

Inferencia Causal en la Práctica Clínica: De la Correlación a la Causa

Introducción: El Salto Crítico de la Asociación a la Causalidad en Medicina

En la práctica clínica y la investigación médica, la capacidad de discernir entre una simple asociación estadística y una verdadera relación de causa y efecto es, quizás, la habilidad de razonamiento más crítica. La historia de la medicina está repleta de ejemplos en los que la confusión entre estos dos conceptos ha llevado a prácticas ineficaces o incluso perjudiciales, así como a oportunidades perdidas para mejorar la salud pública. Ningún caso ilustra esta encrucijada con mayor dramatismo que la saga de la Terapia de Reemplazo Hormonal (TRH).

Durante décadas, a partir de la segunda mitad del siglo XX, una abrumadora cantidad de estudios observacionales, principalmente estudios de cohorte, sugirieron consistentemente que la TRH en mujeres posmenopáusicas no solo aliviaba los síntomas menopáusicos, sino que también confería un significativo efecto protector contra las enfermedades coronarias.¹ Los metaanálisis de estos estudios mostraban reducciones de riesgo de hasta el 50%. Este hallazgo, apoyado por una plausible base biológica sobre los efectos del estrógeno en los perfiles lipídicos, consolidó a la TRH como un estándar de cuidado para la prevención primaria y secundaria de enfermedades cardiovasculares en millones de mujeres en todo el mundo.¹

Sin embargo, en 2002, la publicación de los resultados del ensayo clínico aleatorizado (ECA) de la Women's Health Initiative (WHI) provocó una conmoción en la comunidad médica. Este riguroso estudio, que involucró a más de 16,000 mujeres, fue detenido prematuramente al descubrir que, en contra de todas las expectativas, la TRH no solo no protegía el corazón, sino que aumentaba significativamente el riesgo de cardiopatía coronaria, accidente cerebrovascular, tromboembolismo venoso y cáncer de mama.³ La práctica clínica cambió de la noche a la mañana, y la confianza en las conclusiones extraídas de estudios observacionales para preguntas de eficacia de

tratamientos quedó profundamente cuestionada.

La explicación de esta asombrosa discrepancia no residía en un error de cálculo, sino en un error fundamental de inferencia: el sesgo por confusión. Los estudios observacionales no podían dar cuenta del "sesgo del usuario sano" (healthy user bias). Las mujeres que optaban por tomar TRH en aquellos años tendían a ser, en promedio, de un estatus socioeconómico más alto, con mayor nivel educativo, estilos de vida más saludables (menos tabaquismo, más ejercicio, mejor dieta) y un mayor acceso a la atención médica.³ Estos factores, y no la TRH en sí misma, eran los verdaderos responsables de su menor riesgo cardiovascular. El ECA, al asignar el tratamiento al azar, rompió esta conexión espuria entre las características de las pacientes y la intervención, aislando el verdadero efecto causal de las hormonas, que resultó ser perjudicial.

Este caso paradigmático subraya la necesidad de un marco de pensamiento estructurado para abordar preguntas causales. La inferencia causal es la disciplina que proporciona este marco. No es simplemente un conjunto de técnicas estadísticas avanzadas; es un andamiaje conceptual que obliga al investigador y al clínico a formalizar sus suposiciones, a definir con precisión la pregunta que desean responder y a identificar sistemáticamente las amenazas a la validez de sus conclusiones.

El razonamiento clínico, tal como se concibe en el curso "Medicina y Ciencia", busca trascender la memorización de hechos para cultivar el "cómo pensar".⁶ En este contexto, la inferencia causal emerge como un antídoto metodológico contra los sesgos cognitivos. La historia de la TRH puede verse no solo como un fallo estadístico, sino como un fallo de razonamiento a gran escala, donde el sesgo de confirmación y la plausibilidad biológica llevaron a la comunidad médica a interpretar una asociación como una prueba de causalidad. El formalismo de la inferencia causal obliga a un razonamiento analítico y deliberado (el "Sistema 2" de Kahneman), forzando al clínico a cuestionar las explicaciones intuitivas y a estructurar su pensamiento de una manera que mitigue activamente estos sesgos.⁶

Para navegar por este complejo campo, es fundamental distinguir con claridad tres tipos de preguntas científicas que se pueden abordar con datos, cada una con un objetivo y un enfoque distintos.⁷

Tipo de Pregunta	Objetivo Central	Ejemplo Clínico	Método Estadístico Típico
------------------	------------------	-----------------	---------------------------

Descriptiva	Cuantificar y resumir características de una población.	¿Cuál es la prevalencia de la hipertensión arterial en adultos mayores de 65 años en Quito?	Estadística descriptiva (medias, proporciones, tasas).
Predictiva	Pronosticar un resultado futuro o la presencia de una condición no observada, basándose en un conjunto de variables.	¿Qué pacientes con neumonía tienen mayor riesgo de ingreso a UCI en las próximas 24 horas, basándose en sus signos vitales y análisis de laboratorio al ingreso?	Modelos de regresión (logística, lineal), Machine Learning (árboles de decisión, redes neuronales).
Causal	Estimar el efecto de una intervención o exposición sobre un resultado.	¿La administración de un nuevo fármaco antihipertensivo (vs. placebo) reduce la incidencia de infarto de miocardio en pacientes con hipertensión?	Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA), métodos de inferencia causal para datos observacionales (Scores de Propensión, Variables Instrumentales).

Este informe se centrará exclusivamente en la tercera categoría: la pregunta causal. Se proporcionará un recorrido paso a paso por los conceptos y métodos que permiten a los clínicos y investigadores dar el salto crucial de observar una asociación a inferir, con la mayor validez posible, una relación de causa y efecto.

Sección 1: El Marco Contrafactual: Imaginando Realidades Alternativas

El núcleo de la inferencia causal moderna se basa en un concepto que es a la vez simple en su idea y profundo en sus implicaciones: el marco de los resultados potenciales o contrafactuales.¹⁰ Este enfoque proporciona el lenguaje y la estructura

para definir qué es un efecto causal de una manera matemáticamente rigurosa.

El Resultado Potencial: ¿Qué Hubiera Pasado?

Para cualquier individuo en un estudio, un resultado potencial es el resultado que *habríamos observado* bajo una condición de exposición o tratamiento específica, independientemente de si el individuo realmente recibió esa exposición o no.¹²

Consideremos a un paciente específico, el Sr. Pérez, que sufre de hipertensión. Queremos saber el efecto de un fármaco, la "Causaloprina", sobre su presión arterial sistólica (PAS) en un período de un mes. Para el Sr. Pérez, existen dos resultados potenciales:

1. $Y_a=1$: Su PAS si toma Causaloprina ($a=1$).
2. $Y_a=0$: Su PAS si no toma Causaloprina (recibe un placebo, $a=0$).

El efecto causal individual para el Sr. Pérez se define como la diferencia entre estos dos resultados potenciales: $Y_a=1 - Y_a=0$.¹⁰ Si su PAS con el fármaco fuera de 130 mmHg y sin el fármaco hubiera sido de 150 mmHg, el efecto causal individual sería de -20 mmHg.

El Problema Fundamental de la Inferencia Causal

Aquí surge el desafío central que define a toda la disciplina. Para cualquier individuo en un momento dado, solo podemos observar *uno* de los resultados potenciales.¹⁴ Si el Sr. Pérez toma la Causaloprina, observamos

$Y_a=1$, pero su resultado $Y_a=0$ (lo que habría pasado si no la hubiera tomado en ese mismo instante y bajo las mismas circunstancias) se vuelve contrafactual, es decir, contrario a los hechos. Es para siempre inobservable. A la inversa, si no toma el fármaco, observamos $Y_a=0$ y $Y_a=1$ se convierte en el contrafactual.

Este dilema se conoce como el **Problema Fundamental de la Inferencia Causal**: es imposible observar el efecto causal a nivel individual porque requiere comparar un hecho con un contrafactual que nunca ocurrió.¹⁴

De lo Individual a lo Poblacional: Estimandos Causales

Dado que no podemos estimar los efectos causales individuales, la inferencia causal desplaza su objetivo hacia la estimación de los **efectos causales promedio en una población**.¹⁰ Al promediar sobre muchos individuos, podemos intentar estimar cómo cambiaría el resultado promedio en una población si cambiáramos la distribución del tratamiento. Los dos principales objetivos de estimación (o "estimandos causales") son:

1. **El Efecto Promedio del Tratamiento (Average Treatment Effect - ATE):**

Representa el efecto causal promedio en la población total de interés. Se define como la diferencia entre el resultado promedio si *todos* en la población hubieran recibido el tratamiento y el resultado promedio si *nadie* lo hubiera recibido.¹⁵

$$ATE = E - E$$

La pregunta que responde el ATE es de naturaleza de salud pública: "¿Cuál sería el impacto en la PAS promedio de toda nuestra población de hipertensos si implementáramos una política para que todos tomaran Causaloprina?".

2. **El Efecto Promedio del Tratamiento en los Tratados (Average Treatment Effect on the Treated - ATT):** Representa el efecto causal promedio únicamente en el subgrupo de individuos que, de hecho, recibieron el tratamiento.¹⁵ Se define como la diferencia entre el resultado promedio observado en los tratados y el resultado contrafactual promedio que ese mismo grupo habría tenido si no hubieran sido tratados.

$$ATT = E - E$$

La pregunta que responde el ATT es más clínica y pragmática: "Para los pacientes que actualmente están tomando Causaloprina, ¿cuál es el beneficio que están obteniendo en comparación con si no la estuvieran tomando?".

La distinción entre ATE y ATT no es meramente académica; es crucial para la toma de decisiones. Un médico que trata a un paciente que ya ha decidido someterse a una cirugía puede estar más interesado en el ATT (el efecto en quienes eligen la cirugía), mientras que un ministro de salud que decide si financiar un programa de cribado a nivel nacional está interesado en el ATE (el efecto en toda la población elegible).¹⁵

El marco contrafactual, por lo tanto, hace más que definir la causalidad. Impone una disciplina de pensamiento. Obliga al clínico a pasar de afirmaciones vagas como "la Causaloprina funciona" a preguntas precisas y bien definidas: "¿Cuál es el efecto causal promedio (ATE o ATT) de la Causaloprina (comparado con placebo) sobre la reducción de la PAS a un mes en la población de pacientes hipertensos no tratados previamente?". Esta precisión es el primer y más importante paso hacia una inferencia rigurosa, alineándose perfectamente con el objetivo del curso de fomentar un razonamiento clínico estructurado y formal.⁶

Sección 2: El Estándar de Oro y sus Fronteras: El Ensayo Clínico Aleatorizado (ECA)

Si el Problema Fundamental de la Inferencia Causal es la imposibilidad de observar el contrafactual, el Ensayo Clínico Aleatorizado (ECA) es la solución de diseño más elegante y robusta para superar este obstáculo a nivel poblacional. Es considerado el "estándar de oro" para la estimación de efectos causales, no por magia, sino por un principio estadístico poderoso: la creación de intercambiabilidad.¹⁹

El Poder de la Aleatorización: Creando Intercambiabilidad

En un estudio observacional, los pacientes que reciben un tratamiento a menudo difieren sistemáticamente de los que no lo reciben (como vimos en el caso de la TRH). En un ECA, el investigador interviene activamente y asigna el tratamiento (o la exposición) a los participantes mediante un proceso aleatorio, como el lanzamiento de una moneda.

Si el ECA tiene un tamaño de muestra suficientemente grande, la aleatorización asegura que, en promedio, los grupos de tratamiento y control sean similares en *todas* sus características basales, tanto las que medimos (edad, sexo, comorbilidades) como las que no medimos (factores genéticos, predisposición al riesgo, estatus socioeconómico no medido).¹ Esta propiedad se conoce como

intercambiabilidad (exchangeability).¹⁴

La intercambiabilidad significa que el grupo de control se convierte en un excelente sustituto de lo que le habría ocurrido al grupo de tratamiento si no hubieran sido tratados. En el lenguaje contrafactual, la aleatorización hace que se cumpla la siguiente condición:

$$E=E$$

El resultado contrafactual promedio (si no fueran tratados) en el grupo de tratamiento ($A=1$) es igual al resultado contrafactual promedio (si no fueran tratados) en el grupo de control ($A=0$). Y como en el grupo de control observamos directamente su resultado sin tratamiento ($E=E$), podemos concluir que:

$$E=E$$

En un ECA ideal, el resultado promedio que observamos en el grupo de control es una estimación no sesgada del resultado contrafactual del grupo de tratamiento. Esto resuelve el Problema Fundamental a nivel poblacional. La asociación que medimos (la diferencia en los resultados observados entre los grupos) se convierte en una medida válida del efecto causal.¹⁹

$$\text{Asociación} = E - E = E - E = ATT$$

En un ECA, la asociación es causal.

Las Fronteras del Estándar de Oro

A pesar de su poder metodológico, los ECAs no son una panacea y enfrentan importantes limitaciones que obligan a los investigadores a recurrir a datos observacionales para responder a muchas preguntas clínicas relevantes.²¹

1. **Limitaciones Éticas:** Es éticamente inadmisibles aleatorizar a las personas a exposiciones que se sabe o se sospecha que son dañinas. Nunca se podría realizar un ECA para determinar el efecto causal del tabaquismo en el cáncer de pulmón o de la exposición al asbesto en el mesotelioma.¹⁵
2. **Limitaciones Prácticas y de Costo:** Los ECAs son extremadamente costosos, requieren una logística compleja y pueden tardar muchos años en completarse, especialmente si el resultado de interés es raro o de larga latencia.²¹
3. **Problemas de Generalizabilidad (Validez Externa):** Los ECAs a menudo reclutan a una población de participantes muy homogénea y seleccionada para maximizar la adherencia y la seguridad (ej. excluyendo a pacientes con múltiples comorbilidades, ancianos o mujeres embarazadas). Si bien esto aumenta la

validez interna (la confianza en que el efecto es real *dentro* del estudio), puede limitar gravemente la generalizabilidad o validez externa de los resultados a la población heterogénea y compleja que se ve en la práctica clínica diaria.¹⁹

Debido a estas fronteras, la gran mayoría de la evidencia médica proviene de estudios observacionales. Por lo tanto, es imperativo disponer de un conjunto de herramientas conceptuales y analíticas para evaluar y estimar los efectos causales a partir de estos datos, reconociendo y abordando explícitamente las amenazas a su validez.

Sección 3: Amenazas a la Validez: Identificando Sesgos en Estudios Observacionales

Cuando la aleatorización no es posible, la intercambiabilidad entre los grupos expuestos y no expuestos se pierde. La asociación observada deja de ser un buen estimador del efecto causal. Dos grandes categorías de sesgo, la confusión y el sesgo de selección, son las principales responsables de esta discrepancia. Comprender su mecanismo es fundamental para poder identificarlos y, en la medida de lo posible, corregirlos.

Confusión (Confounding): El Problema de las Causas Comunes

La confusión es quizás el sesgo más conocido y intuitivo en la investigación epidemiológica. Ocurre cuando una tercera variable, el **confusor**, está asociada tanto con la exposición de interés como con el resultado, pero no es un intermediario en la ruta causal entre ellos.²² En esencia, un confusor es una

causa común de la exposición y el resultado.

Volvamos al caso de la TRH. El "estilo de vida saludable" o el "estatus socioeconómico alto" (el Confusor, C) es una causa de que una mujer elija tomar TRH (la Exposición, A) y también es una causa independiente de tener un menor riesgo de enfermedad coronaria (el Resultado, Y). Esto crea una ruta de asociación no causal entre A e Y que pasa a través de C ($A \leftarrow C \rightarrow Y$). Esta ruta espuria se mezcla con la verdadera ruta causal ($A \rightarrow Y$), "confundiendo" la estimación del efecto real. El efecto protector

observado en los estudios iniciales se debía en gran parte a esta ruta de confusión, no al efecto directo de la TRH.³

El ajuste estadístico por variables de confusión (mediante métodos como la estratificación o la regresión) es el intento de romper o bloquear esta ruta no causal para aislar el verdadero efecto de la exposición.

Sesgo de Selección y el Colisionador (Collider Bias): Una Amenaza Contraintuitiva

El sesgo de selección es una categoría más amplia de sesgo que ocurre cuando la selección de los individuos en el estudio (o su permanencia en él) depende de alguna manera de la exposición y el resultado. Una forma particularmente insidiosa y contraintuitiva de sesgo de selección es el **sesgo de colisión** (collider bias).

Un **colisionador** es una variable que es un **efecto común** de dos o más otras variables.²⁴ Si la exposición (

A) y el resultado (Y) (o causas de ellos) influyen en una tercera variable (C), entonces C es un colisionador en la ruta $A \rightarrow C \leftarrow Y$.

La regla fundamental y paradójica del sesgo de colisión es la siguiente: si dos variables son inicialmente independientes, **condicionar en su efecto común (el colisionador) creará una asociación espuria entre ellas.**²⁶ Esto es exactamente lo opuesto al sesgo de confusión, donde ajustar por una causa común

elimina una asociación espuria.

Para entenderlo intuitivamente, consideremos un ejemplo no médico: para ser una estrella de cine (Colisionador), se necesita talento (Causa 1) o belleza (Causa 2). En la población general, el talento y la belleza no están correlacionados. Sin embargo, si estudiamos *solo* a las estrellas de cine (condicionando en el colisionador), observaremos una correlación negativa: entre las estrellas de cine, los que no son bellos *deben* ser muy talentosos para haber llegado allí, y viceversa. Hemos creado una asociación que no existía en la población general.²⁷

En medicina, este sesgo aparece en formas sutiles y peligrosas:

1. **La Paradoja de la Obesidad:** En la población general, la obesidad es un factor de riesgo para la mortalidad. Sin embargo, en estudios realizados *exclusivamente*

en pacientes con diabetes, la obesidad a menudo parece ser protectora.²⁵ Aquí, tener diabetes es un colisionador. Es causado por la obesidad y por otros factores de riesgo (ej. genéticos, de estilo de vida) que también aumentan la mortalidad. Al restringir el análisis solo a diabéticos, se induce una asociación espuria entre la obesidad y esos otros factores de riesgo. Dentro del grupo de diabéticos, los pacientes obesos pueden tener, en promedio, una menor carga de los otros factores de riesgo más letales, creando la falsa apariencia de protección.

2. **La Paradoja del Peso al Nacer:** El tabaquismo materno es una causa de bajo peso al nacer, y el bajo peso al nacer es una causa de mortalidad infantil. Sin embargo, si se analiza la mortalidad infantil *solo entre los bebés con bajo peso al nacer* (condicionando en el colisionador), el tabaquismo materno aparece como un factor protector.²⁷ La razón es que el bajo peso al nacer también es causado por otras condiciones, como malformaciones congénitas graves, que son mucho más letales que el efecto del tabaco. Por lo tanto, dentro del grupo de bebés de bajo peso, un bebé de una madre fumadora tiene una probabilidad relativamente menor de tener una de estas otras causas más mortales, en comparación con un bebé de bajo peso de una madre no fumadora.

El sesgo de colisión es una amenaza fundamental en la investigación que utiliza datos de registros clínicos electrónicos (EHR) o datos hospitalarios. El simple hecho de ser incluido en una base de datos de un hospital es un acto de selección que puede ser un colisionador. La hospitalización es causada por la enfermedad subyacente (a menudo el resultado de interés) y por factores que determinan el acceso y la utilización de la atención médica (que pueden estar asociados con la exposición).²⁸ Por lo tanto, cualquier análisis restringido a una población hospitalizada corre el riesgo de sufrir un sesgo de colisión, lo que puede distorsionar gravemente las asociaciones observadas. Esta es una advertencia crucial para la nueva generación de médicos-científicos que dependerán cada vez más de estos "big data" del mundo real.

Sección 4: El Lenguaje de la Causalidad: Diagramas Acíclicos Dirigidos (DAGs)

Ante la complejidad de los sesgos como la confusión y la colisión, la intuición por sí sola es una guía insuficiente. Se necesita un lenguaje formal y visual para representar

las suposiciones causales de un investigador y para derivar lógicamente las implicaciones de esas suposiciones. Los Diagramas Acíclicos Dirigidos (DAGs, por sus siglas en inglés) proporcionan este lenguaje.³⁰

Construcción e Interpretación de DAGs

Un DAG es un mapa conceptual de las relaciones causales entre un conjunto de variables.³² Sus componentes son simples:

- **Nodos:** Representan variables (ej. exposición, resultado, edad, sexo, etc.).
- **Flechas (o arcos) dirigidos:** Representan un efecto causal directo de una variable sobre otra. Una flecha de A a B ($A \rightarrow B$) significa que se asume que A es una causa directa de B.
- **Ausencia de flechas:** La ausencia de una flecha entre dos nodos es una suposición causal fuerte: se asume que no existe un efecto causal directo entre ellos.³³
- **Acíclico:** Significa que no se puede empezar en un nodo y, siguiendo la dirección de las flechas, volver al mismo nodo. Esto refleja la suposición de que una variable no puede causarse a sí misma en el mismo instante de tiempo.³¹

Un DAG no es una representación de asociaciones estadísticas, sino de la **estructura causal que se cree que genera los datos**.

Rutas Causales y No Causales

Las flechas en un DAG se combinan para formar rutas. Una ruta es cualquier secuencia de nodos conectados por flechas, sin importar su dirección. Estas rutas son las que transmiten la asociación entre las variables. Se dividen en dos tipos cruciales:

1. **Rutas de Puerta Delantera (Front-door paths):** Son rutas que van desde la exposición (A) al resultado (Y) siguiendo la dirección de las flechas (ej. $A \rightarrow M \rightarrow Y$). Estas rutas representan los mecanismos causales a través de los cuales la exposición afecta al resultado. Para estimar el efecto causal *total*, estas rutas deben permanecer abiertas.³⁴

2. **Rutas de Puerta Trasera (Back-door paths):** Son rutas no causales que conectan la exposición (A) con el resultado (Y) y que comienzan con una flecha que apunta *hacia* la exposición (ej. $A \leftarrow C \rightarrow Y$). Estas rutas son la encarnación gráfica de la **confusión**. Crean una asociación entre A e Y que no se debe al efecto de A sobre Y.¹⁰

El objetivo del análisis de inferencia causal es **bloquear todas las rutas de puerta trasera** mientras se dejan **abiertas todas las rutas de puerta delantera**.

El Criterio de la Puerta Trasera (Backdoor Criterion)

El Criterio de la Puerta Trasera es una regla gráfica formal que nos permite identificar un conjunto de variables (llamado conjunto de ajuste) que, si se controla estadísticamente, es suficiente para eliminar la confusión por causas comunes.¹⁰

Un conjunto de variables Z satisface el Criterio de la Puerta Trasera en relación con la exposición A y el resultado Y si se cumplen dos condiciones:

1. **Ningún nodo en Z es un descendiente de A.** Un descendiente es cualquier variable que es causada directa o indirectamente por A. Esta condición es crucial porque nos impide ajustar por variables que están en la ruta causal (mediadores) o que son colisionadores inducidos por la exposición.³⁵
2. **Z bloquea todas las rutas de puerta trasera entre A e Y.** Una ruta de puerta trasera es bloqueada si contiene una cadena $X \rightarrow M \rightarrow Y$ donde M está en Z, o si contiene un colisionador $X \rightarrow C \leftarrow Y$ donde ni C ni ninguno de sus descendientes están en Z.

Si se puede encontrar un conjunto Z de variables *observadas* que satisfaga este criterio, entonces el efecto causal de A sobre Y es **identificable** a partir de los datos. Esto significa que podemos estimarlo sin sesgo por confusión, a pesar de no haber realizado un ECA.

Herramientas en línea como dagitty.net permiten a los investigadores dibujar sus DAGs y solicitar automáticamente al software que identifique todos los conjuntos de ajuste mínimos que satisfacen el Criterio de la Puerta Trasera, convirtiendo este proceso, que antes era propenso a errores, en una tarea algorítmica y reproducible.³²

Sección 5: Métodos Prácticos para la Estimación de Efectos Causales

Una vez que hemos utilizado un DAG y el Criterio de la Puerta Trasera para identificar un conjunto de ajuste suficiente (Z), el siguiente paso es aplicar un método estadístico para estimar el efecto causal de la exposición (A) sobre el resultado (Y), controlando por Z. Si bien los métodos tradicionales como la estratificación y la regresión multivariable son opciones, a menudo enfrentan limitaciones, especialmente cuando el conjunto Z contiene muchas variables (un problema conocido como la "maldición de la dimensionalidad").¹⁰ Los métodos basados en el score de propensión han surgido como una alternativa popular y robusta.

El Score de Propensión (Propensity Score)

El score de propensión (SP) de un individuo es su probabilidad de recibir el tratamiento de interés, dadas sus características basales (es decir, el conjunto de confusores Z).¹⁵

$$SP = P(A=1 | Z)$$

La idea clave es que, si dos individuos, uno tratado y otro no tratado, tienen el mismo score de propensión, entonces tienen, en promedio, una distribución similar de las características basales Z que se usaron para calcular el score. El SP actúa como una variable de resumen que colapsa toda la información de los confusores medidos en una sola dimensión. Esto nos permite imitar la intercambiabilidad de un ECA, pero solo condicional a las variables que hemos medido.

Existen varias formas de utilizar el score de propensión para estimar efectos causales:

Emparejamiento por Score de Propensión (Propensity Score Matching)

Este método consiste en encontrar, para cada individuo tratado, uno o más individuos no tratados que tengan un score de propensión muy similar.³⁸ Los individuos no tratados que no encuentran un "gemelo" en el grupo tratado son descartados. El

resultado es la creación de una nueva subpoblación de estudio, más pequeña, en la que los grupos tratado y no tratado están bien equilibrados en cuanto a sus características basales observadas. Dentro de esta cohorte emparejada, una simple comparación de los resultados entre los grupos proporciona una estimación del efecto causal. Es importante destacar que, debido a que el emparejamiento se realiza para encontrar controles para la población tratada existente, este método estima típicamente el

Efecto Promedio del Tratamiento en los Tratados (ATT).¹⁵

Ponderación por el Inverso de la Probabilidad de Tratamiento (IPTW)

En lugar de descartar individuos, el método IPTW (Inverse Probability of Treatment Weighting) utiliza a toda la población del estudio pero asigna un peso a cada individuo.³⁹

- A los individuos **tratados** se les asigna un peso de $1/SP$.
- A los individuos **no tratados** se les asigna un peso de $1/(1-SP)$.

Intuitivamente, este esquema de ponderación crea una "pseudo-población" sintética. Un individuo tratado que tenía una alta probabilidad de recibir el tratamiento (SP cercano a 1) recibe un peso bajo, ya que representa a muchos como él. Por el contrario, un individuo tratado que tenía una baja probabilidad de ser tratado (un caso atípico, SP cercano a 0) recibe un peso alto, ya que debe "representar" a muchos otros individuos con sus características que no fueron tratados. El efecto neto es una pseudo-población en la que las características basales están equilibradas entre los grupos y que, además, se asemeja a la población total del estudio. Por esta razón, el método IPTW se utiliza para estimar el **Efecto Promedio del Tratamiento (ATE)**.³⁹

La elección del método y, por lo tanto, del estimando, debe estar guiada por la pregunta de investigación específica, como se resume en la siguiente tabla.

Estimando Causal	Pregunta Causal que Responde	Población de Inferencia	Método de SP Típico	Ejemplo Clínico / Salud Pública
ATE (Average Treatment)	¿Cuál sería el efecto si toda la	La población	IPTW (Ponderación	Un ministerio de salud decide si

Effect)	población elegible recibiera la intervención versus si nadie la recibiera?	total elegible.	por el Inverso de la Probabilidad de Tratamiento).	una nueva vacuna debe ser incluida en el programa nacional de inmunización.
ATT (Average Treatment Effect on the Treated)	¿Cuál es el efecto de la intervención para aquellos que de hecho la recibieron, en comparación con lo que les habría pasado si no la hubieran recibido?	La subpoblación que recibió el tratamiento.	PS Matching (Emparejamiento por Score de Propensión).	Un clínico evalúa la efectividad de un procedimiento quirúrgico invasivo en el grupo de pacientes que optaron por él.

Finalmente, es crucial recordar que estos métodos solo pueden ajustar por la confusión debida a las variables **observadas** y medidas que se incluyen en el cálculo del score de propensión. No pueden corregir la confusión residual debida a variables no medidas, ni pueden corregir el sesgo de selección o colisión. Su validez depende enteramente de la calidad del DAG subyacente y de la suposición (heroica) de que se han medido todos los confusores importantes (la suposición de "ignorabilidad" o "intercambiabilidad condicional").

Método de Ajuste	Principio Básico	Ventajas	Desventajas / Limitaciones	Estimando Típico
Estratificación	Analizar la asociación dentro de subgrupos (estratos) del confusor.	Intuitivo y fácil de entender.	Inviabile con múltiples confusores ("maldición de la dimensionalidad").	ATE/ATT
Regresión Multivariable	Modelar el resultado en función de la exposición y los confusores.	Puede manejar múltiples confusores continuos y categóricos.	Impone suposiciones sobre la forma funcional de la relación (ej. linealidad).	ATE/ATT

			Puede extrapolar a regiones sin datos.	
PS Matching	Crear una subpoblación de tratados y controles con distribuciones de confusores similares.	No asume una forma funcional para el resultado. Diagnósticos de balance claros.	Descarta individuos no emparejados, perdiendo tamaño muestral.	ATT
IPTW	Crear una pseudo-población ponderada donde los confusores están equilibrados.	Utiliza toda la muestra.	Puede ser inestable si algunos individuos tienen probabilidades de tratamiento muy cercanas a 0 o 1 (pesos extremos).	ATE

Works cited

1. Bias in RCTs: confounders, selection bias and allocation concealment, accessed July 15, 2025, <http://www.bioline.org.br/pdf?mf05044>
2. Observational studies play little role in guiding evidence-based medicine: pros and cons, accessed July 15, 2025, <https://eurointervention.pcronline.com/article/observational-studies-play-little-role-in-guiding-evidence-based-medicine-pros-and-cons>
3. Discrepancies between observational studies and randomized controlled trials, accessed July 15, 2025, <https://www.farmacovigilanza.eu/node/3063>
4. Comparing hormone therapy effects in two RCTs and two large observational studies that used similar methods for comprehensive data collection and outcome assessment, accessed July 15, 2025, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3717474/>
5. Commentary: Observation versus intervention—what's different?, accessed July 15, 2025, <https://academic.oup.com/ije/article-pdf/33/3/457/2119866/dyh123.pdf>
6. Syllabus Medicina y Ciencia 2025-2025.pdf
7. Integrating predictive modeling and causal inference for advancing medical science - Childhood Kidney Diseases, accessed July 15, 2025,

- <http://chikd.org/journal/view.php?id=10.3339/ckd.24.018>
8. Distinguishing Description, Prediction, and Causal Inference: A Primer on Improving Congruence Between Research Questions and Methods - PubMed, accessed July 15, 2025, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39899793/>
 9. Distinguishing Description, Prediction, and Causal Inference - EUR Research Information Portal, accessed July 15, 2025, https://pure.eur.nl/files/183897853/Distinguishing_Description_Prediction_and_Causal_Inference.pdf
 10. Causal Inference: What If - HSPH Content, accessed July 15, 2025, https://content.sph.harvard.edu/wwwhsph/sites/1268/2024/01/hernanrobins_What_If_2jan24.pdf
 11. 01 - Introduction To Causality — Causal Inference for the Brave and True - Matheus Facure, accessed July 15, 2025, <https://matheusfacure.github.io/python-causality-handbook/01-Introduction-To-Causality.html>
 12. (PDF) Inferencia causal en epidemiología - ResearchGate, accessed July 15, 2025, https://www.researchgate.net/publication/322566964_Inferencia_causal_en_epidemiologia
 13. Chapter 1 Fundamental Problem of Causal Inference, accessed July 15, 2025, <https://chabefer.github.io/STCI/FPCI.html>
 14. [Causal inference in medicine part I--counterfactual models--an approach to clarifying discussions in research and applied public health] - PubMed, accessed July 15, 2025, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19797847/>
 15. Applying Propensity Score Methods in Clinical Research in Neurology, accessed July 15, 2025, <https://www.neurology.org/doi/10.1212/WNL.0000000000012777>
 16. SAS Help Center: Propensity Score Weighting, accessed July 15, 2025, https://documentation.sas.com/doc/en/statug/15.2/statug_psmatch_details05.htm
 17. [Q] ATT vs ATE in Propensity Score Matching : r/statistics - Reddit, accessed July 15, 2025, https://www.reddit.com/r/statistics/comments/l8i2no/q_att_vs_ate_in_propensity_score_matching/
 18. Is the ATE or ATT generated from Iverse Probability Weighting? - Cross Validated, accessed July 15, 2025, <https://stats.stackexchange.com/questions/600652/is-the-ate-or-att-generated-from-iverse-probability-weighting>
 19. Causal inference with observational data: the need for triangulation of evidence - PMC, accessed July 15, 2025, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8020490/>
 20. Introducción a la Inferencia Causal: Descubriendo Relaciones Causa-Efecto, accessed July 15, 2025, <https://elmundodelosdatos.com/introduccion-a-la-inferencia-causal-descubriendo-o-relaciones-causa-efecto/>
 21. Current trends in the application of causal inference methods to pooled longitudinal non-randomised data: a protocol for a methodological systematic review | BMJ Open, accessed July 15, 2025, <https://bmjopen.bmj.com/content/11/11/e052969>

22. Methods of Public Health Research - Strengthening Causal Inference from Observational Data - PubMed, accessed July 15, 2025, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34596980/>
23. Causal inference and effect estimation using observational data, accessed July 15, 2025, <https://jech.bmj.com/content/76/11/960>
24. Tutorial on Directed Acyclic Graphs - PMC, accessed July 15, 2025, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8821727/>
25. Collider Bias in Observational Studies: Consequences for Medical Research Part 30 of a Series on Evaluation of Scientific Publications, accessed July 15, 2025, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9131185/>
26. Collider Bias - Feinberg School of Medicine, accessed July 15, 2025, <https://www.feinberg.northwestern.edu/sites/firstdailyife/docs/JAMA%20Collider%20Bias.pdf>
27. Examples of collider bias - Lovkush Agarwal, accessed July 15, 2025, <https://lovkush-a.github.io/data%20science/causality/tutorial/2021/02/21/collider.html>
28. Collider Bias | JAMA Guide to Statistics and Methods - JAMAevidence - McGraw Hill Medical, accessed July 15, 2025, <https://jamaevidence.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2742&ionid=279232758>
29. Healthcare utilization is a collider: an introduction to collider bias in EHR data reuse, accessed July 15, 2025, <https://ohsu.elsevierpure.com/en/publications/healthcare-utilization-is-a-collider-an-introduction-to-collider->
30. Tutorial on Directed Acyclic Graphs - PMC, accessed July 15, 2025, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8821727/>
31. Causal inference—so much more than statistics - PMC, accessed July 15, 2025, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5841844/>
32. DAGitty - drawing and analyzing causal diagrams (DAGs), accessed July 15, 2025, <https://www.dagitty.net/>
33. 3 Directed Acyclic Graphs –
34. 4. Backdoor Criterion - Data Science Topics, accessed July 15, 2025, <https://datascience.oneoffcoder.com/backdoor-criterion.html>
35. An Overview of The Back-Door and Front-Door Criteria - A Presentation Based On Sections 3.3 and 3.4 of Pearl's Causality - My Computer Science and Engineering Department - University of South Carolina, accessed July 15, 2025, https://cse.sc.edu/~javidian/Notes_Presentations/BackFrontDoor.pdf
36. Principles of Causal Inference, accessed July 15, 2025, <http://faculty.ist.psu.edu/vhonavar/Courses/causality/Causality-Week5.pdf>
37. DAGitty - drawing and analyzing causal diagrams (DAGs), accessed July 15, 2025, <https://dagitty.net/>
38. Statistical primer: propensity score matching and its alternatives - Oxford Academic, accessed July 15, 2025, <https://academic.oup.com/ejcts/article/53/6/1112/4978231>
39. Propensity score matching and inverse probability of treatment weighting to

address confounding by indication in comparative effectiveness research of oral anticoagulants - Becaris Publishing, accessed July 15, 2025,
<https://becarispublishing.com/doi/10.2217/cer-2020-0013>