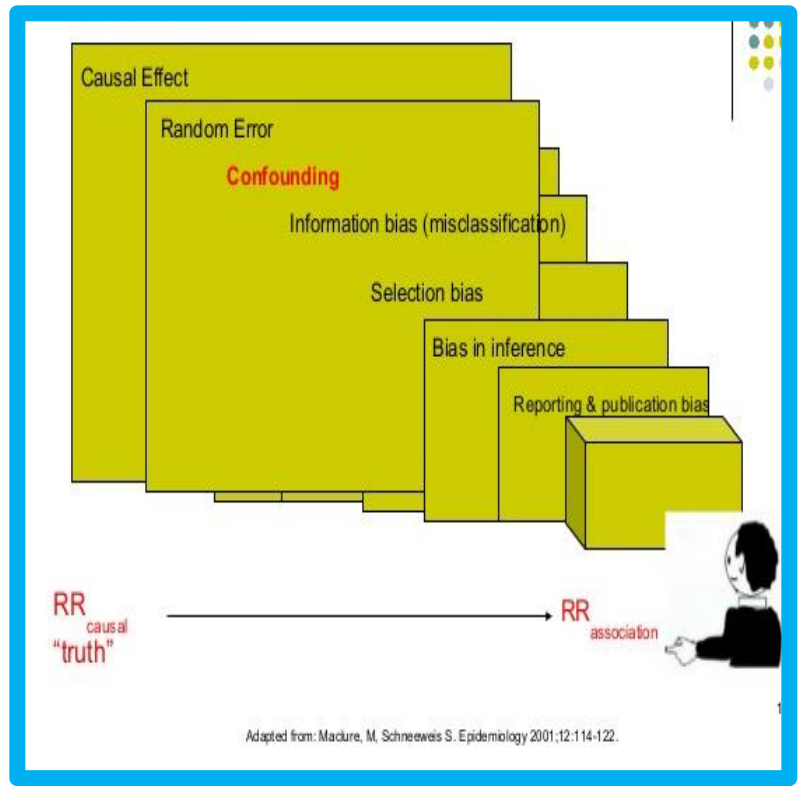
Ejemplo. En una población de 20 individuos, encontramos: (i) ningún efecto causal después de comparar el riesgo de muerte “si los 20 individuos hubieran sido tratados” con el riesgo de muerte “si los 20 individuos no hubieran sido tratados”, y (ii) una asociación después de comparar el riesgo de muerte “en los 13 individuos que resultaron ser tratados”, con el riesgo de muerte “en los 7 individuos que resultaron no ser tratados”. En la población hubo asociación porque el riesgo de mortalidad en los tratados (7/13) fue mayor que en los no tratados (3/7). Sin embargo, no hubo causalidad porque el riesgo si todos hubieran sido tratados (10/20) era el mismo que el riesgo si todos no hubieran sido tratados. Esta discrepancia entre causalidad y asociación no sería sorprendente si quienes recibieron, por ejemplo, trasplantes de corazón estuvieran, en promedio, más enfermos que quienes no recibieron un trasplante. **Nos referimos esta discrepancia como confusión.**

Hernán MA. A definition of causal effect for epidemiological research. *J Epidemiol Community Health* 2004;58:265–271.

La confusión (*confounding*) está presente si la “población sustituta” representa de manera imprecisa cómo habría sido la objetivo (*target*) bajo la condición contrafáctica.



La confusión (*confounding*) es uno de los sesgos clave en la identificación de efectos causales

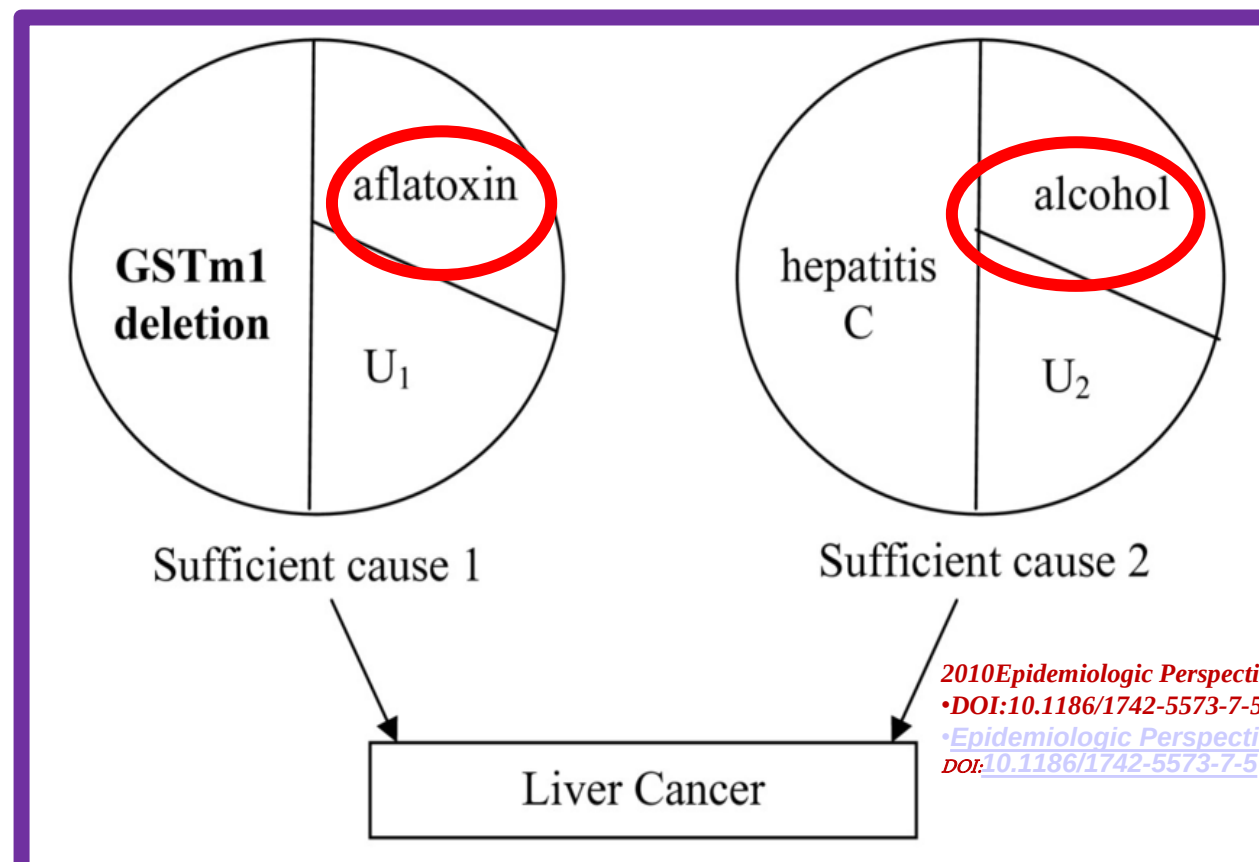


Definición Contrafáctica de *Confounding*

- Aproximación de *Greenland y Robins* (1986).
 - **Exchangeability** (ExCh) + giro contrafáctico (pues la ExCh requiere (i) considerar el grupo Tx, (ii) imaginar qué hubiera sucedido si los sujetos no hubieran sido Tx y (iii) juzgar si el *outcome* sería el mismo que en aquellos realmente noTx. Solo entonces no habría confusión.
 - Limitaciones: falta de info sobre si los grupos Tx y noTx, son intercambiables; es pues intuitivo, muchas veces; ...
- **RR causal (contrafáctico) $\neq$ RR asociacional (población sustituta imperfecta).**
 - $RR_{causal} = I_{exp} / I_{no-exp}$ IDEAL
 - $RR_{soc} = I_{exp} / I_{sustituto}$ REAL
- **Definición *contrafáctica* de Causa** (Hume, Lewis)
 - Y ocurre tras X, e Y no ocurre en ausencia de X.
 - Puede inferirse de comparación bajo ***intercambiabilidad***.

Contrafácticos (C-F) y Comparabilidad

- C-F puede ser ideal, pero «un sujeto no puede estar simultáneamente tratado (Tx, o expuesto) y noTx (no exp)». Se usan efectos causales promedio en “poblaciones”.
- En el Mundo Real, hay que cumplir el supuesto de **intercambiabilidad** (la probabilidad condicional de “recibir” cada versión del Tx depende únicamente de las covariables medidas).
 - Los sujetos que faltan (e.g., los realmente NoTx) deben ser “*intercambiables*” [o hacer que lo sean] con los sujetos que tenemos (los realmente Tx). Ambos grupos se comportarían igual (ej, en riesgo) si se hubieran “intercambiado los papeles”.
- La intercambiabilidad **se cumple siempre que haya (o se logren) subgrupos (estratos del confusor [FC] homogéneos)**.
- Las técnicas aplicadas en C-F (*estandarización, ponderación inversa, matching, «propensity score»*), para estimar el efecto causal, asumen (o deben lograr) que, tras «condicionar» (estratificar, ajustar) por un conjunto de variables (los confusores), los sujetos Tx y NoTx sean intercambiables.



2010 *Epidemiologic Perspectives & Innovations* 7(1):5
•DOI:10.1186/1742-5573-7-5 August 2010
•*Epidemiologic Perspectives & Innovations* 7(1):
DOI:10.1186/1742-5573-7-5

- **En ausencia de Contrafacticos**, puede haber Causalidad a veces, porque en ausencia de la presunta causa, puede seguir ocurriendo el outcome, por haber más de causa;
 - La causa no es LA causa sino UNA causa.
 - Esto se llama a veces **OVER-DETERMINATION**.
- VanderWeele, Explanation in Causal Inf (p. 5).*

Causalidad como Intervención. *A propos de una pregunta tras la charla (J.Damián)*

- Principios básicos.

- Causación = codificación de conductas bajo intervenciones
- Intervenciones = *cirugías* sobre mecanismos
- Mecanismos = relaciones funcionales estables = ecuaciones + grafos

- Para Judea Pearl, el tema central es ver la causalidad como un “ESQUEMA COMPUTACIONAL” ideado para facilitar la predicción de los efectos de las acciones

- *Pearl* usa el término "INTERVENCIÓN", para enfatizar que el papel de la causalidad puede comprenderse mejor si consideramos “las acciones como entidades externas”, que se originan fuera de nuestra teoría, no como un modo de comportamiento dentro de la teoría.

- Para entender los tres principios, *Pearl* propone empezar desde el final e ir hacia atrás.

- (3) El mundo está organizado en forma de “mecanismos estables, o leyes físicas”, que son suficientes para determinar todos los eventos de interés para el modelador. Los mecanismos son autónomos, como los enlaces mecánicos en una máquina o las puertas lógicas en los circuitos electrónicos, podemos cambiar uno sin cambiar los demás. La información adicional proviene de tener cada variable determinada por un mecanismo funcional estable que la conecta con sus «padres» en un diagrama.
- (2) Las intervenciones SIEMPRE involucran la ruptura del mecanismo. *Pearl* llama a este colapso una "cirugía" para enfatizar su doble carácter doloroso/remediador.
- (1) La causalidad nos dice qué mecanismo debe ser modificado quirúrgicamente por cualquier acción dada.

Estos principios se pueden encapsular claramente y organizar en un objeto matemático llamado MODELO CAUSAL.

Por un “Pluralismo metodológico” (Vandenbroucke y otros):



International Journal of Epidemiology, 2016, 1776–1786
doi: 10.1093/ije/dyv341
Advance Access Publication Date: 22 January 2016
Original article



Approaches to causal inference

Causality and causal inference in epidemiology: the need for a pluralistic approach

Jan P Vandenbroucke,^{1,*} Alex Broadbent^{2,†} and Neil Pearce³

International Journal of Epidemiology, 2016, Vol. 45, No. 6

1777

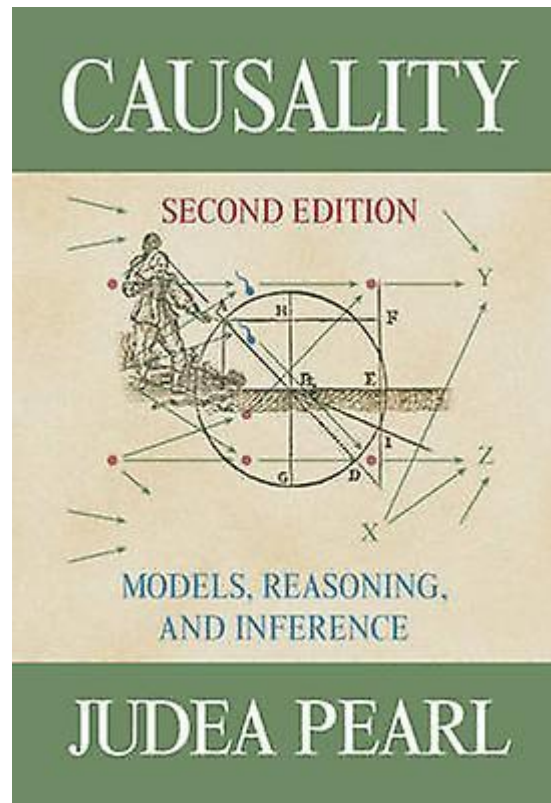
Key Messages

- The ‘causal inference’ movement that is becoming dominant in theoretical epidemiology in the 21st century and calls itself ‘counterfactual’, is in fact a combination of counterfactual, interventionist and contrastivist schools of thought about causality.
- It is an insufficient basis for thinking about causality because it is restricted to one philosophical (sub)school, at the expense of other notions about causality that have shown to be relevant and useful in practice in epidemiology.
- It is also an insufficient basis for practical causal inference in epidemiology and biomedicine since it does not take into account the need to integrate diverse types of evidence to assess causality.
- Although the techniques of the new ‘causal inference’ movement have been useful for solving some complex epidemiological problems, these apply to particular problems in particular settings, and they are an insufficient basis for teaching epidemiology.
- The teaching of epidemiology should remain rooted in the quest to find solutions to problems, rather than to adhere to one school of thought about causality; epidemiologists need ‘pragmatic pluralism’ about causality to think, to teach and to work.

• Gráficos causales

DAGs

– *Confounding*, colisionador,
mediador



Antes de la Era de los DAG

- Se utilizaban varios enfoques diferentes para reconocer los factores de confusión.
- Desde entonces, se ha argumentado que estos no son confiables.
- Por ejemplo, algunos procedimientos para identificar factores de confusión basados en asociaciones entre variables pueden no identificar ciertos factores de confusión e identificar erróneamente otros.
- Este último punto es crítico porque **ajustar las variables incorrectas podría inducir un sesgo de selección.**
- Un DAG (diagrama o grafo dirigido acíclico) codifica toda la información necesaria para determinar qué variables deben ajustarse, a fin de eliminar los factores de confusión sin inducir un sesgo de selección.

Métodos Gráficos para la Inferencia Causal

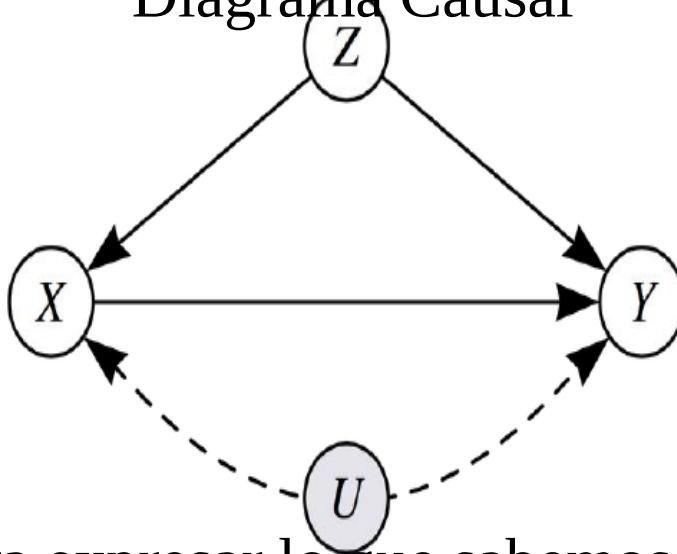
- A finales de la década de 1980 se produjo un resurgimiento del interés por perfeccionar los métodos de inferencia causal con la ayuda de diagramas como los que se utilizan en el *path analysis* y los modelos de ecuaciones estructurales.
- Estos diagramas más nuevos se conocen como "gráficos acíclicos dirigidos" (DAG) y se han utilizado ampliamente en informática y epidemiología.
- Los gráficos están formados por **nodos** (comúnmente mostrados como círculos) que representan variables, conectados por **flechas** unidireccionales, de modo que ningún camino conduce de un nodo a sí mismo (por tanto, “acíclico”), lo que representaría un bucle de retroalimentación causal.
- Los potentes **teoremas sobre los DAG** están disponibles gracias a la teoría de gráficos matemáticos, para modelar y analizar relaciones en sistemas biológicos, físicos, sociales y de info.

Contribución de los diagramas causales al manejo del *Confounding* (1)

- Hay amplio consenso en que los métodos gráficos, como test operativos, han contribuido importantemente a *des-confundir* ([de]confounding = remove confounding) el problema del *confounding*.
- Definición gráfica de *Confounding*:
 - La cantidad que se «observa» es la «probabilidad condicional» del *outcome* dado el tratamiento: $P(Y/X)$.
 - La relación «causal» entre X e Y es capturada por la «probabilidad intervencional»: $P(Y/\text{do}(X))$.
 - El *confounding* es aquello que lleva a una discrepancia entre las dos probabilidades: $P(Y / X) \neq P(Y / \text{do}(X))$. Es pues la discrepancia entre lo que queremos valorar (el efecto causal) y lo que realmente valoramos (asociaciones) utilizando métodos estadísticos.
 - El *operador* “do” borra todas las flechas que entran en X y, así, impide que cualquier info sobre X fluya en la dirección no-causal (como también lo hace el ajuste estadístico de las variables apropiadas).
- El operador «do» se puede transformar en probabilidades condicionales clásicas (observacionales), tras aplicar unas reglas. Una de ellas es:
 - *do* (X) es equivalente a *see* (X) condicional a Z, si un set Z de variables bloquea todas los pasos de «puertas traseras» de X a Y (e.d., satisface el criterio *back-door*):
 - $P(Y / \text{do}(X), Z) = P(Y / X, Z)$.

Cálculo Causal. Dos Componentes

Diagrama Causal



Lenguaje Simbólico

$$P(Y \mid do(X))$$

Para expresar lo que sabemos

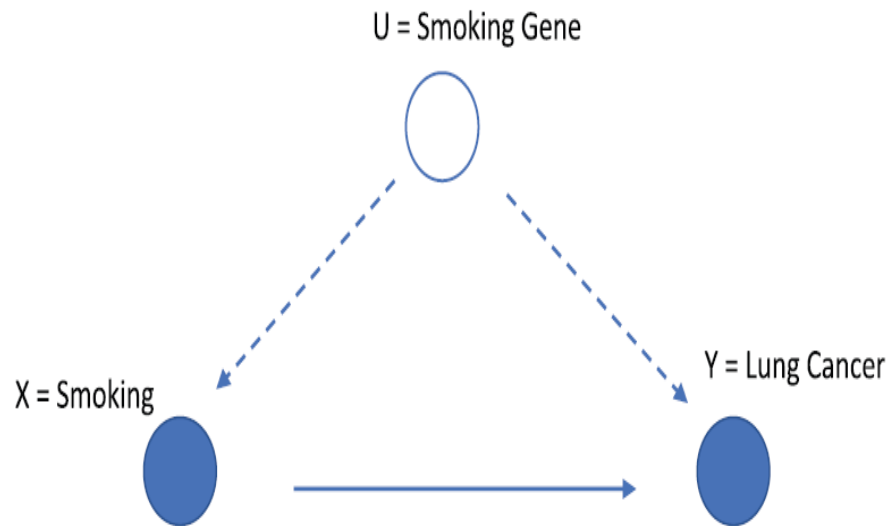
Para expresar lo que queremos saber

El **operador “do”** representa intervención; elimina todos los bordes incidentes a X y establece X en un valor fijo. Intervenir es como borrar flechas de un diagrama causal (o una ecuación en un modelo de ecuaciones estructurales). Así, un modelo podría reemplazar a un experimento.

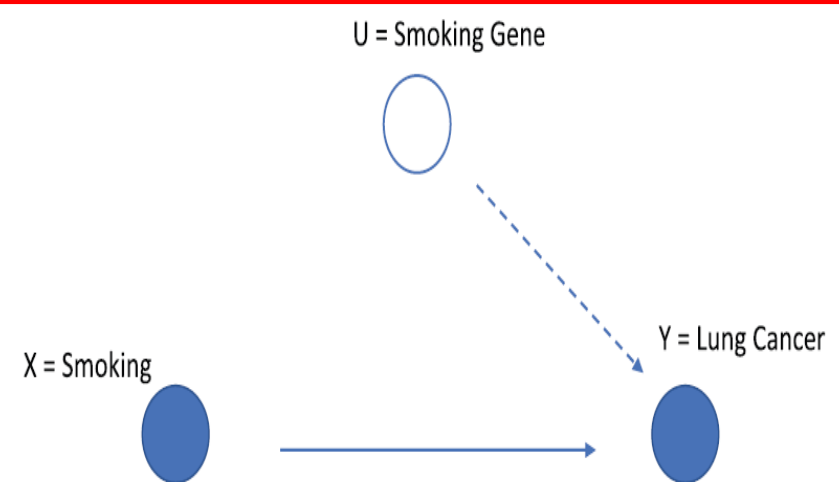


Contribución de diagramas causales en manejo del *Confounding* (2)

- Cualquier camino entre X e Y que comience con una flecha hacia X es conocido como «*back-door*» (camino de puerta trasera).
- Dado $X \rightarrow Y$, un «set de variables U» satisface el criterio *BACK-DOOR* si:
 - U no contiene ningún descendiente de X.
 - Esto asegura no bloquear un paso causal de X a Y, pues controlar descendientes o proxy de una variable, es como controlar «parcialmente» la variable en sí misma (si es un mediador, abre en parte la pipa/flujo de info, si collider, abre en parte la pipa).
 - U debería identificarse y bloquear (cerrar) todos los caminos de «puerta trasera» (pasos no-causales) que conectan X e Y, mediante el control de las variables U (e.g., por regresión).
 - U puede usarse para el ajuste de covariables para estimar el efecto causal total de X sobre Y.



Modelo causal de relaciones asumidas entre tabaco, Ca de pulmón y un gen que predispone a fumar.

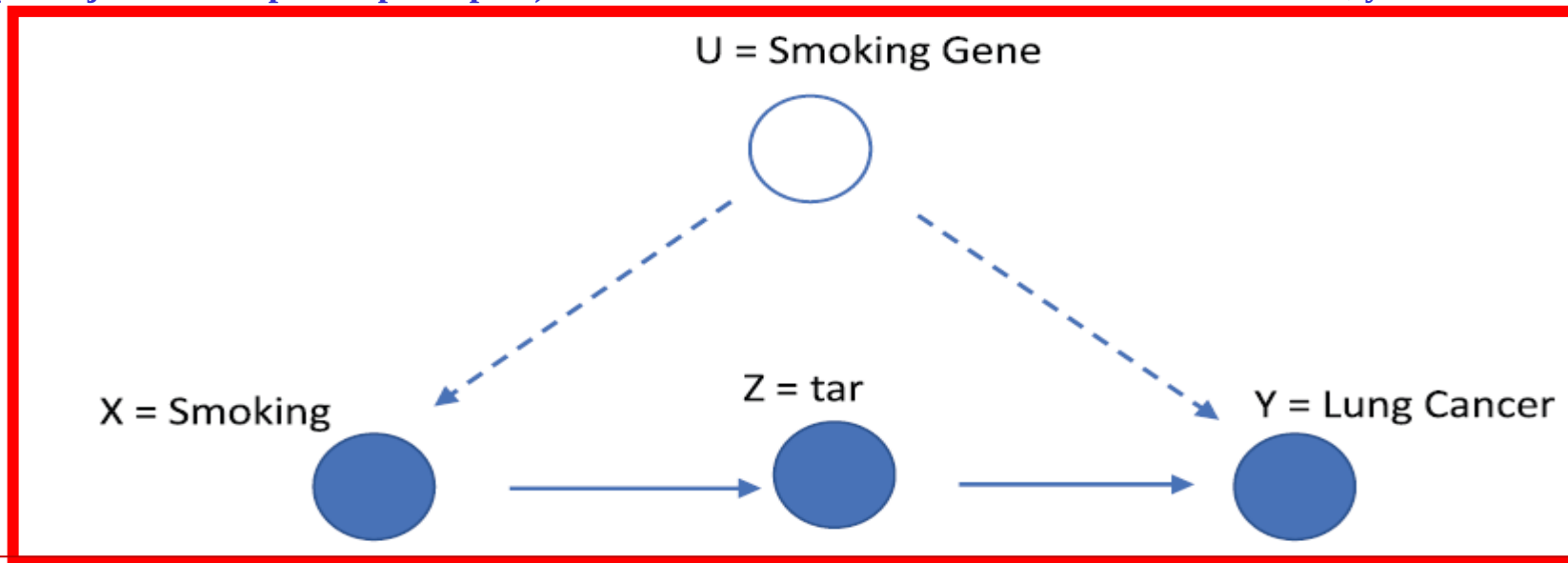


Modelo causal mutado facilitando el cálculo del efecto del tabaco sobre Ca de pulmón. La flecha del confusor «gen de fumar» al acto de fumar se ha borrado.

Pearl 2019, Golberg L 2021

Contribución de diagramas causales en manejo de Confounding (3)

- Un caso importante: ¿Qué pasa si el factor de confusión es inobservable o hipotético? ¿Cómo explicar un factor que no se puede observar?
- Pearl describe una forma de controlar «confusores desconocidos» o no medidos: **FRONT-DOOR** adjustment (FD- ajuste de la «puerta principal»). También con: Análisis de Variables Instrumentales, y Do calculus.



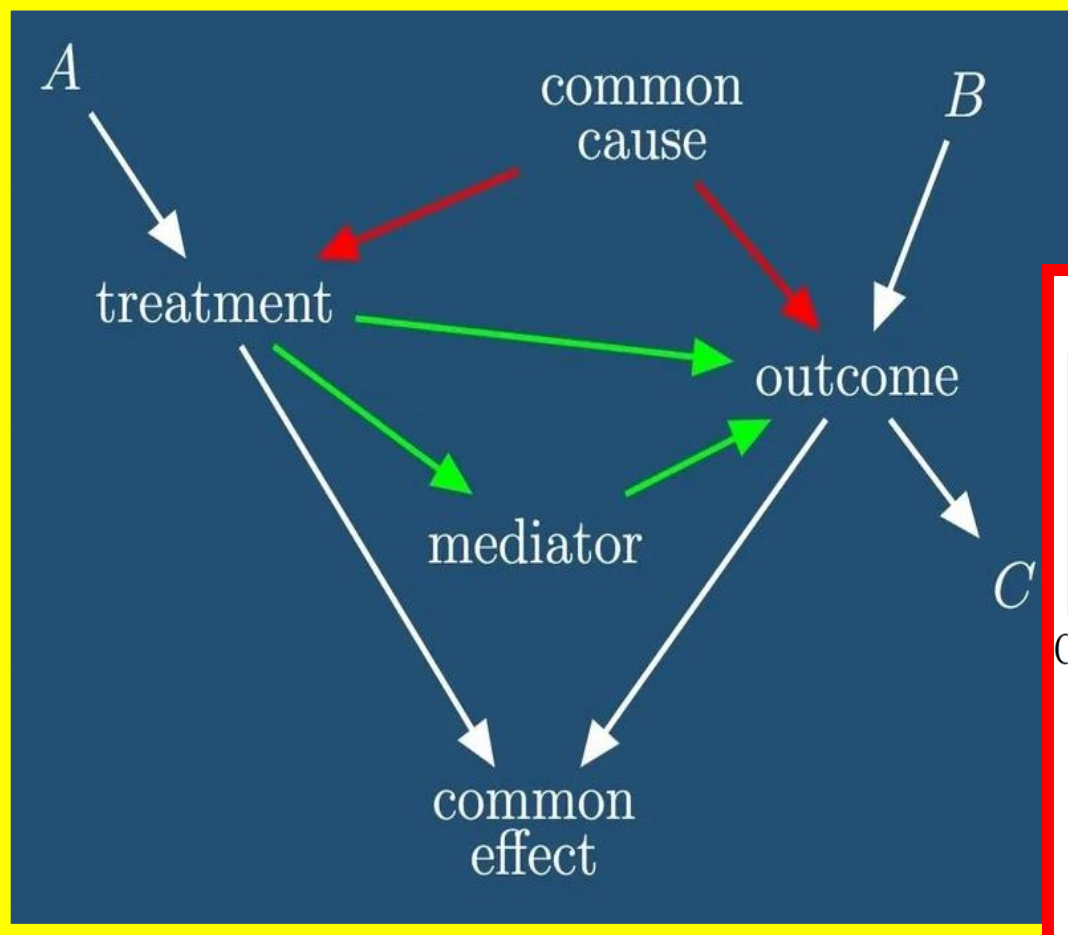
La fórmula FD de Pearl corrige sesgo debido a variables latentes en ciertos ejemplos

- Para investigar si fumar (X) causa cáncer de pulmón (Y) en presencia de un factor de confusión desconocido (U –smoking gene; latente, no observado), se agrega otro paso en el gráfico causal entre X y Y.
- Pearl usa la presencia de alquitrán (Z –tar) en los pulmones. Asumimos que Z no puede ser causado directamente por U (¿cuestionable?). Entonces se puede usar la corrección de puerta-trasera (*back-door*) para estimar el efecto de Z en Y, con X entrando por la «puerta de atrás». También se puede estimar el efecto causal de X en Z ya que hay un colisionador en Y. Finalmente se puede combinarlos para recuperar el efecto causal de X en Y.

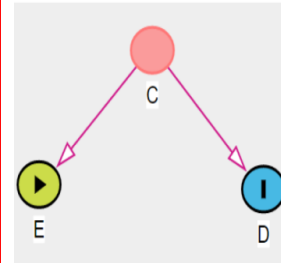
- **Reglas de des-confusión** («parar» el flujo de info a través de cruces [*junctions*] individuales):

–Distinguir:

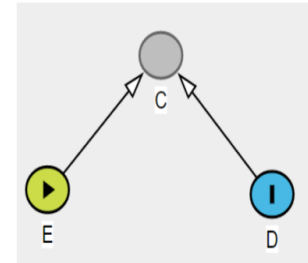
- *Chain* (cadena o mediador)
- *Fork* (confusor o causa común)
- *Collider* (efecto común)
- *Descendiente* (o proxies) de una variable.



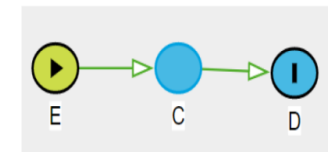
DAG-Elementary DAG



Common cause (confounder)



Common effect (collider)



Causal chain (mediator)

PARA ESPECIFICAR UN DAG para un problema en particular:

- Primero, **tener cierto conocimiento de la estructura causal subyacente.**
- Sin embargo, puede haber desacuerdo sobre la estructura causal y **se pueden considerar varios DAG diferentes.**
- **Las inferencias causales obtenidas siempre dependen de los supuestos particulares** codificados en el DAG.

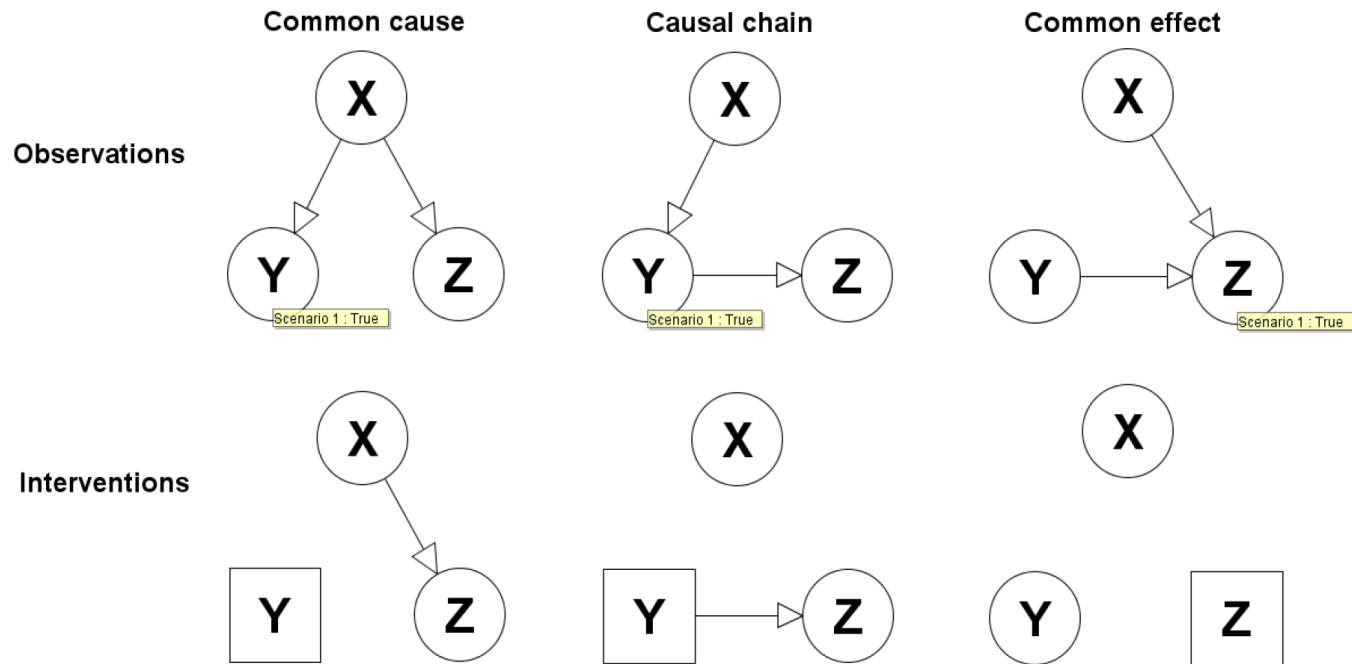
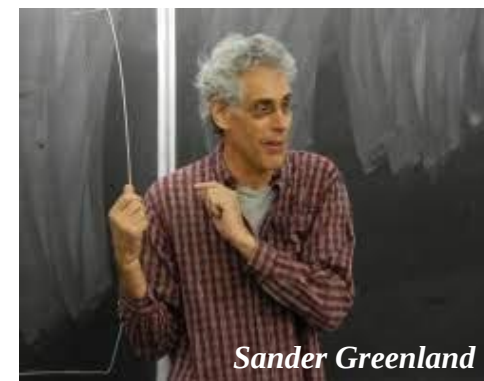
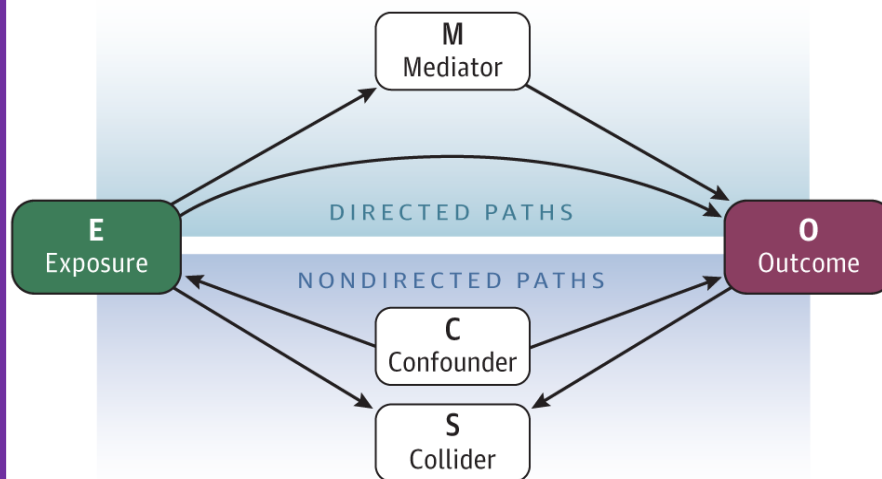


Figure 7. The three basic DAG models with examples of observations, which are represented by the nodes set to *True*, and interventions, which are represented by squared nodes [46].

El proceso de **intervención** sobre un evento que se independiza de todas sus causas se conoce como **cirugía gráfica (Pearl)**.

La *Figura* ilustra el concepto de cirugía gráfica cuando se trata de “intervenciones perfectas”, al demostrar **cómo se eliminan los vínculos entre las variables al modelar una intervención**, representada por nodos cuadrados en los modelos inferiores, **en lugar de una observación** (en los modelos superiores).

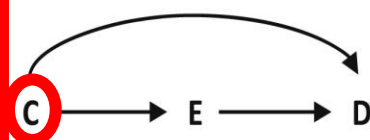
Relaciones triangulares



Sander Greenland

JAMA. Published online Feb 28, 2022. doi:10.1001/jama.2022.1816

A



Confounding

C is a confounder.

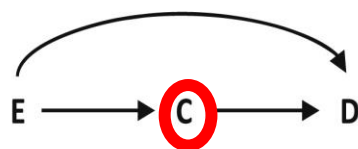
C is a common cause of E and D, thereby creating an alternative route (backdoor path) from E to D via C ($E \leftarrow C \rightarrow D$)

C introduces bias in the observed E-D association, unless the analysis is adjusted for C (conditioning on C).



Gate Valve Opened

B



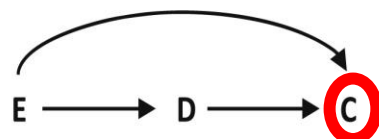
Mediation

C is a mediator or intermediate variable.

C is an effect of E and a cause of D, thereby being part of the total causal effect of E on D that consists of a direct effect of E on D ($E \rightarrow D$) and an indirect effect of E on D mediated by C ($E \rightarrow C \rightarrow D$).

No bias is introduced by C and analysis of the E-D association needs no adjustment for C, unless one is interested only in the direct effect of E on D.

C

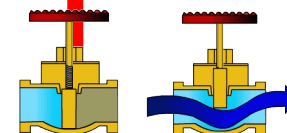


Colliding

C is a collider.

C is a common effect of E and D, thereby blocking the path from E to D via C ($E \rightarrow C \leftarrow D$)

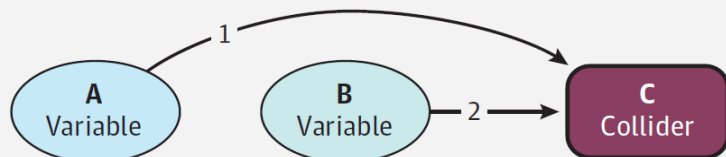
C does not introduce bias in the observed E-D association, unless analysis is adjusted for C (conditioning on C), which unblocks the path from E to D via C and introduces collider bias.



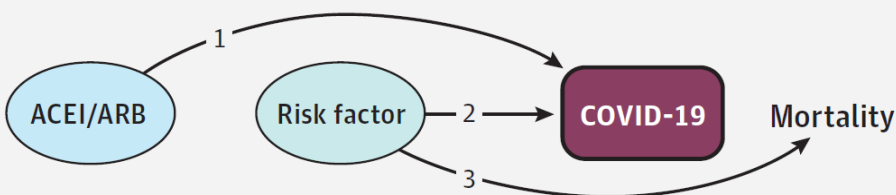
Gate Valve Opened

Figure. Directed Acyclic Graphs

A Structure of collider bias in a directed acyclic graph



C Collider bias in an observational study of patients with COVID-19



The arrows represent hypothetical causal relationships. Text in the final rectangles indicates that the outcome or characteristic is controlled for by design or analysis. In panel A, the general structure leading to collider bias is illustrated, with the variable C representing the collider. In panel B, no causal relationship is assumed between diet and cognitive function. In panel C, no causal relationship is assumed between COVID-19 and mortality or ACEI or ARB (angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin receptor blocker) and mortality.

Table 5. Susceptibility Analysis Using Nested Case-Control Design for ACEI/ARB Use and Adjusted Associated Incidence Rate of COVID-19 Among Patients With Hypertension^a

	Hazard ratio (95% CI)	P value
Associated incidence rate of COVID-19		
ACEI/ARB use vs use of other antihypertensives	1.05 (0.80-1.36)	.67
ACEI use vs use of other antihypertensives	0.85 (0.70-1.01)	.08
ARB use vs use of other antihypertensives	1.15 (0.96-1.37)	.11
ACEI/ARB use vs use of CCB	1.23 (0.89-1.70)	.21

Abbreviations: ACEI/ARB, angiotensin-converting enzyme inhibitor/angiotensin receptor blocker; CCB, calcium channel blocker; COVID-19, coronavirus disease 2019.

^a For the nested analysis of COVID-19 cases, 571 patients with hypertension and COVID-19 were compared with 5710 age- and sex-matched controls. Among cases, 245 (42.9%) and 48 (8.4%) used ACEI/ARBs and no CCBs and CCBs and no ACEI/ARBs, respectively, and this was 2218 (38.8%) and 545 (9.5%) among controls.

JAMA | Original Investigation
Association of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Angiotensin Receptor Blocker Use With COVID-19 Diagnosis and Mortality
Ernst L. Fosbøl, MD, PhD; Janachri Burt, MD; Lauge Østergaard, MD, PhD; Christian Selmer, MD, PhD; Kristian Kragholm, MD, PhD; Morten Schou, MD, PhD; Matthew Phelps, MSc; Gunnar H. Gislason, MD, PhD; Thomas A. Gerds, Dr rer nat; Christian Torp-Pedersen, MD, DMSc; Lars Køber, MD, DMSc

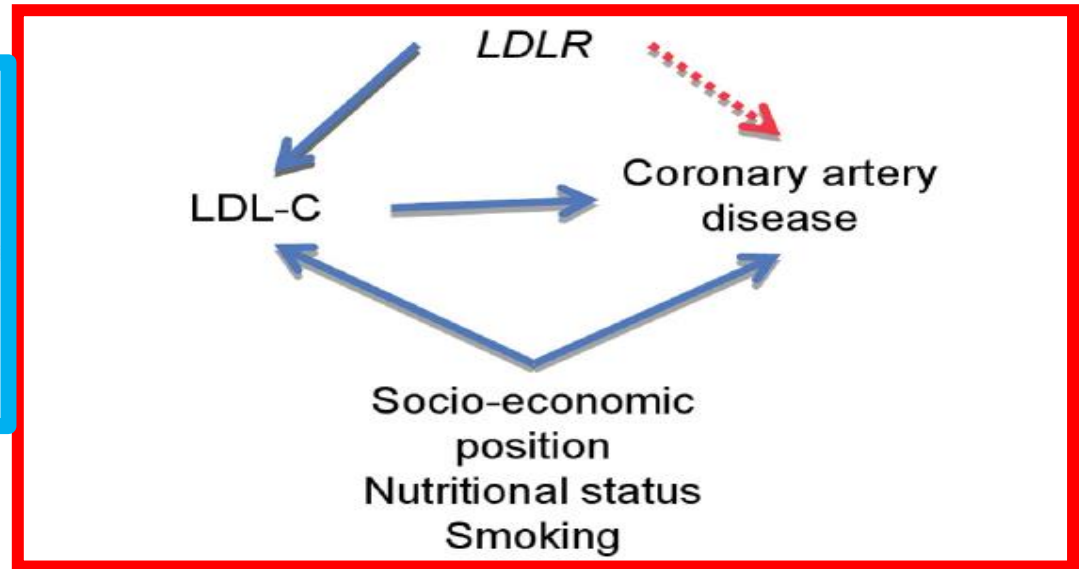
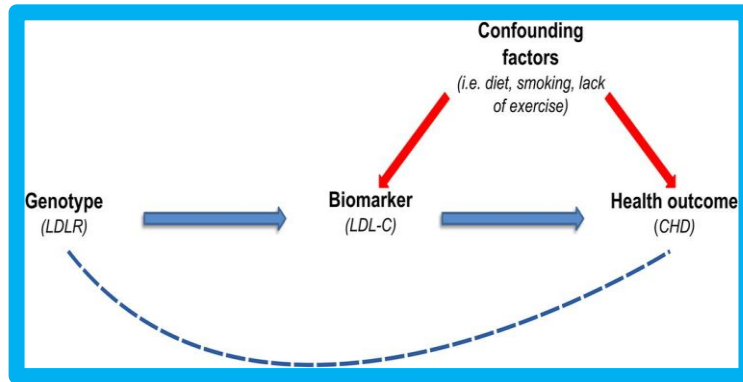
¿Cómo influye la consideración del sesgo del colisionador en la interpretación del estudio de Fosbøl et al?

- Fosbøl et al abordaron el potencial de **collider bias** que surge **de limitar el estudio a pacientes con COVID-19**, **al mostrar que el uso de ACEI o ARB no se asoció con la susceptibilidad a COVID-19 confirmado**.

JAMA. 2020;324(2):168-177. doi:10.1001/jama.2020.11301

- Por lo tanto, la flecha 1 (del panel C) se puede eliminar y ya no hay una colisión de relaciones causales que afectan la enfermedad de Covid-19.

VARIABLE INSTRUMENTAL. RANDOMIZACIÓN MENDELIANA (con grafos) para definir la relación causal entre fenotipo y enfermedad y controlar la confusión no medida.



Al igual que la aleatorización mendeliana y, por lo tanto, los ensayos controlados aleatorizados, la asignación aleatoria de alelos en la concepción produce grupos de **genotipos que son teóricamente independientes de los factores de confusión** y que escapan a los problemas de la causalidad inversa.

Se basa en las leyes básicas (pero aproximadas) de la genética mendeliana. Los genes son randomizados en el momento de la concepción.

Tres requisitos:

- 1.- La variable instrumental Z (en la RM es una variable genética), tiene efecto causal sobre la exposición (X).
- 2.- Z influye a la enfermedad (Y) solo a través de X. Z no puede ser consecuencia de la enfermedad.
- 3.- Los factores de confusión no pueden causar Z. Por ello, a nivel poblacional, las variantes no se asociarán con los factores de confusión que generalmente distorsionan los estudios observacionales convencionales.

Limitación: poder estadístico inadecuado. Como las variantes genéticas explican solo una pequeña parte de la varianza del biomarcador, el poder estadístico para detectar una asociación entre las variantes y el resultado puede ser bajo a menos que haya un tamaño muestral grande (a lo que ayudan los metanálisis de estudios de MR).

Utilidad y Limitaciones de los DAGs

- Componentes

- Desenlace (*outcome*, VD) y Variable exposición de interés (VI).
- Variables *pre-exposición* (las causas de la VI) y Variables *post-exposición* (las consecuencias de la VI).
- Flechas que representan las conexiones.

- Utilidades

- Muestran la secuencia de eventos causales
- **Visualizar y razonar sobre *confounding* y sesgo de selección (*collider*)**
 - *Confounding* se define como asociación de X e Y que surge de paso sesgado de X a Y que comienza con “una flecha hacia X” y finaliza con una “flecha hacia Y”.
- Análisis de datos
 - Identificar qué variables ajustar.

- LIMITACIONES

- Las flechas **NO** informan sobre:
 - Magnitud y dirección (riesgo o protección) del efecto
 - Relación dosis-respuesta
- Pueden ser complejos

- **Análisis de Mediación**
- e Interacción

EXPLANATION IN CAUSAL INFERENCE

Methods for Mediation and Interaction

TYLER J. VANDERWEELE

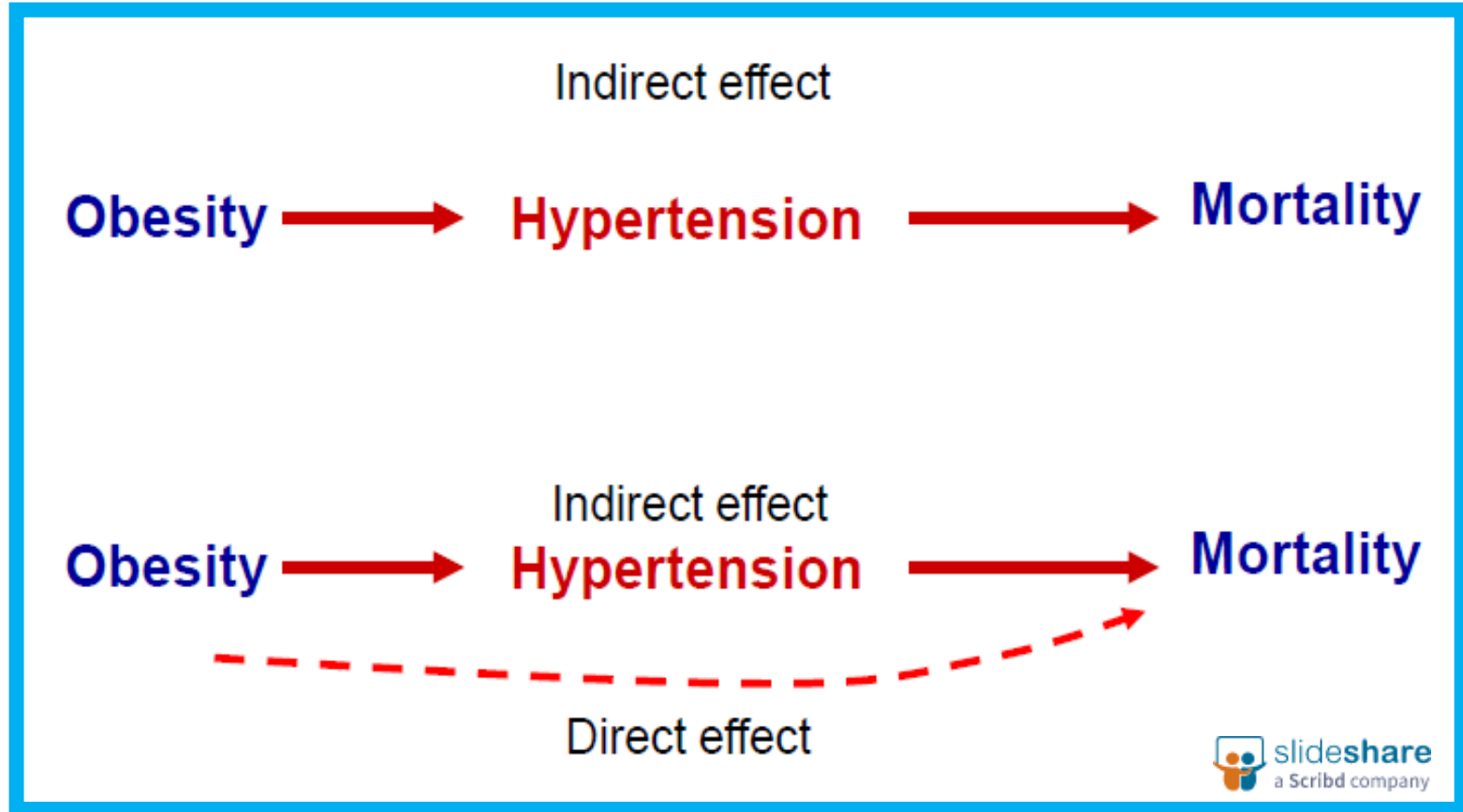
OXFORD



Tyler J VanderWeele

Efectos directos e indirectos

El AM es quizás la mejor manera de ilustrar la efectividad de la simbiosis contrafáctico-gráfica (*Pearl, 2019*)

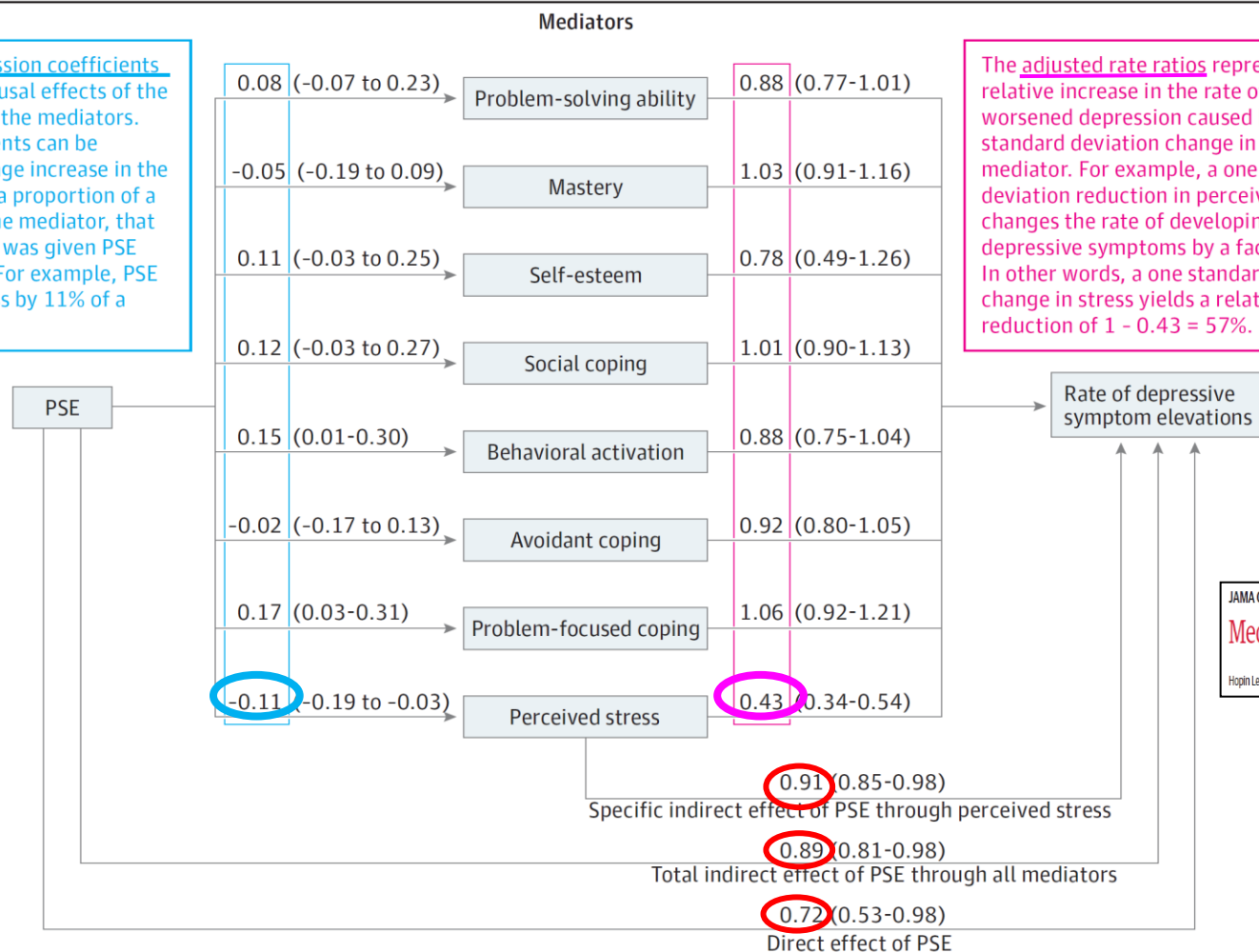


El efecto directo es la porción del efecto total que no actúa vía una causa intermedia (podría actuar a través de otros mecanismos no estudiados o conocidos).

Figure. Mediation Analysis Applied to a Study of Problem-Solving Education (PSE) to Prevent Maternal Depression

The standardized regression coefficients describe the average causal effects of the intervention on each of the mediators. The regression coefficients can be interpreted as the average increase in the mediator, expressed as a proportion of a standard deviation of the mediator, that would result if a person was given PSE rather than usual care. For example, PSE reduced perceived stress by 11% of a standard deviation.

The adjusted rate ratios represent the relative increase in the rate of developing worsened depression caused by a one standard deviation change in the mediator. For example, a one standard deviation reduction in perceived stress changes the rate of developing worsened depressive symptoms by a factor of 0.43. In other words, a one standard deviation change in stress yields a relative rate reduction of $1 - 0.43 = 57\%$.



Mediation analysis exploring how PSE reduced depressive symptoms in low-income mothers. The numbers on the arrows connecting PSE to each of the mediators are standardized regression coefficients (with 95% CIs). The numbers on the arrows linking mediators to the rate of worsened depression are adjusted rate ratios. The indirect and direct effects derived from the mediation analysis are reported in the lower right corner. The rate ratio of the specific indirect effect of PSE through perceived stress is 0.91, indicating that on average, PSE reduced the

rate of worsened depression by $1 - 0.91 = 9\%$ through its effect on perceived stress. PSE also reduced the rate of worsened depression through other mechanisms in the model, including stress (rate ratio for the total indirect effect of PSE through all mediators = 0.89). The direct effect rate ratio of 0.72 indicates that a substantial effect of PSE on the rate of worsened depression worked through unmeasured mechanisms. Adapted from Silverstein et al.¹

Fortalezas y Limitaciones del AM

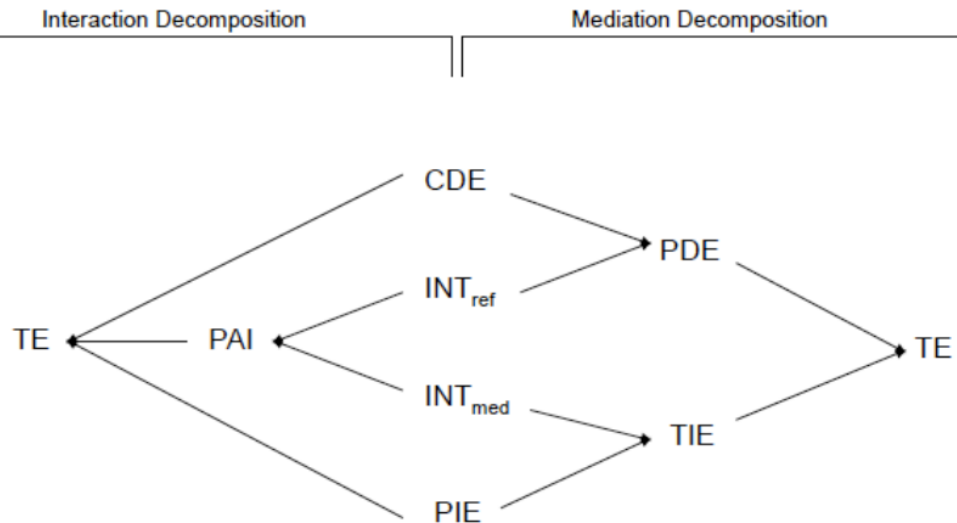
- ¿Por qué se utiliza el análisis de mediación?
 - Se suele suponer que los efectos de las intervenciones médicas y de salud funcionan a través de mecanismos biológicos o psicosociales específicos, que pueden evaluarse con AM.
- Descripción del AM.
 - El efecto de una intervención sobre un resultado se divide en efectos directos e indirectos.
 - Los efectos indirectos funcionan a través de mediadores de interés, mientras que los efectos directos funcionan a través de otros mecanismos. Estos efectos a menudo se muestran en un diagrama causal.
 - El AM puede estimar los efectos indirectos y directos y la **proporción mediada**, una medida estadística que estima cuánto del efecto total de la intervención funciona a través de un mediador en particular.
- Se utilizan 2 enfoques analíticos para realizar un AM: estadístico y causal.
 - El AM causal es más general y riguroso. Es más general porque permite relaciones no lineales e interacciones. E incluye análisis de sensibilidad para evaluar los supuestos.
 - **El AM causal utiliza técnicas de regresión lineal o no lineal** para modelar los efectos intervención-mediador y mediador-resultado.
 - Los modelos de regresión se usan para simular «valores potenciales» del mediador y el resultado para cada participante en escenarios hipotéticos (CF) y observados de recibir y no recibir la intervención.
 - Estas estimaciones se utilizan luego para calcular los efectos indirectos y directos promedio.
- Limitación
 - Los efectos exposición-resultado, exposición-mediador y mediador-resultado deben estar libres de confusión para permitir inferencias causales válidas. (vanderWeele TJ, *Explanation in Causal Inference*, 2015). Misma asunción tienen los SEM.

Mediación e Interacción (moderación)

- Los fenómenos de mediación (M -¿cómo?) e interacción (IA –en quienes o en qué contextos se modifica [modera] el efecto) proporcionan diferentes tipos de explicación para las relaciones causa-efecto.
- Se pueden ver desde el modelo causal de contrafácticos (CF - ámbitos CF de no solo la exposición principal sino también del mediador; y ámbitos CF de dos diferentes exposiciones), y desde el modelo de causas suficientes (mecanismos) y causas componentes (interactuando).
- M e IA pueden presentarse simultáneamente, y ambos arrojar luz sobre mecanismos.

Relation to Prior Decompositions

VanderWeele and Tchetgen Tchetgen (2014) also showed the total effect could be divided into CDE, PIE and proportion attributable to interaction; the 4-way decomposition unites all other; We can summarize in a figure:



TE: total effect

PAI: portion attributable to interaction

PDE: pure direct effect,

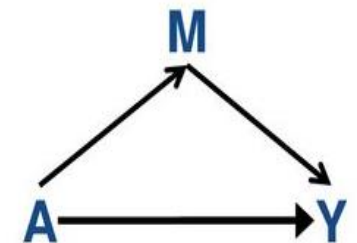
TIE: total indirect effect

A Unification of Mediation and Interaction

We can summarize the four components as:

Controlled <u>Direct Effect</u> (<i>CDE</i>)	$(Y_{10} - Y_{00})$
Reference <u>Interaction</u> (<i>INT_{ref}</i>)	$(Y_{11} - Y_{10} - Y_{01} + Y_{00})(M_0)$
<u>Mediated Interaction</u> (<i>INT_{med}</i>)	$(Y_{11} - Y_{10} - Y_{01} + Y_{00})(M_1 - M_0)$
Pure <u>Indirect Effect</u> (<i>PIE</i>)	$(Y_{01} - Y_{00})(M_1 - M_0)$

- (1)CDE: Neither mediation nor interaction
- (2)INT_{ref}: Interaction but not mediation
- (3)INT_{med}: Both mediation and interaction
- (4)PIE: Mediation but not interaction



Medi-
ation

Inter-
action

-

-

-

+

+

+

+

-

Mediación e Interacción- Descomposición en 4 partes

- 1.- La des-composición de 4-vías clarifica qué proporción del efecto es debida a (i) solo mediación, (ii) sólo interacción, (iii) ambas, y (iv) ninguna.
- 2.- Unifica, dentro de un solo marco, previa des-composición por mediación y previa des-composición por interacción.
- 3.- Proporciona la máxima perspectiva en ambos fenómenos de mediación e interacción (cf. *VanderWeele, 2015*).
- 4.- **Es relativamente simple de implementar con código SAS.**
- 5.- Se dispone de análisis de sensibilidad para error de medición y confusión no medida para algunas medidas de mediación e interacción; podrían extenderse éstas para cubrir cada uno de los 4 componentes.

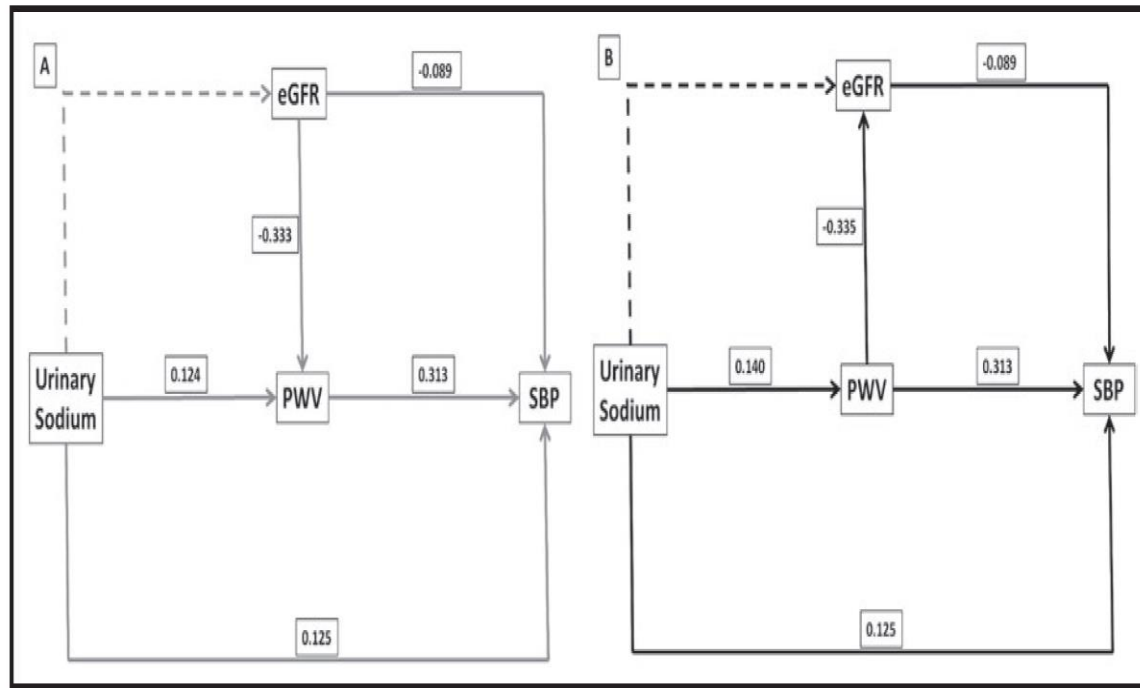
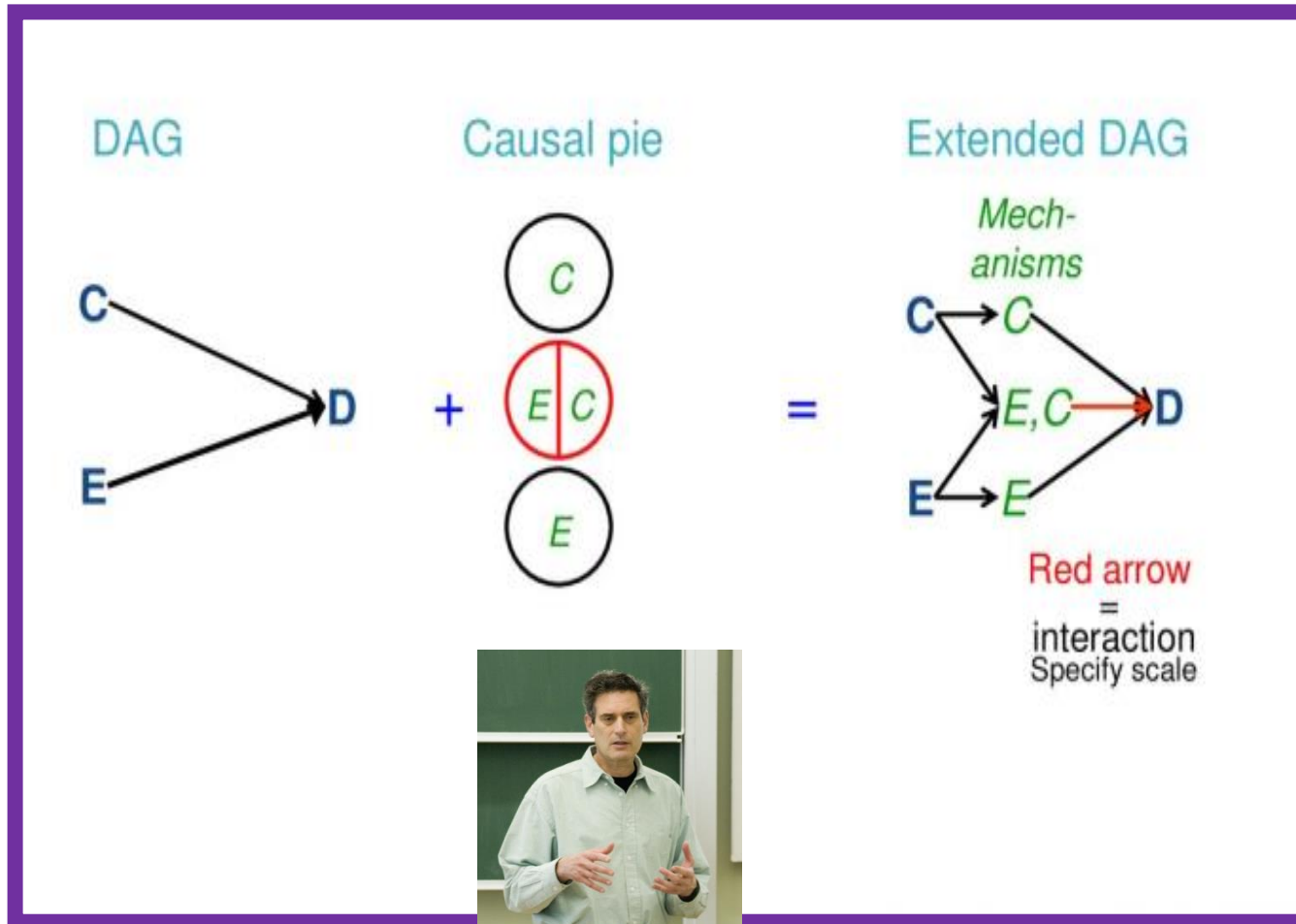


FIGURE 3 Path analysis illustrated by the structural equation model with standardized coefficients of direct effects for hypertensive patients. A, Model 1 (eGFR→PWV) is represented in grey lines; B, Model 2 (PWV→eGFR) in black lines. Dashed lines represent non-significant pathways (tested, but not included in the model) and solid lines represent significant pathways (included in the model). All models are adjusted for body mass index, serum uric acid, LDL cholesterol, urinary albumin/creatinine ratio, serum glucose, and antihypertensive treatment. Using HDL Cholesterol and HbA1c instead of LDL cholesterol did not change the size or the direction of the effects. eGFR, estimated glomerular filtration rate; PWV, pulse wave velocity; SBP, systolic blood pressure

Mecanismos e Interacción en DAGs con *Causal Pies*



Kenneth J Rothman

VanderWeele & Robins 2007

Reflexiones y Perspectivas

¿Diferencias cuantitativas relevantes?

Valoración global.

Table 2 Bradford Hill Criteria for causality applied to evidence evaluating SSB consumption and risk of T2D

Bradford Hill Criteria	SSB consumption and risk of T2D
Strength of association	Significant positive association RR: 1.26 (1.12, 1.41) for 1–2 servings per day
Consistency	Consistent data from large prospective cohort studies
Specificity	SSB has been shown to increase risk of related metabolic conditions and unrelated conditions such as dental caries and reductions in bone mineral density
Temporality	Prospective studies have established temporality
Biological gradient (dose–response)	Increase 1 SSB d ⁻¹ associated with about 15% increased risk of T2D RR: 1.15 (1.11, 1.20)
Biological plausibility	Evidence regarding incomplete compensation for liquid calories, glycemic effects of consuming large amounts of rapidly absorbable sugars and metabolic effects of fructose provide biological plausibility
Experimental evidence	RCTs with clinical T2D as an endpoint are logistically difficult; however, experimental evidence from studies of biomarkers of T2D and cardiovascular risk provide support.

obesity reviews

doi: 10.1111/obr.12040

Pro v Con Debate: Role of sugar sweetened beverages in obesity

Resolved: there is sufficient scientific evidence that decreasing sugar-sweetened beverage consumption will reduce the prevalence of obesity and obesity-related diseases

F. B. Hu^{1,2}

sweetened

Hill's Criteria for Evaluating Whether an Association Is Causal.*

Strength

What is the degree to which the exposure (low sodium intake) is associated with the outcome (cardiovascular disease)?

Consistency

Has the association “been repeatedly observed by different persons, in different places, circumstances, and times?”

Specificity

Is the observed association limited to the exposure and outcome?

Temporality

“Does a particular diet lead to disease or do early stages of disease lead to those with peculiar dietetic habits?”

Biologic gradient

Is there a dose–response relationship between the exposure and outcome?

Plausibility

Is there a physiological basis for the observed association?

Coherence

Does the “cause-and-effect interpretation” of the association “seriously conflict” with “generally known facts about the natural history and biology of the disease?”

Experiment

“Is the frequency of associated events [outcomes]” affected by actions to prevent the exposure?

Analogy

Does an exposure with a similar action (physiologically) cause the outcome?

*Adapted from

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

SOUNDING BOARD

Dietary Sodium and Cardiovascular Disease Risk — Measurement Matters

Mary E. Cogswell, Dr.P.H., Kristy Mugavero, M.S.N., M.P.H., Barbara A. Bowman, Ph.D., and Thomas R. Frieden, M.D., M.P.H.

Hill's se siguen utilizando por muchos y excelentes autores

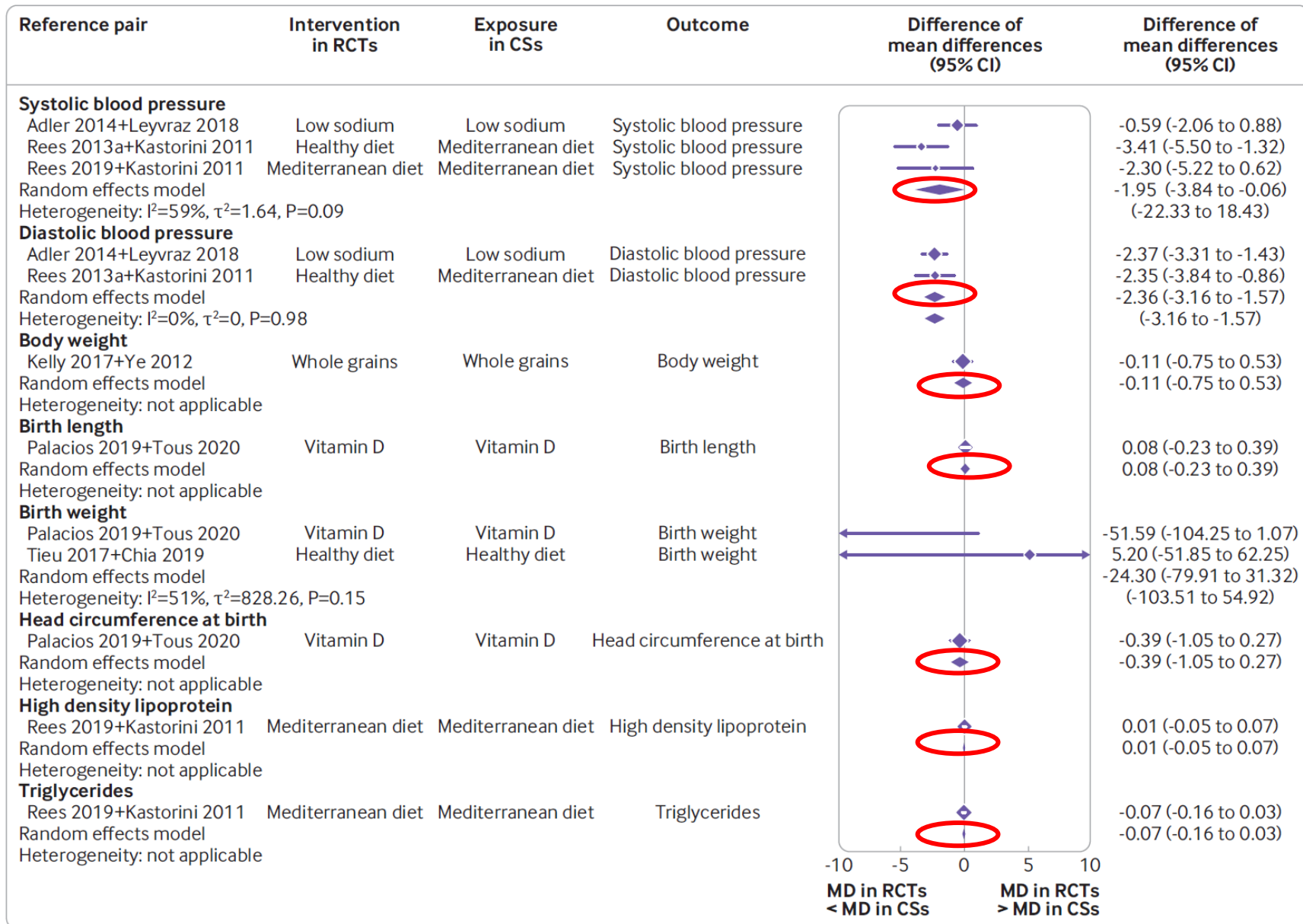


Fig 2 | Forest plot of comparisons between bodies of evidence from randomised controlled trials versus those from cohort studies for continuous outcomes as pooled difference of mean differences. CS=cohort study; RCT=randomised controlled trial; MD=mean difference; Rees 2013a=reference

57

Algunos estudios observacionales clásicos (o analizados clásicamente) se parecen en general en resultados a los RCT.

Apología de lo Clásico

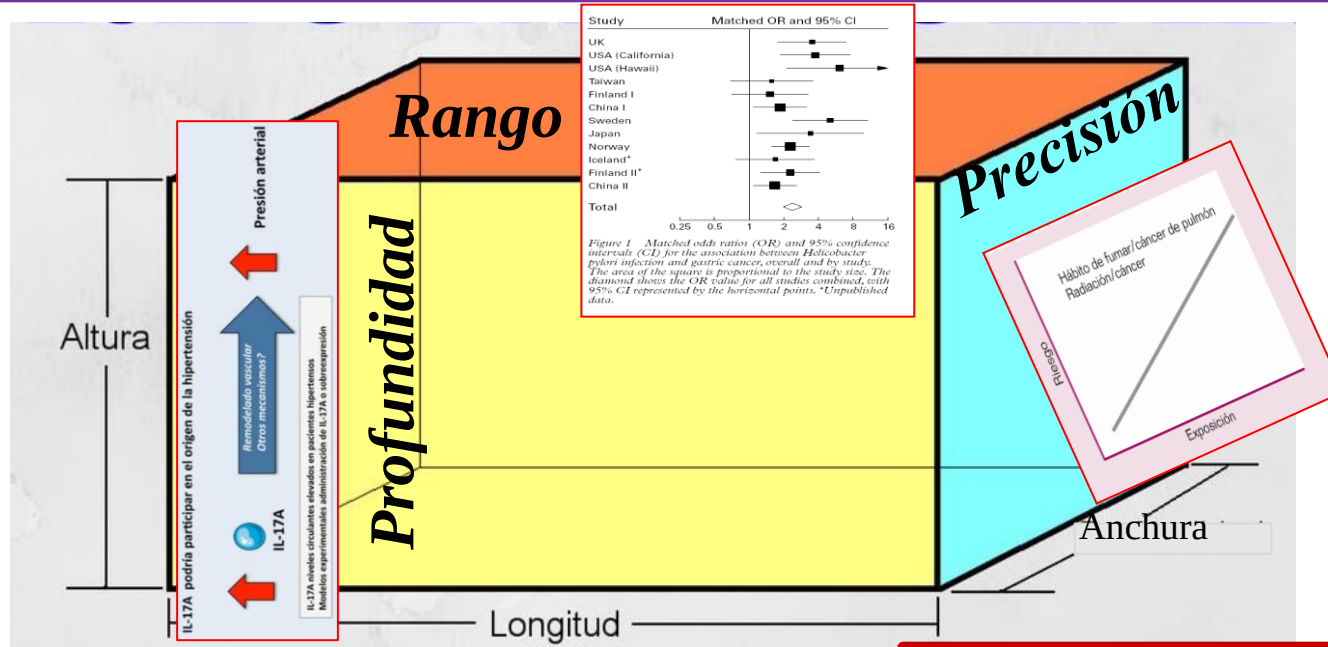
- **La causalidad NO es cuestión sí/no (sino gradual, de más o menos)**
- **Los criterios son reglas metodológicas –orientan, no deciden**
- **Juicio informado y objetivable**
- **Relación “fuerte” o grande y persistente vs “pequeña y consistente o plausible”**
- **En último término, las decisiones se basan en la importancia práctica (*principio de precaución*)**
- **Comparación entre práctica científica y su reflexión filosófica, y la metodología moderna**
- **Lo moderno parte de lo clásico**

Potencial de los métodos modernos en epidemiología a partir del empleo de DAGs

- Estructura de sesgos .. y hacer éstos explícitos y más manejables.
- Proporcionar una justificación explícita para la construcción de conjuntos de ajuste.
- Llevar a una presentación explícita de algunos de los supuestos (asunciones) que sostiene el investigador.
- Contribuir a desarrollos metodológicos con DAG abstractos.
- Pero:

Our overall view of Pearl's framework is summarised by Hill's concluding sentence (1971, p. 296). 'Technical skills, like fire, can be an admirable servant and a dangerous master'. We feel that Pearl's methods, although formidable tools for manipulating directed acyclical graphs, can easily lull the researcher into a false sense of confidence in the resulting causal conclusions. Consequently, until we see convincing applications of Pearl's approach to substantive questions, we remain somewhat sceptical about its general applicability as a conceptual framework for causal inference in practice.

Comparación epistemo-epidemiológica (clásica y moderna)



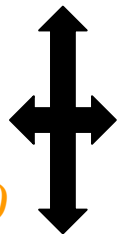
- Poder Explicativo de una teoría =

= **Universalidad** x **Precisión** x **Profundidad** =

= **Replicación** **Dosis-Respuesta** **Mecanismo**

Consistencia **Gradiente biológico** **Plausibilidad biológica**

Meta-analysis (Mod/IA) *Trend/sensitivity analysis* *Mediation analysis (&interaction)*



Con el PE, crece la testabilidad y la posibilidad de corroboración o rechazo de la hipótesis causal.

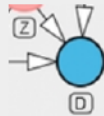
- *Las aproximaciones epidemiológicas (y de otras ciencias), clásicas y modernas, son compatibles entre ellas y con la reflexión filosófica, que no las fundamenta pero permite una fertilización cruzada (complementariedad).*
- *Podemos considerar los puntos de vista causales de Hill, y la/s preguntas subyacentes, como marco (estructura) que sustenta las ideas en desarrollo para progresar en el mejor conocimiento de las causas de las enfermedades y su potencial prevención.*
- *Los criterios «clásicos» pueden ser un paso útil para poder entender y utilizar los modernos y más elaborados desarrollos, no solo por los usuarios más interesados en ellos (como nosotros), sino por los investigadores de a pie en general.*
- *¿Qué hacer?*
 - *Estudios observacionales, con el mejor diseño posible y utilizando métodos algo más sofisticados (e.g., DAGs) y quizás, prudentemente, análisis de mediación.*
 - *Esto no es óbice para aproximaciones más osadas y cuantitativas.*
 - *Proponemos un marco integrador, conservador (manteniendo las preguntas y consideraciones clásicas) y progresista (avanzando hacia ciertos métodos modernos).*

Create DAGs·Tools

<http://dagitty.net/>

Welcome to DAGitty!

Launch



[Launch DAGitty online in your browser](#)

Download



[Download DAGitty's source for offline use](#)

Learn



[Learn more about DAGs and DAGitty](#)

Code



The R package "dagitty" is available on [CRAN](#) or [github](#)

What is this?

DAGitty is a browser-based environment for creating, editing, and analyzing causal models (also known as directed acyclic graphs or causal Bayesian networks). The focus is on the use of causal diagrams for minimizing bias in empirical studies in epidemiology and other disciplines. For background information, see the "[learn](#)" page.

DAGitty is developed and maintained by [Johannes Textor](#) ([Tumor Immunology Lab](#)) and [Institute for Computing and Information Sciences](#),

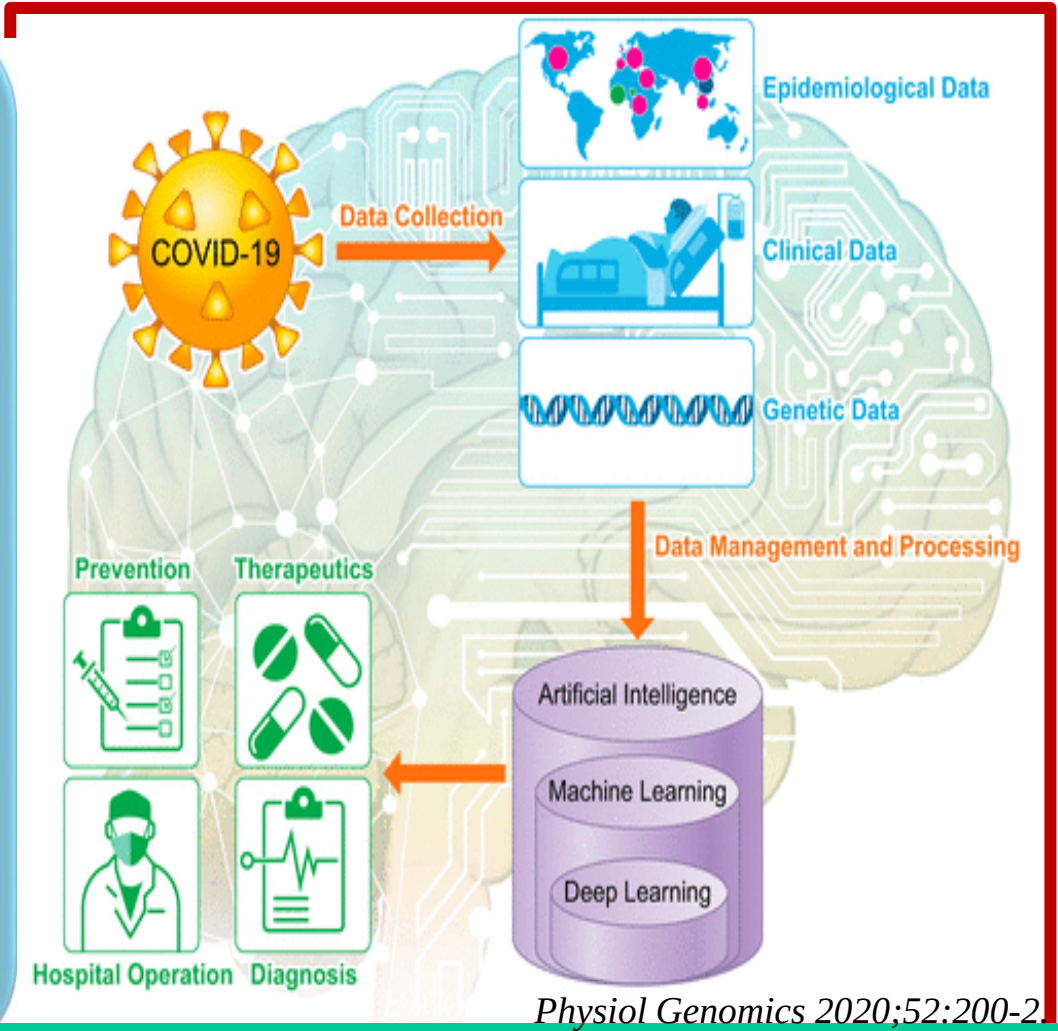
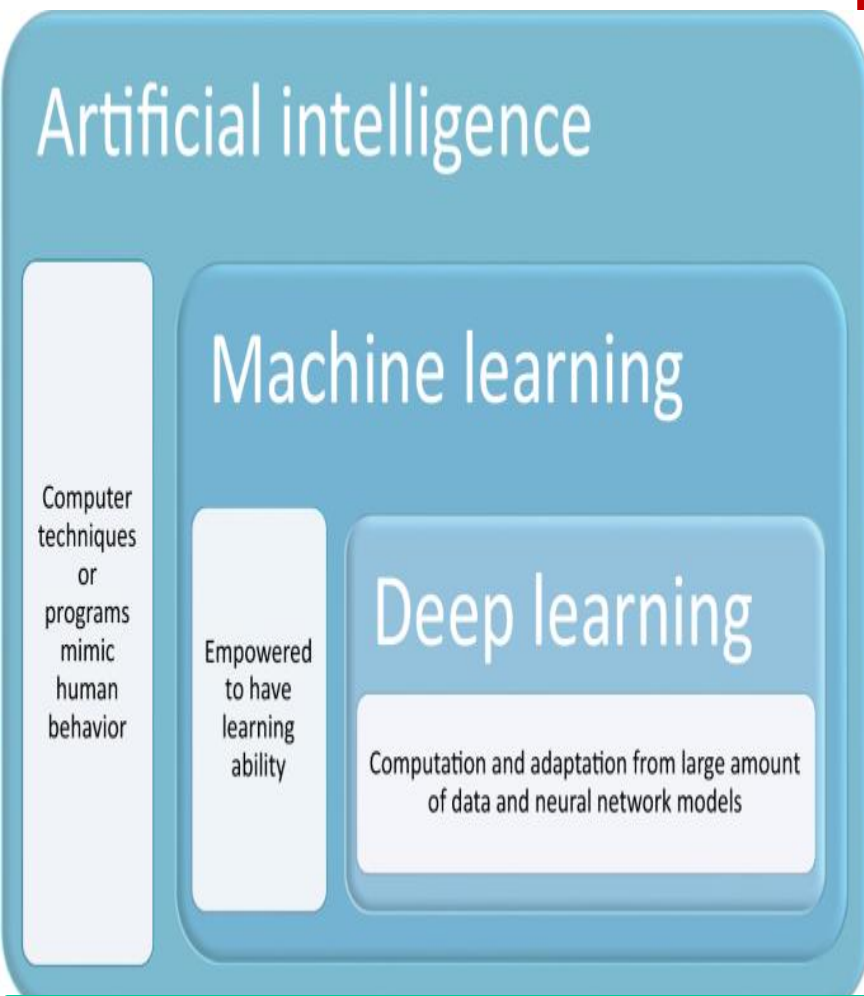
Versions

The following versions of DAGitty are available:

- [Development version](#)
Recent development snapshot. May contain new features, but could also contain new bugs.
- [Experimental version](#)
Most recent development snapshot. May not even work.
- [2.3: Released 2015-08-19](#)
- [2.2: Released 2014-10-30](#)
- [2.1: Released 2014-02-06](#)
- [2.0: Released 2013-02-12](#)
- [1.1: Released 2011-11-29](#)
- [1.0: Released 2011-03-24](#)

Textor, J., Hardt, J., Knuppel, S., 2011. DAGitty: a graphical tool for analyzing causal diagrams. Epidemiology 22, 745.
<https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e318225c2be>.

Aplicación de un sistema de INTELIGENCIA ARTIFICIAL y machine learning en la lucha contra COVID-19.
A propos de una pregunta tras la charla (M.Pollán).



Physiol Genomics 2020;52:200-2

Para J. **Pearl** (2019), la IA se beneficiaría del **pensamiento causal**. La “**IA fuerte**” sería una máquina que reflexionara sobre sus acciones y aprendiera de los errores pasados; capaz de comprender el enunciado: “debería haber actuado diferentemente”, cuya **interpretación contrafáctica** es “he hecho $X=x$ y el resultado fue $Y=y$; pero si hubiera actuado diferentemente, digamos $X=x'$, entonces el resultado habría sido mejor, quizás $Y=y'$.” La estimación de tales probabilidades ha sido completamente **automatizada**, dado que haya suficientes datos y un modelo causal adecuadamente especificado. En la **Figura**, y como una mera aplicación potencial, la bioquímica (e.g., el nivel de expresión de ACE2) y datos clínicos (e.g., edad, patrón respiratorio, carga viral y supervivencia) de pacientes con COVID-19 con condiciones médicas subyacentes, pueden analizarse mediante “**enfoques de aprendizaje automático**”, no solo para identificar cualquier característica fiable (e.g., ACE2) para la predicción de riesgos, sino también para realizar clasificación y predicción de riesgos (medicina de precisión) para una preparación equilibrada del tratamiento de enfermedades en curso y defensa contra el COVID-19.

“Mi modesta opinión (*JRBanegas*)” es prudentemente abierta hacia la IA, pues no sabemos qué líneas harán avanzar más y mejor al conocimiento, pero compitiendo transparentemente para conocer desde otros campos qué y cómo se hace y qué nos puede aportar la IA.