

# Cohortes observacionales y el nuevo marco de Inferencia Causal

Christopher Mathews, M.D., MSPH

Professor of Clinical Medicine

UCSD Owen Clinic

# Esquema

- La declaración STROBE
- Colaboración Causal VIH
- Un estudio de caso de la gestión de ART asistido por el farmacéutico
- Gráficos acíclicos dirigidos (DAGs)
- La "falacia de la tabla 2"
- El marco Causal de contrafáctico (resultados posibles)
- Modelos estructurales marginales y peso de la probabilidad inversa
- Factores de confusión variables con el tiempo
- ¿Los nuevos métodos marcan la diferencia?

# Declaración STROBE

- Fortalecimiento de la divulgación de los estudios observacionales en Epidemiología (STROBE)
- La investigación observacional se compone de varios diseños de estudios (cohortes, casos y controles, transversal) y muchas áreas.
- STROBE pretende establecer una lista de items que deben incluirse en los artículos, informes de investigación - la declaración STROBE.

Declaración y listas de verificación disponibles en: <http://www.strobe-statement.org/index.php?id=strob>

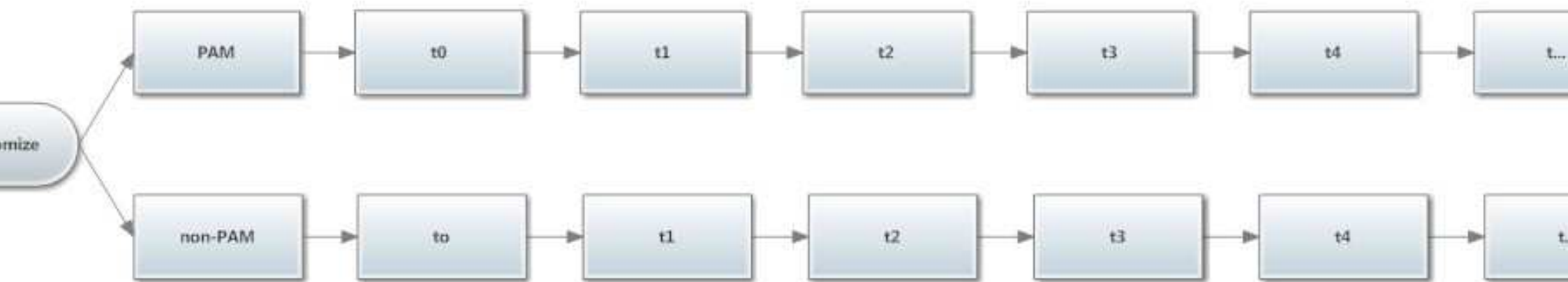
# Colaboración Causal VIH

- Una colaboración multinacional de estudios prospectivos de individuos infectados por el VIH de seis países europeos y Estados Unidos.
- Tres preguntas principales de investigación:
  - Cuándo iniciar el tratamiento antirretroviral,
  - Con qué régimen antirretroviral iniciar, y
  - el momento de cambiar a otro régimen.
- Utiliza métodos específicamente diseñados para la inferencia causal de complejos datos longitudinales,
  - incluyendo la ponderación de la probabilidad inversa de modelos estructurales marginales g-estimación de modelos estructurales anidados y la g-fórmula paramétrica

# Estudio de caso: La gestión asistida por el farmacéutico (PAM) de la terapia antiretroviral

- Pregunta de investigación:
  - ¿Administración de terapia antirretroviral asistido por el farmacéutico lleva a la supresión viral más temprana en comparación con pacientes sin consulta de farmacéutico en una cohorte de adultos que inician ART?
- Objetivo primario:
  - Tiempo para pVL  $\leq$  400 copias/ml
- Población elegible:
  - Adultos tratamiento iniciar ART
- Opciones de diseño de estudio
  - Estrategia de ensayo controlado aleatorizado
  - Cohortes observacionales

# Estrategia ensayo clínico randomizado, esquema para efecto del PAM en tiempo de carga Viral VIH indetectable en Plasma



Pharmacist Assisted Management  
Primary Endpoint: Time to undetectable HIV plasma viral load

# Diseño de cohorte retrospectivo observacional

- La UCSD Owen Clinic ofrece PAM si es referido por el clínico que atiende al paciente.
- La intervención de PAM incluye:
  - Asesoramiento de adherencia
  - Gestión y educación efecto secundario
  - Monitoreo de CD4, pVL y pruebas de laboratorio de seguridad
  - Recomendaciones para la selección de régimen y modificación
  - Pruebas de resistencias basales podrían solicitarse por los médicos o farmacéuticos
- Período de estudio: 1999-2013
- La hipótesis de que un efecto de la PAM en un resultado de la supresión viral sería mínimo en una población naïve de tratamiento.

**Table 1.**  
**Characteristics of Patients Receiving and Not Receiving Pharmacist-Assisted Management (PAM) of Antiretroviral Therapy<sup>a</sup>**

Characteristic	PAM (n = 819)	No PAM (n = 436)	p <sup>b</sup>
Median (IQR) age at ART initiation, yr	37.7 (31.7–44.8)	35.3 (27.9–44.0)	0.0001
Sex, no. (%)			0.858
Male	728 (89)	389 (89)	
Female	91 (11)	47 (11)	
Median (IQR) baseline HIV viral load, log <sub>10</sub> copies/mm <sup>3</sup>	4.9 (4.5–5.4)	4.7 (4.1–5.3)	<0.00001
Median (IQR) CD4+ cell count, cells/mm <sup>3</sup>	234 (68–419)	371 (147–539)	<0.00001
Presence of HIV risk factors, no. (%)			0.056
MSM, not IDU	512 (63)	288 (66)	
IDU	243 (30)	104 (24)	
Other	64 (8)	44 (10)	
Result of first test for HBsAg, no. (%)			0.952
Negative	726 (89)	389 (89)	
Positive	40 (5)	20 (5)	
Result missing	53 (6)	27 (6)	
Result of first test for HCV Ab, no. (%)			0.034
Negative	707 (86)	393 (90)	
Positive	93 (11)	30 (7)	
Result missing	19 (2)	13 (3)	
Race or ethnicity, no. (%)			0.038
White	341 (42)	215 (49)	
Hispanic	304 (37)	146 (33)	
Black	117 (14)	56 (13)	
Other	57 (7)	19 (4)	
Primary care provider, no. (%)			<0.00001
Physician	395 (48)	244 (56)	
Midlevel practitioner	399 (49)	110 (25)	
Not recorded	25 (3)	82 (19)	
Median (IQR) no. viral load measurements			
During months 0–6	3 (2–4)	2 (1–3)	<0.00001
During months 7–12	1 (0–2)	1 (0–2)	0.2695



# Gráficos acíclicos dirigidos (DAGs)

- Un gráfico acíclico dirigido (DAG) es un tipo de diagrama de flujo que muestra una red causal toda, vinculando causas y efectos.
- En epidemiología, los términos *gráfico causal*, *diagrama causal*, y *DAG* son sinónimos.
- DAGs son *dirigido* que simbolizan las asociaciones entre los diferentes componentes de una supuesta red causal a través de flechas apuntando de una causa a su efecto.
- Son *acíclicos* puesto que ningún camino de flechas dirigidas se permite para formar un bucle cerrado.

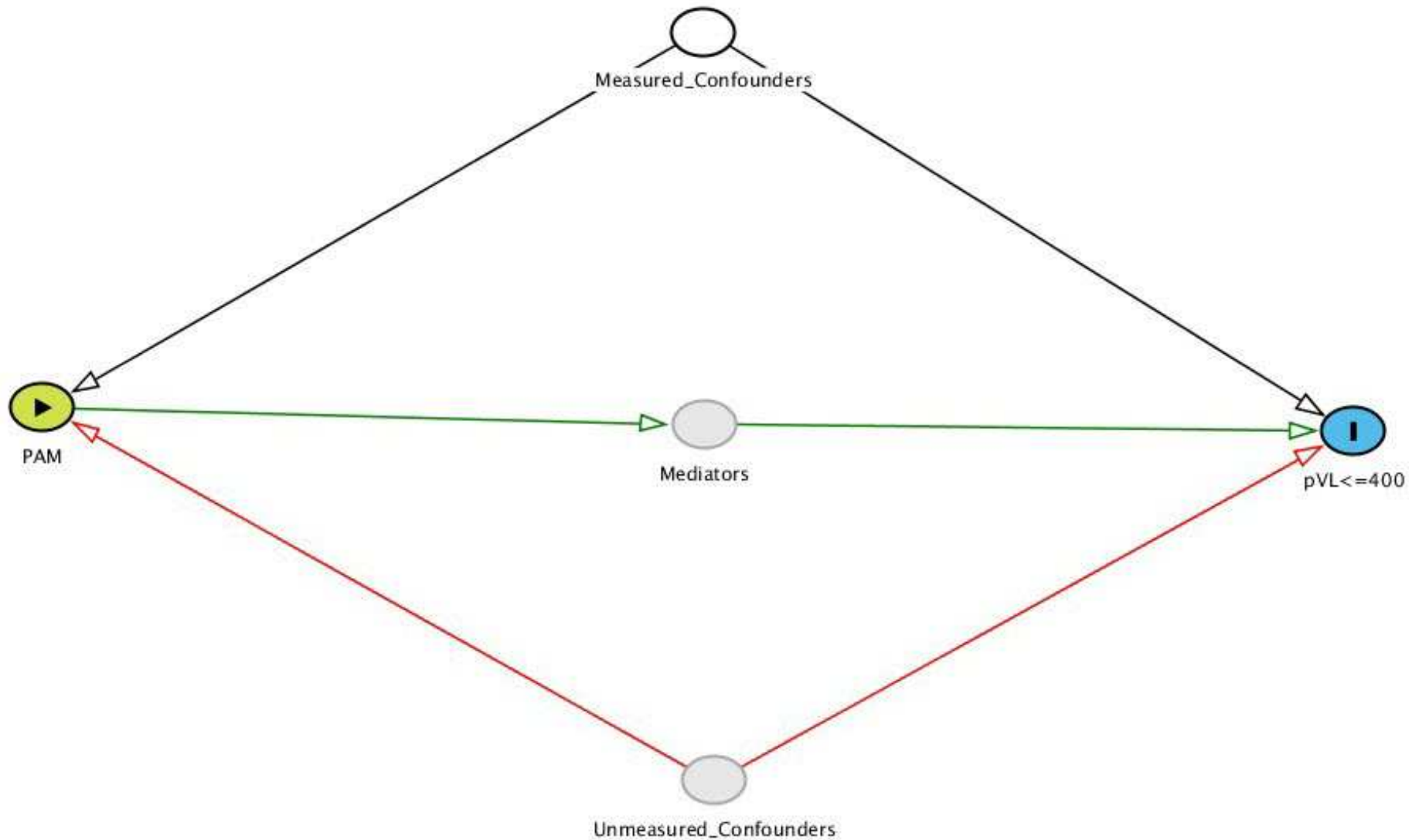
# Gráficos acíclicos dirigidos (DAGs)

- DAGs ofrece la ventaja de compacto gráfico así como representaciones probabilísticas de supuestos, por ejemplo, sobre factores de confusión en estudios epidemiológicos.
- Teoría de graficos puede ayudar a identificar el conjunto de factores de confusión para lo que se requiere ajuste.

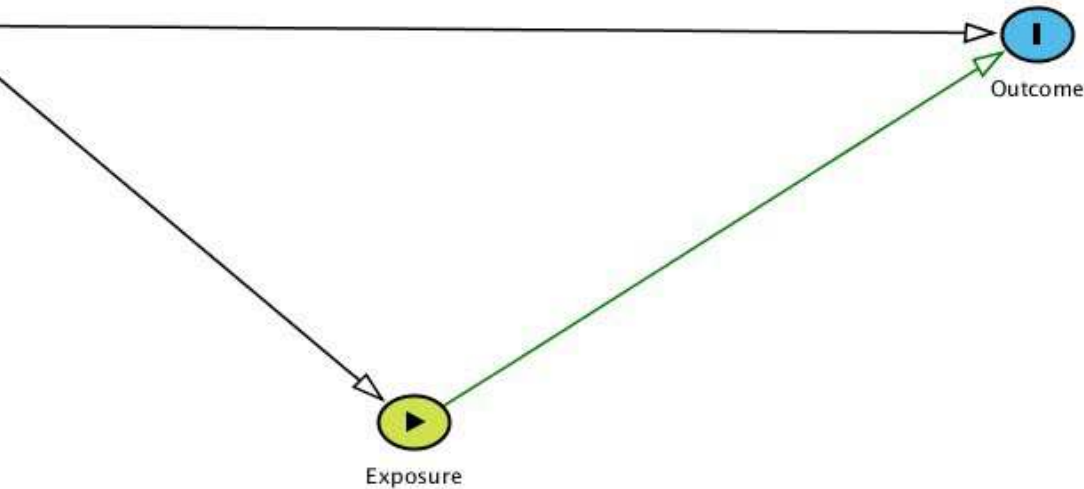
# Terminología de DAG

- Una línea que conecta dos variables en un diagrama causal se llama un *arco o borde*.
- Las variables adyacentes están cerca una de otra, conectadas por una arista.
- Una asociación (Causal) directa se indica por una sola flecha, apuntando de causa a efecto, por ejemplo  $X \rightarrow M \rightarrow Y$
- *Relaciones de parentesco*: M es un *hijo* de X y X son un *padres* de M. M e Y son *descendientes* de X y X y M son *antepasados* de Y.
- *Efecto directo*: indicado por un arco (flecha) 2 variables directamente conectadas
- *Efecto indirecto*: indica una cadena enlazada de flechas conectadas una variable con una variable subsecuente, con al menos una variable interviniente entre ellas en la cadena.

# DAG simple para el estudio de PAM



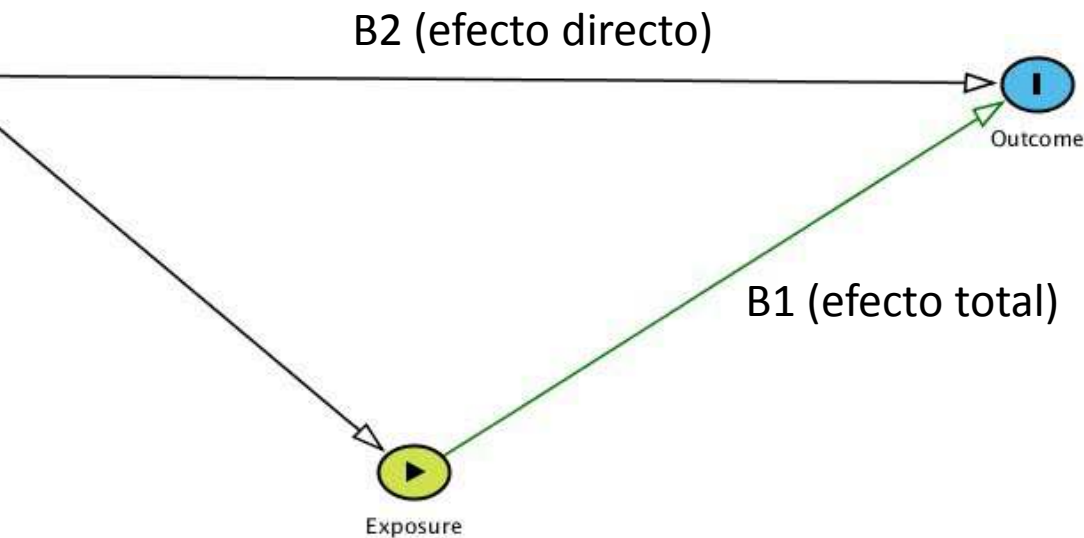
# La "falacia de la tabla 2"



$$\text{Outcome} = a + b1(\text{Exposure}) + b2(\text{Confounder})$$

- En modelos de regresión lineal, se distinguen 2 tipos de variables: una variable de resultado (dependiente) y variables predictoras (independientes).
- Así que hay un desajuste conceptual entre un DAG y su modelo de regresión asociado.
- El *efecto total* de un predictor incluye sus efectos directos e indirectos.

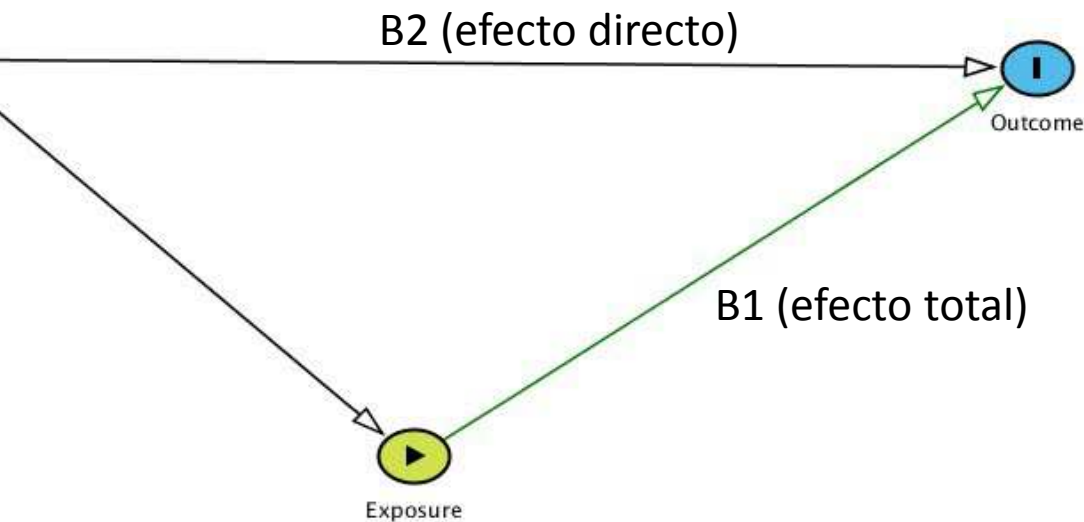
# La "falacia de la tabla 2"



$$\text{Outcome} = a + b1(\text{Exposure}) + b2(\text{Confounder})$$

- El *efecto total* de la exposición se mide aproximadamente como  $b1$  (porque no hay ninguna variables intervinientes entre exposición y resultado)
- Pero el *efecto total* del factor de confusión incluye tanto su *efecto directo* (C-> O) y su *efecto indirecto* (C-> E-> O)
- Las medidas de coeficiente  $b2$  sólo dirigen efecto de confusión (porque la vía de exposición es "bloqueada" al mantenerla constante como variable "mutuamente ajustada").

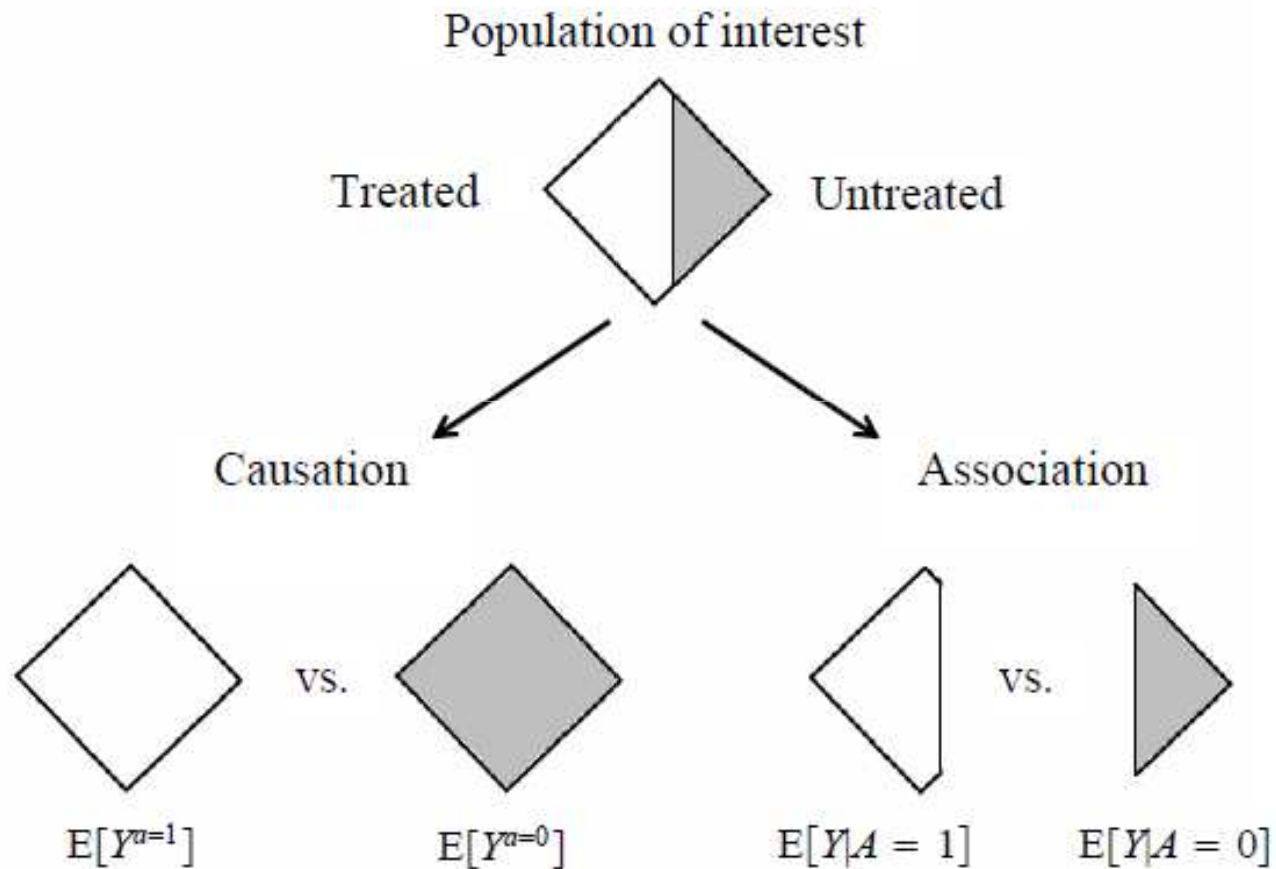
# La "falacia de la tabla 2"



$$\text{Outcome} = a + b1(\text{Exposure}) + b2(\text{Confounder})$$

- La falacia de la tabla 2 es la creencia de que todos los coeficientes en un modelo de regresión tienen una interpretación similar con respecto a la variable de resultado.
- El concepto de "ajuste mutuo" es muy engañoso sin referencia a un DAG causal definido.
- Los investigadores deben aclarar en las tablas de resultados de regresión si los coeficientes representan efectos directos o totales.

# Marco Causal contrafactual





# Marco Causal contrafactual

- En las evaluaciones de 2 exposiciones o tratamientos en la vida real, parte de la población está expuesta y algunos no expuestos
- Nos gustaría saber cuál es el efecto de la exposición en 2 estados:
  - Todos los expuestos (tratados)
  - Todos los no expuestos (sin tratamiento)
- Exposición contrafactual (tratamiento)
  - La exposición individual que  $y_i$  no recibieron pero podrían haber recibido
- Resultado contrafactual
  - El resultado de ese individuo  $y_{i,q}$  que no experimentó pero podría haber experimentado.
- Si conociéramos los contrafactuales para cada individuo en un estudio observacional, podremos estimar el efecto causal de una exposición sobre los resultados (no sólo la asociación exposición-resultado).
- Modelos estructurales marginales con ponderación de probabilidad inversa son una manera de estimar contrafactuales y por lo tanto causal de efecto.

# Modelos estructurales marginales (*MSM*) y Peso de la probabilidad inversa (*IPW*)

- *MSMs* se propusieron por Robins et al (2000) como una nueva clase de modelos causales que objetiva las estimaciones del parámetro de interés (por ejemplo HR o RR) causal empleando como peso la inversa de la probabilidad condicional que cada sujeto recibe el tratamiento (o exposición) recibido.
- *IPW* puede considerarse como un método para controlar factores de confusión a través de la estandarización de las tasas observadas o riesgos a la población entera como la población estándar.
- *IPW* produce una *pseudopopulation* en el que ya no hay una asociación entre la exposición y factores de confusión conocidos.

Epidemiología de Robins et al. 2000; 11:550-560

Epidemiología de Sato et al. 2003; 14:680-686

# MSM y IPW: un ejemplo

**TABLE A1. Observed Data from a Point-Treatment Study with Dichotomous Treatment  $A_0$ , Stratified by the Confounder  $L_0$**

	$L_0 = 1$		$L_0 = 0$	
	$A_0 = 1$	$A_0 = 0$	$A_0 = 1$	$A_0 = 0$
$Y = 1$	108	24	20	40
$Y = 0$	252	16	30	10
Total	360	40	50	50

**RR:MH = 0.50**  
**RR:std = 0.50**

**TABLE A2. Crude Data from the Point-Treatment Study of Table A1**

	$A_0 = 1$	$A_0 = 0$
$Y = 1$	128	64
$Y = 0$	282	26
Total	410	90

**cRR = 0.44**

Confusión  
: Exposición (tratamiento)  
resultado de

# MSM y IPW: un ejemplo

**TABLE A1. Observed Data from a Point-Treatment Study with Dichotomous Treatment  $A_0$ , Stratified by the Confounder  $L_0$**

	$L_0 = 1$		$L_0 = 0$	
	$A_0 = 1$	$A_0 = 0$	$A_0 = 1$	$A_0 = 0$
$Y = 1$	108	24	20	40
$Y = 0$	252	16	30	10
Total	360	40	50	50

La población están

**TABLE A2. Crude Data from the Point-Treatment Study of Table A1**

	$A_0 = 1$	$A_0 = 0$
$Y = 1$	128	64
$Y = 0$	282	26
Total	410	90

Confusión  
: Exposición (tratamiento)  
resultado

cular una IPW:  
 $P(A_0 = 1 | L = 1) = 360 / (360 + 40) = 0.9$   
 $W = 1 / 0.9 = 1.11$

# MSM y IPW: un ejemplo

TABLE A3. Inverse Probability of Treatment Weights  $w$  and Composition of the Pseudopopulation in a Point-Treatment Study

$L_0$	$A_0$	$Y$	N Observed Population	$pr(A_0 L_0)$	$w$	N Pseudo Population
1	1	1	108	0.9	1.11	120
1	1	0	252	0.9	1.11	280
1	0	1	24	0.1	10	240
1	0	0	16	0.1	10	160
0	1	1	20	0.5	2	40
0	1	0	30	0.5	2	60
0	0	1	40	0.5	2	80
0	0	0	10	0.5	2	20

**confusión**

**: Exposición (tratamiento)**

**resultado**

**TABLE A4. Pseudopopulation Created by Inverse Probability of Treatment Weighting from a Point-Treatment Study with Dichotomous Treatment  $A_0$ , Stratified by the Confounder  $L_0$**

	$L_0 = 1$		$L_0 = 0$	
	$A_0 = 1$	$A_0 = 0$	$A_0 = 1$	$A_0 = 0$
$Y = 1$	120	240	40	80
$Y = 0$	280	160	60	20
Total	400	400	100	100

**RR:std= 0.5**

**TABLE A5. Crude Data from the Pseudopopulation of Table A4**

	$A_0 = 1$	$A_0 = 0$
$Y = 1$	160	320
$Y = 0$	340	180
Total	500	500

**cRR = 0.5**

**confusión**  
**: Exposición (tratamiento),**  
**resultado**

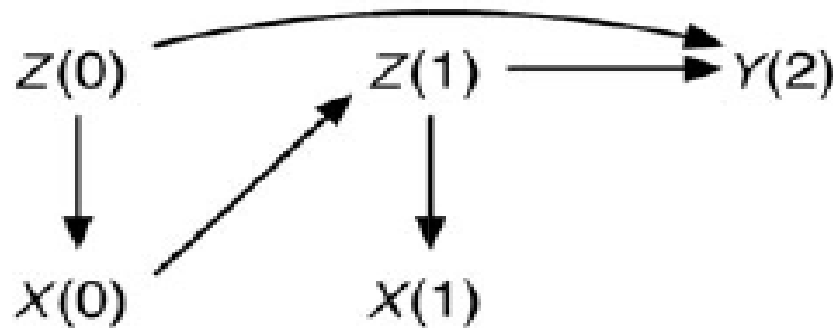
# Resumen del ejemplo

- El RR crudo fue de 0.44
- El RR estandarizado fue de 0,5 (toda la población como estándar)
- El RR Estimado IPW fue 0,5
- **Por lo tanto, IPW es una forma de estandarización y puede utilizarse para control de factores de confusión conocidos**
- **Más allá el ejemplo del análisis estratificado, IPW puede ampliarse en modelos marginales estructurales para controlar múltiples y diversos factores de confusión en el tiempo.**

# Caso especial: Factores de confusión que varían con el tiempo

- Se produce cuando existe una causa de la enfermedad que varía en el tiempo, que produce cambios en el tratamiento en el tiempo.
- *Los factores de confusión variables con el tiempo que son afectados por un tratamiento previo se producen cuando los valores subsiguientes de la confusión de variables en el tiempo son causados por el tratamiento previo*

tratamiento  
confusión de  
resultado

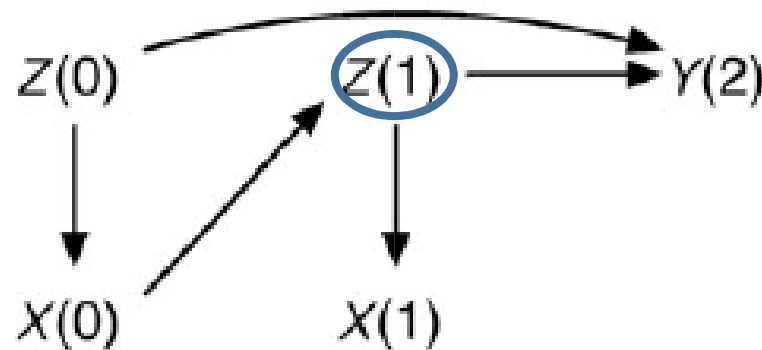




# Caso especial: Factores de confusión que varían con el tiempo

- Con el tratamiento que varían con el tiempo (X) y los factores de confusión variables en el tiempo (Z) si hay alguna variable que es de confusión y una variable intermedia (Z1) entonces el método de regresión no funcionará
- Pero los modelos marginales estructurales con IPW pueden producir estimaciones no sesgadas del efecto del tratamiento.

: tratamiento  
: confusión de  
: resultado



tt et al. Time-modified confounding. Am J Epidem 2009; 170:687-694

nderWeele T. Introduction to causal inference for time-varying exposures

# Ejemplo: IPW para factores que varían con el tiempo. Efecto del ART sobre la mortalidad

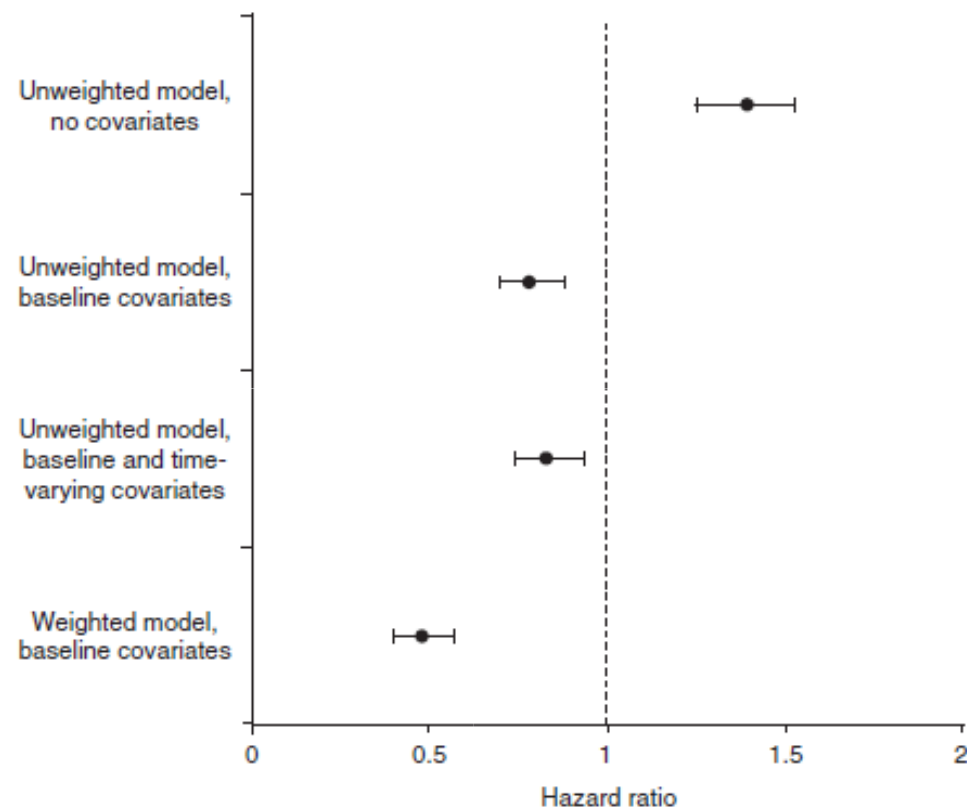


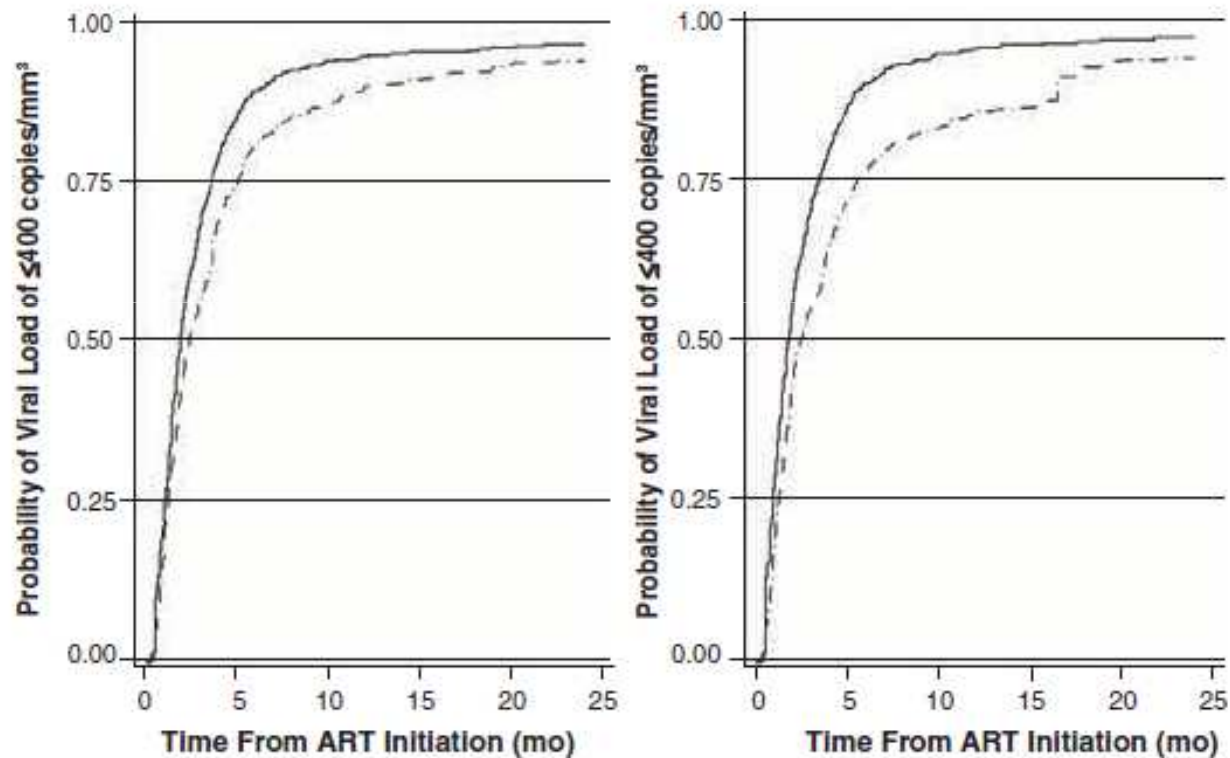
Fig. 4. Comparison between weighted and unweighted estimates of the mortality hazard ratio, HIV-CAUSAL Collaboration.

# Supuestos a utilizar IPW para control de confusión

- Positividad
  - Para cada nivel de los factores de confusión conocidos, existe una probabilidad distinta de cero de cada nivel de exposición (no células con cero cuentas)
- Definidas las exposiciones
  - No hay múltiples versiones de la exposición
- Correctamente especificado pesos probabilidad inversa (IPWs)
  - Los factores de confusión potenciales son modelados adecuadamente
- No sesgo de confusión o de la selección debido a la salida del estudio.
  - Se trata de una hipótesis no comprobables

# Vuelta al caso: PAM vs no PAM

Figure 1. Unadjusted (left) and adjusted (right) Kaplan-Meier curves of the estimated time to undetectable HIV viral load ( $\leq 400$  RNA copies/ $\text{mm}^3$ ) in patients for whom initiation of antiretroviral therapy (ART) occurred with pharmacist assistance (solid line,  $n = 819$ ) or without such assistance (broken line,  $n = 436$ ).



cHR: 1,28 (IC DEL 95%, 1,13 - 1.44)

aHR: 1,37 (IC DEL 95%, 1.18 - 1,59)

ajustar

IPW-ajustado por:  
(1) covariables basales  
(2) censura  
(3) plan de observación

# ¿Con qué frecuencia el uso de modelos de IPW marca la diferencia?

- Revisión sistemática sobre modelos estructurales marginales entre 2000-2011
- 65 papers con 164 resultados de asociaciones de exposición por métodos convencionales y por MSM.
- En 58 (40%), las estimaciones difieren en al menos un 20%, y en 18 (11%), 2 técnicas como resultado Estimaciones con interpretaciones opuestas

# Referencias seleccionadas

1. Buchanan AL, Hudgens MG, Cole SR, Lau B, Adimora AA, Women's Interagency HIVS. Worth the weight: using inverse probability weighted Cox models in AIDS research. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2014;30(12):1170-1177.
2. Cole SR, Hernan MA. Fallibility in estimating direct effects. *Int J Epidemiol*. 2002;31(1):163-165.
3. Cox E, Martin BC, Van Staa T, Garbe E, Siebert U, Johnson ML. Good research practices for comparative effectiveness research: approaches to mitigate bias and confounding in the design of nonrandomized studies of treatment effects using secondary data sources: the International Society for Pharmacoconomics and Outcomes Research Good Research Practices for Retrospective Database Analysis Task Force Report--Part II. *Value Health*. 2009;12(8):1053-1061.
4. Hofler M. Causal inference based on counterfactuals. *BMC Med Res Methodol*. 2005;5:28.
5. Krieger N, Davey Smith G. The tale wagged by the DAG: broadening the scope of causal inference and explanation for epidemiology. *Int J Epidemiol*. 2016.
6. Maldonado G, Greenland S. Estimating causal effects. *Int J Epidemiol*. 2002;31(2):422-429.
7. Platt RW, Schisterman EF, Cole SR. Time-modified confounding. *Am J Epidemiol*. 2009;170(6):687-694.
8. Sato T, Matsuyama Y. Marginal structural models as a tool for standardization. *Epidemiology*. 2003;14(6):680-686.
9. Suarez D, Borrás R, Basagana X. Differences between marginal structural models and conventional models in their exposure effect estimates: a systematic review. *Epidemiology*. 2011;22(4):586-588.
10. Textor J, Hardt J, Knuppel S. DAGitty: a graphical tool for analyzing causal diagrams. *Epidemiology*. 2011;22(5):745.
11. Westreich D, Greenland S. The table 2 fallacy: presenting and interpreting confounder and modifier coefficients. *Am J Epidemiol*. 2013;177(4):292-298.