

Aplicación de diagramas acíclicos dirigidos para la inferencia causal del efecto del tratamiento con estatinas sobre eventos clínicos adversos en pacientes con hipertensión arterial

Application of Directed Acyclic Graphs for Causal Inference of the Effect of Statin Therapy on Adverse Clinical Events in Patients with Hypertension

Byron Geovanny Hidalgo-Cajo ^{1*}

*Correspondencia: bhidalgo@unach.edu.ec

Recibido: 12/10/2025 | Aceptado: 07/11/2025 | Publicado: 05/01/2026

RESUMEN

Los estudios observacionales sobre el efecto de las estatinas en pacientes con hipertensión arterial enfrentan un riesgo elevado de sesgo de confusión por indicación: los pacientes de mayor riesgo cardiovascular reciben más frecuentemente el tratamiento y, al mismo tiempo, tienen mayor probabilidad de presentar eventos adversos. El presente artículo propone y analiza un Grafo Acíclico Dirigido (DAG) que estructura causalmente la relación entre el uso de estatinas y la ocurrencia de eventos clínicos adversos (infarto agudo de miocardio, muerte, hospitalización y deterioro de la enfermedad) en pacientes hipertensos. Se identifican cuatro variables de confusión (edad, sexo, comorbilidades y antecedentes cardiovasculares), una variable mediadora (colesterol LDL), la población fuente (pacientes con HTA) y el desenlace compuesto. A partir del análisis del DAG se derivan el problema de investigación, la pregunta general, ocho preguntas específicas, los objetivos y la hipótesis. Se discute por qué el colesterol LDL no debe incluirse en el modelo principal de ajuste, el posible papel del sexo como modificador de efecto y el conjunto mínimo de ajuste recomendado. Las recomendaciones de análisis estadístico se alinean con los principios de la inferencia causal moderna, incluyendo análisis de mediación y de modificación de efecto.

Palabras clave: Grafos Acíclicos Dirigidos; Estatinas; Hipertensión Arterial; Inferencia Causal; Sesgo de Confusión; Mediación.

ABSTRACT

Observational studies on the effect of statins in hypertensive patients face a high risk of confounding by indication: patients with greater cardiovascular risk are more frequently treated and simultaneously have a higher probability of adverse events. This article proposes and analyzes a Directed Acyclic Graph (DAG) that causally structures the relationship between statin use and the occurrence of adverse clinical events (acute myocardial infarction, death, hospitalization, and disease deterioration) in hypertensive patients. Four confounding variables are identified (age, sex, comorbidities, and cardiovascular history), one mediating variable (LDL cholesterol), the source population (patients with hypertension), and the composite outcome. From the DAG analysis, the research problem, general question, eight specific questions, objectives, and hypothesis are derived. The paper discusses why LDL cholesterol should not be included in the main adjustment model, the possible role of sex as an effect modifier, and the recommended minimum adjustment set. Statistical analysis recommendations align with modern causal inference principles, including mediation and effect modification analyses.

Keywords: Directed Acyclic Graphs; Statins; Arterial Hypertension; Causal Inference; Confounding Bias; Mediation.

1. INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial (HTA) afecta a más de 1.280 millones de adultos en el mundo y constituye el factor de riesgo modificable más prevalente para el desarrollo de enfermedad cardiovascular, enfermedad renal crónica y mortalidad prematura (World Health Organization, 2023). En el contexto clínico habitual, los pacientes hipertensos acumulan comorbilidades como la diabetes, obesidad, insuficiencia renal, que amplifican su riesgo cardiovascular y condicionan las decisiones terapéuticas, entre ellas la prescripción de estatinas.

Las estatinas son inhibidores de la HMG-CoA reductasa que reducen la síntesis hepática de colesterol LDL y ejercen, además, efectos pleiotrópicos antiinflamatorios y estabilizadores de placa. Ensayos

¹ Ph.D. en Tecnología Educativa, Master en Ingeniería Biomédica. Profesor - Investigador de la Universidad Nacional de Chimborazo. Facultad de Ciencias de la Salud, Riobamba - Ecuador, E-mail: bhidalgo@unach.edu.ec, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5526-1676>

aleatorizados como el HOPE-3 (Yusuf et al., 2016) y revisiones sistemáticas de gran escala (Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration, 2012) han documentado que la reducción del LDL con estatinas disminuye el riesgo de eventos cardiovasculares mayores en poblaciones de riesgo. Sin embargo, la extrapolación de estos hallazgos a estudios observacionales de pacientes hipertensos no es directa: en ausencia de aleatorización, los pacientes que reciben estatinas son sistemáticamente diferentes de quienes no las reciben, lo que genera un sesgo denominado confusión por indicación (Hernán y Robins, 2020).

Controlar este sesgo requiere identificar, con precisión conceptual, cuáles son las variables que distorsionan la estimación, cuáles forman parte del mecanismo causal de interés y cuáles, si se ajustan, introducen nuevos problemas. La respuesta no está en los algoritmos de selección estadística paso a paso, sino en el conocimiento causal explícito que el investigador construye antes de abrir cualquier software estadístico. Los Grafos Acíclicos Dirigidos (DAGs) son la herramienta que formaliza ese conocimiento (Greenland et al., 1999; Pearl, 2009).

El objetivo de este artículo es doble. Por un lado, presentar y analizar en detalle un DAG diseñado para evaluar el efecto del uso de estatinas sobre la ocurrencia de eventos clínicos adversos en pacientes con HTA. Por otro, mostrar cómo ese DAG se traduce directamente en un planteamiento de investigación coherente: problema, preguntas, objetivos, hipótesis y estrategia de análisis.

2. MÉTODO

El artículo adopta un enfoque de revisión metodológica con análisis de inferencia causal aplicada. El DAG fue construido con DAGitty v3.0 (disponible en www.dagitty.net) utilizando como fundamento la evidencia epidemiológica y farmacológica disponible sobre estatinas, hipertensión arterial y riesgo cardiovascular. Las relaciones causales incluidas en el grafo se justifican a partir de revisiones sistemáticas, guías clínicas vigentes (European Society of Cardiology, 2021; American Heart Association, 2022) y artículos metodológicos sobre inferencia causal (Greenland et al., 1999; Hernán y Robins, 2020; Werlinger y Cáceres, 2018).

El conjunto mínimo de ajuste (CMA) se derivó aplicando el criterio de conjunto mínimo de ajuste de Shrier y Platt (2008), que identifica las variables que cierran todos los caminos de puerta trasera entre la exposición y el desenlace sin incluir mediadores ni colisionadores. El análisis se complementa con una discusión sobre el papel del sexo como posible modificador de efecto y con recomendaciones de análisis estadístico coherentes con la estructura causal propuesta.

3. RESULTADOS

3.1. Descripción del DAG: variables y roles causales

El DAG propuesto (Figura 1) ilustra la estructura causal del modelo mediante nodos y flechas que representan las variables y sus dependencias causales. Complementariamente, el cuadro 1 sintetiza el papel de cada variable dentro del marco causal planteado.

Cuadro 1

Roles causales de las variables en el DAG sobre el efecto de las estatinas en pacientes con hipertensión arterial.

Tipo de variable	Variable	Rol en el DAG	Fundamento epidemiológico
<i>Población fuente</i>	Pacientes con HTA	Define la población sobre la que se evalúa la exposición. No es exposición ni confusor.	La HTA condiciona la indicación de estatinas y el riesgo cardiovascular basal.
<i>Exposición</i>	Uso de estatinas	Variable independiente cuyo efecto causal sobre el desenlace se quiere estimar.	Las estatinas son el tratamiento hipolipemiente de primera línea en pacientes de alto riesgo cardiovascular.

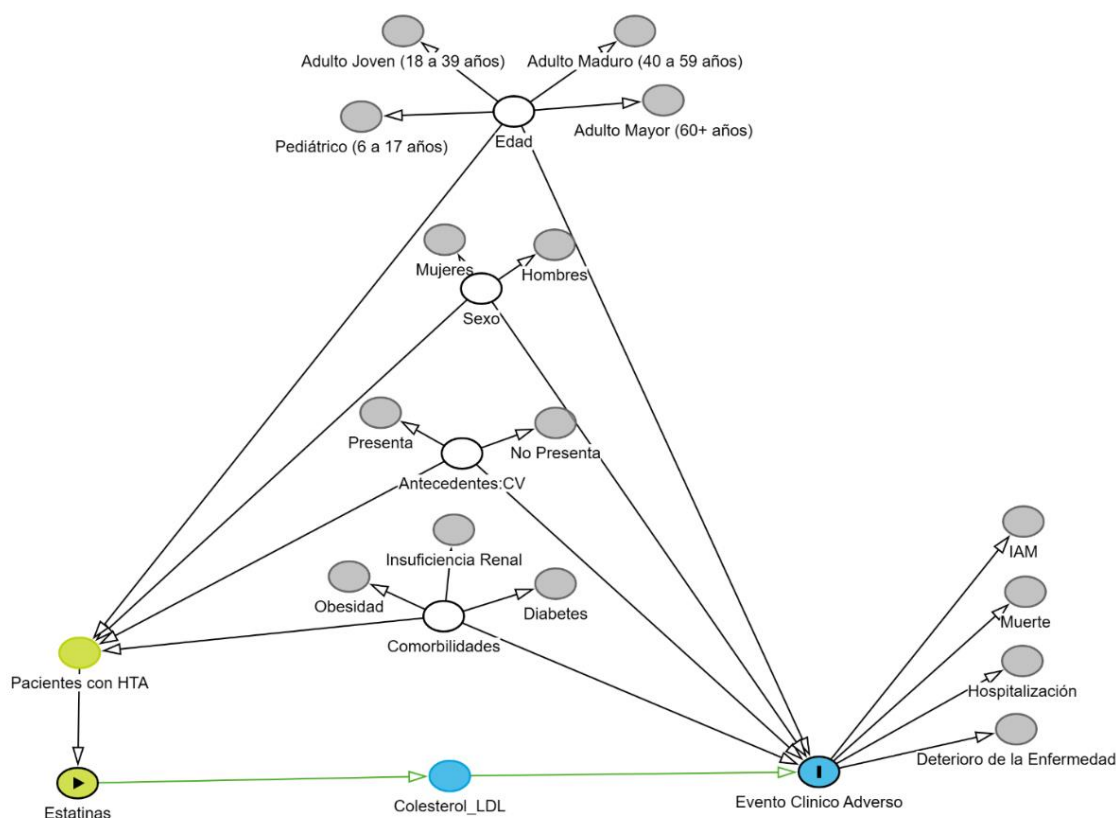
<i>Mediador</i>	Colesterol LDL	Variable intermedia en la vía Estatinas → LDL → Evento. No debe ajustarse si el objetivo es el efecto total.	El mecanismo biológico principal de las estatinas es la inhibición de la HMG-CoA reductasa con reducción del LDL.
<i>Desenlace</i>	Evento Clínico Adverso (IAM, Muerte, Hospitalización, Deterioro)	Variable compuesta que representa la evolución desfavorable del paciente hipertenso.	El uso de variables compuestas es una práctica estándar en ensayos cardiovasculares para maximizar la potencia estadística.
<i>Confusoras</i>	Edad, Sexo, Comorbilidades, Antecedentes CV	Causas comunes de la exposición y el desenlace. Generan caminos de puerta trasera que deben cerrarse.	Cada una de estas variables influye independientemente en la probabilidad de recibir estatinas y en el riesgo de eventos adversos.

Nota. DAG = Grafo Acíclico Dirigido; HTA = hipertensión arterial; LDL = lipoproteína de baja densidad; IAM = infarto agudo de miocardio; CV = cardiovascular; IR = insuficiencia renal.

la Figura 1. DAG propuesto para el estudio del efecto del tratamiento con estatinas sobre los eventos clínicos adversos en pacientes con hipertensión arterial, se compone por nodos y flechas que representan relaciones causales directas. Las variables de confusión (Edad, Sexo, Comorbilidades, Antecedentes CV) apuntan tanto hacia la exposición (Estatinas, a través de Pacientes con HTA) como hacia el desenlace. El Colesterol LDL actúa como variable intermedia en la vía causal principal, diagrama Dagitty disponible en <https://dagitty.net/mpEwT7oGP>

Figura 1

DAG para la inferencia causal del efecto del tratamiento con estatinas sobre eventos clínicos adversos en pacientes con hipertensión arterial



Nota. DAG generado en dagitty

3.2. Lógica causal del modelo

El DAG propone una estructura causal en dos niveles que conviene entender antes de entrar en los detalles de cada variable.

El primer nivel corresponde al riesgo basal del paciente. Edad, sexo, comorbilidades y antecedentes cardiovasculares son características preexistentes del paciente hipertenso que determinan, simultáneamente, la probabilidad de que se le prescriban estatinas y la probabilidad de que sufra un evento clínico adverso. En términos gráficos, estas cuatro variables tienen flechas dirigidas tanto hacia la población con HTA (y a través de ella hacia la exposición) como directamente hacia el desenlace. Esto las convierte en causas comunes de la exposición y el desenlace, es decir, en variables de confusión clásicas según los criterios de Irala et al. (2001).

El segundo nivel corresponde al efecto protector del tratamiento. Las estatinas actúan reduciendo los niveles de colesterol LDL, lo que a su vez disminuye la probabilidad de eventos clínicos adversos. Esta es la vía causal de interés: Estatinas → Colesterol LDL → Evento Clínico Adverso. Esta cadena representa el efecto mediado, que corresponde a la mayor parte del beneficio documentado de las estatinas en la literatura cardiovascular.

Desde la perspectiva de la inferencia causal, este DAG plantea que cualquier asociación observada entre el uso de estatinas y los eventos clínicos adversos en un estudio observacional es el resultado de dos componentes superpuestos: el efecto causal real del tratamiento y la confusión generada por el riesgo basal diferencial entre quienes reciben o no reciben estatinas. El DAG es la herramienta que separa ambos componentes y permite diseñar un análisis que estime el primero sin contaminación del segundo.

3.3. Justificación epidemiológica de cada variable

3.3.1. Pacientes con hipertensión arterial: la población fuente

La HTA no es la exposición del estudio sino el criterio de inclusión que define la población fuente. En el DAG, la HTA ocupa el lugar de una variable de preexposición: es la condición que hace relevante la pregunta de investigación y que crea el contexto causal en el que se produce la indicación de estatinas. Desde el punto de vista metodológico, restringir el análisis a pacientes con HTA es una forma de restricción, en el sentido de Rothman et al. (2008): elimina la variación en la condición de base y hace comparables los grupos dentro de la misma categoría de esta variable.

3.3.2. Estatinas: la exposición

El uso de estatinas representa la intervención cuyo efecto causal se quiere estimar. En un estudio observacional, la decisión de prescribir estatinas no ocurre al azar sino que depende de los factores de riesgo del paciente. Esta no aleatoriedad de la prescripción es precisamente la fuente del sesgo de confusión por indicación. En el DAG, esta dependencia se representa mediante las flechas de edad, sexo, comorbilidades y antecedentes cardiovasculares hacia la variable HTA, que a su vez determina la indicación de estatinas. Los pacientes con mayor carga de riesgo tienen mayor probabilidad de recibir el tratamiento y, simultáneamente, peores desenlaces esperados. Sin un ajuste adecuado, esto puede atenuar o incluso invertir la estimación del efecto protector real de las estatinas.

3.3.3. Colesterol LDL: la variable mediadora

El colesterol LDL es la variable que hace inteligible el mecanismo causal del efecto de las estatinas. Las estatinas inhiben la HMG-CoA reductasa en el hígado, reducen la síntesis endógena de colesterol y, como consecuencia, disminuyen los niveles circulantes de LDL. Este LDL reducido es el que, al depositarse en menor cantidad en la pared arterial, disminuye el riesgo de formación y ruptura de placa

aterosclerótica y, con ello, la probabilidad de infarto, hospitalización, deterioro o muerte. La relación temporal es clara y la plausibilidad biológica está ampliamente documentada (Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration, 2012).

En términos del DAG, el colesterol LDL se ubica en el camino causal Estatinas → LDL → Evento Clínico Adverso. Esto lo convierte en un mediador, no en un confusor. La distinción es fundamental para el análisis: si el objetivo del estudio es estimar el efecto total de las estatinas sobre los eventos adversos, no se debe incluir el LDL en el modelo de ajuste, porque hacerlo bloquearía el mecanismo principal a través del cual las estatinas ejercen su efecto. El resultado sería una subestimación del beneficio del tratamiento. Incluir el LDL en el modelo solo tiene sentido cuando el objetivo explícito es estimar el efecto directo de las estatinas que no pasa por la vía del LDL, es decir, los posibles efectos pleiotrópicos del fármaco.

3.3.4. Variables de confusión: edad, sexo, comorbilidades y antecedentes cardiovasculares

Estas cuatro variables comparten la estructura causal que las convierte en confusoras: cada una de ellas influye tanto en la probabilidad de recibir estatinas como en el riesgo de presentar eventos adversos, de manera independiente entre sí y sin ser consecuencia del tratamiento.

Edad. La prevalencia de HTA, el riesgo cardiovascular absoluto y la práctica de prescripción de estatinas aumentan con la edad (European Society of Cardiology, 2021). Los pacientes de mayor edad tienen más eventos adversos independientemente del tratamiento, lo que genera un camino de puerta trasera (Estatinas ← Edad → Evento) que debe cerrarse ajustando por esta variable. La clasificación en cuatro grupos etarios (pediátrico, adulto joven, adulto maduro, adulto mayor) permite capturar la no linealidad de esta relación.

Sexo. Los hombres tienen mayor riesgo cardiovascular que las mujeres en edades medias, pero esta diferencia se reduce o invierte después de la menopausia (Maas y Appelman, 2010). Al mismo tiempo, la prescripción de estatinas difiere entre sexos, tanto por patrones clínicos como por consideraciones de riesgo. Estas dos asociaciones crean el camino de puerta trasera Estatinas ← Sexo → Evento que justifica el ajuste. Adicionalmente, existe evidencia de que la magnitud del beneficio de las estatinas puede diferir entre hombres y mujeres, lo que abre la posibilidad de que el sexo actúe no solo como confusor sino también como modificador de efecto, una distinción que se aborda en la sección 3.5.

Comorbilidades. Diabetes, obesidad e insuficiencia renal son condiciones que elevan el riesgo cardiovascular absoluto del paciente hipertenso y, por ese mismo motivo, incrementan la probabilidad de que el clínico decida prescribir estatinas. La causalidad inversa no existe aquí: estas comorbilidades preceden a la decisión terapéutica y no son consecuencia de ella. Su inclusión en el modelo es, por tanto, metodológicamente correcta y necesaria para cerrar los caminos de puerta trasera que pasan por ellas.

Antecedentes cardiovasculares. La presencia de eventos cardiovasculares previos (como infarto previo, angina o ictus) identifica pacientes en prevención secundaria, un grupo con un riesgo basal muy superior al de pacientes en prevención primaria. Según las guías actuales, los pacientes con antecedentes cardiovasculares tienen indicación de estatinas de alta intensidad casi sin excepción, lo que genera una asociación muy fuerte entre esta variable y la exposición. Simultáneamente, tener antecedentes cardiovasculares es uno de los predictores más potentes de nuevos eventos adversos. En ausencia de ajuste, esta asociación puede sesgar severamente la estimación.

3.4. Identificación de los caminos de puerta trasera y el conjunto mínimo de ajuste

Una vez construido el DAG, el siguiente paso analítico es identificar todos los caminos no causales que conectan la exposición con el desenlace. Estos caminos de puerta trasera transmiten asociaciones

estadísticas espurias que contaminarían la estimación del efecto causal si no se controlan. El cuadro 2 presenta los cuatro caminos identificados y la variable que cierra cada uno.

Cuadro 2

Caminos de puerta trasera identificados en el DAG y variables del conjunto mínimo de ajuste.

Nº	Camino de puerta trasera	Variable que cierra el camino	Justificación
1	Estatinas ← Edad → Evento Clínico Adverso	Edad	Los pacientes mayores tienen mayor probabilidad de recibir estatinas y mayor riesgo cardiovascular.
2	Estatinas ← Sexo → Evento Clínico Adverso	Sexo	La prescripción de estatinas y el riesgo de eventos difieren entre hombres y mujeres.
3	Estatinas ← Comorbilidades → Evento Clínico Adverso	Comorbilidades	Diabetes, obesidad e insuficiencia renal favorecen la prescripción de estatinas y elevan el riesgo cardiovascular independientemente.
4	Estatinas ← Antecedentes CV → Evento Clínico Adverso	Antecedentes cardiovasculares	Pacientes con antecedentes tienen mayor riesgo basal y mayor probabilidad de tratamiento preventivo con estatinas.

Nota. . CV = cardiovascular. Los cuatro caminos de puerta trasera son abiertos; ninguno pasa por un colisionador. El conjunto mínimo de ajuste (CMA) es {Edad, Sexo, Comorbilidades, Antecedentes CV}.

El análisis del DAG confirma que el conjunto mínimo de ajuste (CMA) para estimar el efecto total de las estatinas sobre los eventos adversos es el conjunto formado por las cuatro variables de confusión: Edad, Sexo, Comorbilidades y Antecedentes cardiovasculares. Ajustar por estas cuatro variables y no por el colesterol LDL es la decisión metodológicamente correcta cuando el objetivo primario es el efecto total del tratamiento.

3.5. El sexo como posible modificador de efecto

La modificación de efecto es un fenómeno distinto de la confusión. Mientras el confusor distorsiona la estimación del efecto en la dirección que sea “hacia arriba o hacia abajo” el modificador de efecto revela que el efecto causal de la exposición tiene magnitudes diferentes en distintos subgrupos de la población. La distinción no es solo conceptual: tiene consecuencias directas sobre cómo se analizan y presentan los resultados.

En el caso del sexo, existen al menos dos razones para sospechar que podría actuar como modificador del efecto de las estatinas sobre los eventos adversos. La primera es biológica: las diferencias hormonales entre hombres y mujeres afectan el metabolismo lipídico, la composición de las lipoproteínas y la respuesta farmacológica a las estatinas. La segunda es clínica: algunos meta-análisis han sugerido que la reducción del riesgo relativo producida por las estatinas puede ser menor en mujeres que en hombres, aunque con considerable incertidumbre (Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration, 2015).

Desde la perspectiva del DAG, si el sexo actúa como modificador de efecto, esto se traduce en que las flechas que van desde el sexo hacia el desenlace cambian de magnitud según el nivel de la exposición. Para detectar y cuantificar esta posibilidad, el plan de análisis debe incluir un término de interacción estadística entre sexo y uso de estatinas, y los resultados deben presentarse estratificados por sexo. Si el término de interacción es estadísticamente significativo y biológicamente plausible, la interpretación del efecto de las estatinas deberá hacerse de forma diferenciada para hombres y mujeres.

3.6. Planteamiento del problema, preguntas, objetivos e hipótesis

3.6.1. Planteamiento del problema

La hipertensión arterial constituye una condición clínica de alta prevalencia mundial asociada a un riesgo elevado de complicaciones cardiovasculares. Los pacientes hipertensos presentan frecuentemente diabetes, obesidad e insuficiencia renal, comorbilidades que amplifican su vulnerabilidad y condicionan las decisiones terapéuticas. Dentro de las intervenciones farmacológicas disponibles, las estatinas ocupan un lugar central en la reducción del riesgo cardiovascular mediante la disminución de los niveles de colesterol LDL. Sin embargo, en estudios observacionales, la relación entre el uso de estatinas y los eventos clínicos adversos está sujeta a un riesgo importante de sesgo de confusión por indicación, derivado del hecho de que los pacientes con mayor riesgo son más frecuentemente tratados. La ausencia de un análisis metodológico riguroso que identifique y controle adecuadamente las variables de confusión puede llevar a conclusiones incorrectas sobre la efectividad real del tratamiento. Resulta necesario, por lo tanto, evaluar el efecto del uso de estatinas sobre los eventos clínicos adversos en pacientes con HTA mediante un diseño que explicita la estructura causal del problema y controle adecuadamente las fuentes de sesgo identificadas.

3.6.2. Pregunta general de investigación

¿Cuál es el efecto del tratamiento con estatinas sobre la ocurrencia de eventos clínicos adversos en pacientes con hipertensión arterial, considerando la influencia de la edad, el sexo, las comorbilidades y los antecedentes cardiovasculares?

3.6.3. Preguntas específicas y objetivos correspondientes

El cuadro 3 presenta las ocho preguntas específicas derivadas del DAG y los objetivos específicos que les corresponden.

Cuadro 3

Correspondencia entre preguntas específicas de investigación y objetivos específicos.

Pregunta específica	Objetivo específico correspondiente
¿Existe asociación entre el uso de estatinas y la frecuencia de eventos clínicos adversos en pacientes con HTA?	Determinar la asociación entre el uso de estatinas y la ocurrencia de eventos clínicos adversos en pacientes con HTA.
¿Qué relación existe entre el uso de estatinas y los niveles de colesterol LDL en la población estudiada?	Determinar la relación entre el uso de estatinas y los niveles de colesterol LDL.
¿La disminución del colesterol LDL se asocia con una menor ocurrencia de eventos clínicos adversos?	Evaluar la asociación entre los niveles de colesterol LDL y la ocurrencia de eventos clínicos adversos.
¿La edad influye en la ocurrencia de eventos clínicos adversos en pacientes hipertensos con estatinas?	Determinar la influencia de la edad sobre la ocurrencia de eventos clínicos adversos.
¿Las comorbilidades (diabetes, obesidad, IR) influyen en el riesgo de eventos adversos?	Analizar el efecto de las comorbilidades sobre la ocurrencia de eventos clínicos adversos.
¿Los antecedentes cardiovasculares modifican el riesgo de presentar eventos clínicos adversos?	Evaluar la influencia de los antecedentes cardiovasculares sobre el riesgo de eventos adversos.
¿El efecto de las estatinas sobre los eventos adversos difiere entre hombres y mujeres con HTA?	Evaluar si el sexo actúa como modificador del efecto del tratamiento con estatinas sobre los eventos adversos.

Nota. ECA = evento clínico adverso; HTA = hipertensión arterial; LDL = lipoproteína de baja densidad.

3.6.4. Objetivo general

Evaluar el efecto del tratamiento con estatinas sobre la ocurrencia de eventos clínicos adversos en pacientes con hipertensión arterial, considerando la influencia de la edad, el sexo, las comorbilidades, los antecedentes cardiovasculares y el papel mediador del colesterol LDL.

3.6.5. Hipótesis general

El uso de estatinas disminuye la ocurrencia de eventos clínicos adversos en pacientes con hipertensión arterial mediante la reducción de los niveles de colesterol LDL, con independencia de la edad, el sexo, las comorbilidades y los antecedentes cardiovasculares, aunque la magnitud del efecto puede variar entre hombres y mujeres.

La hipótesis específica que el efecto protector de las estatinas opera principalmente a través del LDL (hipótesis de mediación) y que ese efecto se mantiene al controlar las cuatro variables de confusión (hipótesis de independencia condicional). La mención explícita de la posible modificación de efecto por sexo anticipa la necesidad del análisis de interacción y evita que ese resultado sea interpretado post-hoc como un hallazgo exploratorio no planificado.

3.7. Variables que no deben ajustarse y por qué

Una de las contribuciones más prácticas del análisis de DAGs es precisar qué no debe incluirse en el modelo, porque los errores de sobreajuste son tan problemáticos como los de omisión.

Cuadro 4

Conjunto mínimo de ajuste (CMA) y variables que no deben incluirse en el modelo principal.

Variable	¿Ajustar?	Razón	Riesgo si no se ajusta
Edad	SÍ	Confusora: camino de puerta trasera abierto.	Estimación del efecto de estatinas sesgada por diferencias de edad entre grupos.
Sexo	SÍ	Confusor y posible modificador de efecto.	Sesgo de confusión. Si actúa como modificador, la omisión oculta heterogeneidad del efecto.
Comorbilidades	SÍ	Confusora por múltiples caminos.	Sobreestimación o subestimación del efecto protector de las estatinas.
Antecedentes CV	SÍ	Confusora: indica riesgo basal diferencial.	Confusión por indicación: pacientes de mayor riesgo reciben más estatinas y tienen peores desenlaces.
Colesterol LDL	NO (modelo principal)	Mediador: parte de la vía causal de interés. Ajustar bloquea el efecto que se quiere medir.	Subestimación del efecto total de las estatinas; estimación del efecto directo (no el objetivo primario).

Nota. CMA = conjunto mínimo de ajuste. El colesterol LDL se excluye del modelo principal porque es mediador; su inclusión bloquearía la vía causal de interés y produciría una subestimación del efecto total de las estatinas.

El caso del colesterol LDL merece énfasis adicional. Una práctica frecuente en la literatura clínica consiste en incluir los niveles de LDL como covariable en modelos de regresión que evalúan el efecto de estatinas, bajo la premisa de que “controlar por LDL elimina la confusión por lípidos”. Esta justificación es metodológicamente incorrecta desde la perspectiva de la inferencia causal: el LDL no es un confusor sino un mediador, y ajustar por él elimina parte del efecto causal que el investigador quiere medir. El resultado es una estimación que subestima el beneficio real de las estatinas y que no responde a la pregunta de investigación planteada.

3.8. Recomendaciones de análisis estadístico coherentes con el DAG

El análisis estadístico de un estudio basado en este DAG debe organizarse en al menos cinco componentes, cada uno respondiendo a una pregunta causal distinta. El cuadro 5 resume las recomendaciones.

Cuadro 5

Plan de análisis estadístico derivado del DAG para el estudio del efecto de estatinas en pacientes con HTA.

Análisis	Método sugerido	Justificación desde el DAG
Efecto total de estatinas sobre ECA	Regresión logística o de Poisson ajustada por CMA (edad, sexo, comorbilidades, antecedentes CV). No incluir LDL.	Mantener la vía causal estatinas → LDL → ECA intacta. Ajustar solo los confusores.
Efecto directo de estatinas (no mediado por LDL)	Regresión con ajuste adicional por LDL. Interpretación como efecto directo.	Justificado solo cuando el objetivo secundario es estimar el efecto no mediado por LDL.
Análisis de mediación	Análisis de mediación causal (descomposición efecto total = directo + indirecto).	Cuantifica qué proporción del efecto protector de las estatinas opera a través de LDL.
Modificación de efecto por sexo	Modelo con término de interacción estatinas × sexo, estratificado por sexo.	El DAG permite que el sexo actúe como modificador; la interacción estadística confirma o descarta esta hipótesis.
Validación del modelo causal	Prueba de implicaciones comprobables del DAG. Evaluación de sesgo residual.	El DAG genera independencias condicionales testables que permiten verificar su coherencia con los datos.

Nota. CMA = conjunto mínimo de ajuste; ECA = evento clínico adverso; LDL = lipoproteína de baja densidad.

4. DISCUSIÓN

El DAG presentado en el artículo formaliza una estructura causal que, aunque parezca intuitiva para cualquier clínico familiarizado con el manejo de la HTA, tiene implicaciones metodológicas que no son evidentes sin el análisis formal. La más importante de ellas concierne al colesterol LDL.

En la práctica clínica, es razonable pensar que, si dos pacientes difieren en sus niveles de LDL y uno de ellos recibe estatinas, comparar sus desenlaces sin tener en cuenta el LDL podría ser engañoso. Sin embargo, el error analítico no consiste en ignorar el LDL, sino en ajustar por él cuando el objetivo es el efecto total. El análisis de mediación causal, en cambio, permite no solo respetar la estructura del DAG sino también cuantificar cuánto del efecto protector de las estatinas opera a través del LDL y cuánto opera por otras vías. Esta distinción es relevante para la traducción clínica: si el efecto directo (no mediado por LDL) es significativo, sugiere que los efectos pleiotrópicos de las estatinas contribuyen de forma independiente a la reducción del riesgo.

El sesgo de confusión por indicación merece una discusión particular en el contexto de las estatinas. Los pacientes que reciben estatinas son, en promedio, de mayor edad, tienen más comorbilidades y más antecedentes cardiovasculares que quienes no las reciben. Sin ajuste adecuado, esta estructura hace que las estatinas parezcan menos efectivas de lo que realmente son, o incluso que se asocien con peores desenlaces. El DAG identifica exactamente qué variables generan esta paradoja y cuáles deben controlarse para resolverla. Este fenómeno, denominado por algunos autores como el “efecto estatinas sano”, análogo al bien conocido efecto del trabajador sano, que ha sido documentado en varios estudios observacionales que no controlaron adecuadamente la confusión por indicación (Ray et al., 2009).

Respecto a las limitaciones del DAG presentado, hay al menos tres aspectos que merecen consideración. Primero, el DAG asume que no existen variables de confusión no medidas relevantes. En la práctica, factores como el nivel socioeconómico, la adherencia terapéutica previa o los hábitos dietéticos pueden

actuar como confusores adicionales no capturados en el modelo. Futuras versiones del DAG deberían incluir, al menos como nodos latentes, estas variables para que el investigador pueda evaluar su posible impacto. Segundo, el DAG propuesto no representa explícitamente la temporalidad: un DAG longitudinal con marcadores de tiempo, como el propuesto por Hernán et al. (2016) en el paradigma de ensayo objetivo, sería más apropiado para estudios de seguimiento prospectivo. Tercero, la variable compuesta de eventos clínicos adversos agrupa fenómenos con mecanismos causales distintos. Aunque esta agregación aumenta la potencia estadística, puede ocultar heterogeneidad en el efecto de las estatinas según el tipo de desenlace; un análisis por componentes individuales es recomendable como análisis de sensibilidad.

A pesar de estas limitaciones, el DAG representa una mejora sustancial sobre el análisis estadístico sin guía causal explícita. Su valor principal no está en la elegancia del diagrama sino en la disciplina metodológica que impone: obliga al investigador a declarar sus supuestos causales antes de ver los datos, los hace susceptibles de crítica científica y los alinea con la lógica de la inferencia causal moderna.

5. CONCLUSIONES

El DAG evalúa el efecto de las estatinas sobre los eventos clínicos adversos en pacientes con HTA, identifica cuatro variables de confusión (edad, sexo, comorbilidades y antecedentes cardiovasculares), un mediador (colesterol LDL) y una variable que define la población fuente (HTA). El conjunto mínimo de ajuste incluye únicamente las cuatro variables de confusión; el LDL no debe incluirse en el modelo principal porque forma parte del mecanismo causal de interés.

La lógica causal del DAG se traduce directamente en el planteamiento de la investigación: una pregunta general sobre el efecto total de las estatinas, ocho preguntas específicas que cubren el efecto principal, el mecanismo mediador, los factores clínicos y la posible modificación de efecto por sexo, y una hipótesis que integra la mediación por LDL con la estabilidad del efecto entre subgrupos.

El sexo merece un tratamiento analítico doble: como confusor en el modelo principal y como posible modificador de efecto en un análisis de interacción preespecificado. Confundir estos dos roles lleva a errores interpretativos relevantes en la práctica.

Finalmente, el uso del DAG como herramienta de planificación metodológica no elimina la incertidumbre inherente a los estudios observacionales, pero la hace visible y manejable. Un investigador que construye y analiza su DAG antes de recolectar datos toma mejores decisiones sobre qué medir, cómo ajustar y cómo interpretar sus resultados. En eso reside su valor práctico.

Declaraciones

Financiación: El autor declara que no existió financiación para el desarrollo de la investigación.

Declaración de conflicto de interés: El autor no tiene ningún conflicto de interés relacionado con la investigación, los resultados o la publicación de este artículo.

Referencias

- American Heart Association. (2022). Guideline for the management of patients with dyslipidemia. *Circulation*, 145(18), e960-e1034. <https://newsroom.heart.org/news/accaha-issue-updated-guideline-for-managing-lipids-cholesterol>
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. (2012). The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease. *Lancet*, 380(9841), 581-590. [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(12\)60367-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(12)60367-5/fulltext)

- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. (2015). Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet*, 385(9976), 1397-1405. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61368-4
- De Irala, J., Martínez-González, M. Á., & Guillén Grima, F. (2001). ¿Qué es una variable de confusión? *Medicina Clínica*, 117(10), 377-385. <https://halweb.uc3m.es/esp/personal/personas/amalonso/esp/bstat-tema8vc.pdf>
- European Society of Cardiology. (2021). ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. *European Heart Journal*, 41(1), 111-188. <https://eas-society.org/wp-content/uploads/2022/05/2021-Prevention-Guidelines.pdf>
- Greenland, S., Pearl, J., & Robins, J. M. (1999). Causal diagrams for epidemiologic research. *Epidemiology*, 10(1), 37-48. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9888278/>
- Hernán, M. A., & Robins, J. M. (2020). Causal inference: What if. Chapman & Hall/CRC. <https://miguelhernan.org/whatifbook>
- Hernán, M. A., Sauer, B. C., Hernández-Díaz, S., Platt, R., & Shrier, I. (2016). Specifying a target trial prevents immortal time bias and other self-inflicted injuries in observational analyses. *Journal of Clinical Epidemiology*, 79, 70-75. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2016.04.014
- Maas, A. H. E. M., & Appelman, Y. E. A. (2010). Gender differences in coronary heart disease. *Netherlands Heart Journal*, 18(12), 598-602. DOI: 10.1007/s12471-010-0841-y
- Pearl, J. (2009). Causality: Models, reasoning, and inference (2.a ed.). Cambridge University Press. https://archive.illc.uva.nl/cil/uploaded_files/inlineitem/Pearl_2009_Causality.pdf
- Ray, K. K., Seshasai, S. R. K., & Erqou, S. (2009). Statins and all-cause mortality in high-risk primary prevention: a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 65,229 participants. *Archives of Internal Medicine*, 170(12), 1024-1031. <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/416105>
- Rothman, K. J., Greenland, S., Poole, C., & Lash, T. (2008). Modern epidemiology (3.a ed.). Lippincott Williams & Wilkins.
- Sguiglia, S. (2023). Análisis mediante variables instrumentales para establecer causalidad en investigaciones observacionales. *Evidencia: Actualización en la Práctica Ambulatoria*, 26(4), e007097. <https://dx.doi.org/10.51987/EVIDENCIA.V27I1.7097>
- Shrier, I., & Platt, R. W. (2008). Reducing bias through directed acyclic graphs. *BMC Medical Research Methodology*, 8, 70. <https://doi.org/10.1186/1471-2288-8-70>
- Werlinger, F., & Cáceres, D. D. (2018). Aplicación de grafos acíclicos dirigidos en la evaluación de un set mínimo de ajuste de confusores: un complemento al modelamiento estadístico en estudios epidemiológicos observacionales. *Revista Médica de Chile*, 146(7), 907-913. DOI: <http://dx.doi.org/10.4067/s0034-98872018000700907>
- World Health Organization. (2023). Hypertension. WHO Fact Sheet. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>
- Yusuf, S., Bosch, J., Dagenais, G., Zhu, J., Xavier, D., Liu, L., & Lonn, E. (2016). Cholesterol lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease (HOPE-3 Trial). *New England Journal of Medicine*, 374(21), 2032-2043. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1600176>