



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO

INSTITUTO DE INVESTIGACIONES EN
MATEMÁTICAS APLICADAS Y EN SISTEMAS

EVALUACIÓN DE SUBROGADOS CLÍNICOS PARA
ESTIMAR LA ACUMULACIÓN DE TEJIDO ADIPOSO
VISCERAL EN LA PREDICCIÓN DE MORTALIDAD
POR CAUSAS CARDIOVASCULARES EN
PARTICIPANTES DE LA COHORTE DE LA CIUDAD
DE MÉXICO

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:

ESPECIALISTA EN ESTADÍSTICA APLICADA

P R E S E N T A :

NEFTALI EDUARDO ANTONIO VILLA

TUTORES

DR. OMAR YAXMEHEN BELLO CHAVOLLA

CIUDAD UNIVERSITARIA, CIUDAD DE MÉXICO, A 8 DE
MAYO DE 2024

DEDICATORIAS

A Reyna, Efraín y Yareli, cuya guía y amor incondicional han iluminado mi camino y lo seguirán haciendo durante toda mi vida.

A Ingrid, por su amor y compañía en todos mis proyectos, compartiendo sueños y triunfos.

A Omar, Arsenio, Carlos, Luisa y Daniel, por su invaluable ayuda y amistad durante la especialidad, convirtiendo los desafíos en logros compartidos.

Agradecimientos

- **A la Facultad de Medicina y al Programa de Estudios Combinados en Medicina:** Por permitirme estudiar la especialización a la par que el Doctorado. Gracias a la Dra. Ana Flisser por creer en nosotros.
- **Al Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez:** Por brindarme la oportunidad para desarrollarme como investigador independiente. “*Amor scientia que inserviant cordi*”.
- **Al Instituto de Investigaciones en Matemáticas Aplicadas y en Sistemas:** A su institución, profesores y maestros, por abrirme sus puertas a un nuevo mundo lleno de posibilidades y aplicaciones a la investigación epidemiológica. La estadística no habla por sí sola, somos quienes le damos un uso y un fin para demostrar aquello que se oculta tras los datos.
- **A la Universidad Nacional Autónoma de México:** Por darme todas las herramientas profesionales para desarrollarme como estudiante, académico y científico. Creo y creeré firmemente que la ciencia y la tecnología deben estar al servicio de la patria y el pueblo. Por mi raza hablará el espíritu.

“*La estadística se pueden usar para probar cualquier cosa, incluso la verdad.*”

Resumen del trabajo

Antecedentes: La enfermedad cardiovascular (ECV) es la principal causa de mortalidad a nivel global y en México, vinculada a la acumulación de tejido adiposo visceral. Éste se puede cuantificar con diversos subrogados clínicos desarrollados para capturar la salud cardiometabólica general. Sin embargo, la utilidad de los subrogados clínicos en la predicción de ECV no ha sido previamente descrita en población Mexicana.

Objetivo: Evaluar la capacidad predictiva de subrogados clínicos para estimar la acumulación de tejido adiposo visceral en la predicción de mortalidad por causas cardiovasculares en adultos mexicanos participantes en la Cohorte de la Ciudad de México.

Metodología: Se estimó la capacidad predictiva de los siguientes subrogados clínicos: Deep-abdominal-adipose-tissue (DAAT), The Lipid Accumulation Product (LAP), Visceral Adiposity Index (VAI), Estimate of Visceral Adipose Tissue Area (EVA), Metabolic Score for Visceral Fat (METS-VF), Dysfunctional Adiposity Index (DAI). Se excluyeron datos de participantes con diabetes, con mediciones bioquímicas incompletas para estimar los subrogados clínicos y con valores extremos (+/- 4 desviaciones estándares). Se utilizaron modelos de regresión de Fine-and-Gray para evaluar la asociación de los subrogados clínicos y la mortalidad por causas cardiovasculares. La capacidad predictiva se determinó mediante el desempeño del modelo, evaluado con el área bajo la curva ROC (AUROC), y la calibración del modelo, el cual fue evaluado con gráficas de calibración para comparar la probabilidad pronosticada con la probabilidad observada en un punto de tiempo determinado. Finalmente, se determinaron puntos de corte óptimos para la predicción de mortalidad cardiovascular dentro de la muestra estudiada.

Resultados: En una muestra de 29,034 participantes (mediana de edad: 47 [RIQ: 40-57] años, mujeres: 63.5 %), se mostró que los subrogados METS-VF (AUROC: 73.5 [IC: 69.5-77.5]) y el subrogado EVA (AUROC: 72.4 [IC: 68.4-76.4]) tuvieron el mayor desempeño en la predicción de mortalidad por causas cardiovasculares. Estos resultados se mantuvieron estables y superiores a lo largo del tiempo de seguimiento de la cohorte. Se identificó que un punto de corte de 7.21 para METS-VF y 133.27 para EVA, tuvieron una buena capacidad para predecir la mortalidad cardiovascular.

Conclusiones: Ambos subrogados se presentan como alternativas valiosas y costo-efectivas para identificar a sujetos mexicanos en riesgo de desarrollar mortalidad cardiovascular, enfatizando la necesidad de integrar medidas de intervención farmacológica y no-farmacológica para disminuir la carga de la adiposidad visceral en el desarrollo de la ECV.

Índice general

Agradecimientos	II
Resumen del trabajo	III
1. Introducción	1
1. Antecedentes	1
1.1. Carga epidemiológica de la enfermedad cardiovascular a nivel global, Latinoamérica y México	1
1.2. Papel de la adiposidad corporal en la patogénesis de las enfermedades cardiovasculares	3
1.3. Relación fisiopatológica del tejido adiposo visceral con el proceso aterosclerótico y su progresión a enfermedad cardiovascular	5
1.4. Estimaciones directas e indirectas con métodos clínicos del tejido adiposo visceral en estudios epidemiológicos	6
2. Planteamiento del problema	7
3. Justificación	8
4. Pregunta de Investigación	9
5. Objetivos	9
6. Hipótesis	9
2. Metodología	10
1. Origen de los datos y síntesis del diseño metodológico de la Cohorte de la Ciudad de México	10
1.1. Criterios de selección	12
1.2. Subrogados clínicos de tejido adiposo visceral	12
1.3. Definición de mortalidad global y por causas cardiovasculares	15
2. Descripción de los modelos a implementar	15
2.1. Estadística descriptiva	16
2.2. Metodología para la evaluación de mortalidad por causas cardiovasculares	16
2.2.1. Modelo de riesgos proporcionales de Cox	16
2.2.2. Determinación de censura no-informativa y riesgos competitivos en modelos regresión de Cox	17
2.2.3. Análisis de supervivencia en presencia de riesgos competitivos	18
2.2.4. Métodos de calibración en modelos de riesgos competitivos	20
2.2.5. Gráfica de calibración en Modelos de Fine y Gray	21
2.2.6. Curva ROC (Receiver Operating Characteristic) y Área bajo la curva ROC (AUC) en Modelos de Fine y Gray	21
2.2.7. Estimación del desempeño de los subrogados de adiposidad visceral durante el tiempo de seguimiento	23
2.2.8. Evaluación de puntos de corte específicos	24

3. Resultados	25
1. Muestra de estudio	25
1.1. Proceso de selección de participantes integrantes de la muestra de estudio	25
1.2. Características descriptivas de la muestra de estudio	25
1.3. Estimación de subrogados clínicos de adiposidad visceral	36
1.4. Evaluación de causas de muerte cardiovascular	36
2. Estimación de riesgo de mortalidad cardiovascular asociado al uso de subrogados de la acumulación tejido adiposo visceral	37
2.1. Resultados del modelaje de riesgos competitivos	37
3. Métricas de calibración y desempeño para la estimación de riesgo de mortalidad cardiovascular	41
3.1. Métricas de calibración	41
3.2. Metricas de desempeño general	41
3.3. Desempeño de los modelos a través el tiempo	42
3.4. Evaluación de puntos de corte específicos	43
4. Discusión y Conclusiones	47
1. Implicaciones fisiopatológicas de la predicción de mortalidad por ECV por subrogados de acumulación de tejido adiposo visceral	47
2. Potenciales aplicaciones de salud pública de la implementación de subrogados de tejido adiposo visceral	48
3. Perspectivas	49
4. Complicaciones y limitaciones en el desarrollo del proyecto	49
5. Conclusiones	50
5. Referencias	51

Capítulo 1

Introducción

1. Antecedentes

1.1. Carga epidemiológica de la enfermedad cardiovascular a nivel global, Latinoamérica y México

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son la principal causa de muerte a nivel mundial. De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud, se estima que en 2019, aproximadamente 17.9 millones de personas murieron debido a ECV, representando el 32 % de todas las muertes a nivel global (1). El 85 % de las muertes por ECV fue atribuible al infarto agudo de miocardio y accidentes cerebrovasculares; además, más de tres cuartas partes de las muertes por ECV ocurren en países de ingresos bajos y medios, reflejando una profunda disparidad en la morbi-mortalidad de las ECV a escala global.

En América Latina, la carga de enfermedades crónico-degenerativas es particularmente alta (2). Las ECV representan hasta el 33 % de todas las muertes en la región y se prevé un aumento de esta cifra en las próximas décadas. Esta tendencia persiste a lo largo de distintas cohortes de edad (**Figura 1**). Sin embargo, la información epidemiológica acerca de las ECV en América Latina es limitada, debido a la falta de estudios epidemiológicos prospectivos y a las deficiencias metodológicas existentes (3,4).

A pesar de estas limitantes, estudios como International Hearth Collaboration (INTERHEART) han revelado que la población de ascendencia latinoamericana tiene un riesgo más alto de desarrollar ECV comparada con población caucásica (5). Los principales contribuyentes

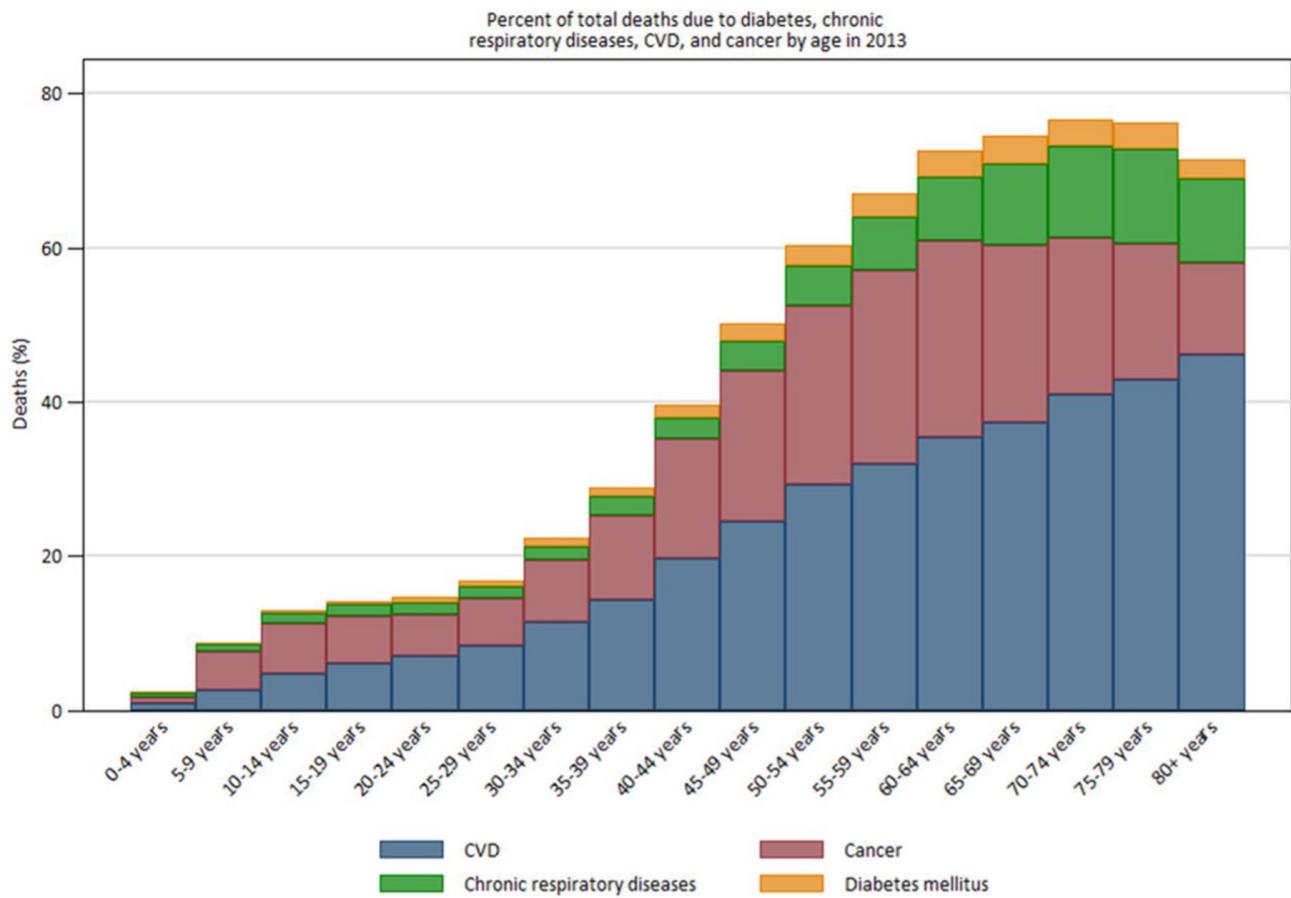


Figura 1: Proporción del total de muertes atribuibles diabetes mellitus, enfermedades respiratorias crónicas, ECV y cáncer por edad en 2013. Abreviaciones: ECV, Enfermedad Cardiovascular. Tomado de: Roth, G. A., Huffman, M. D., Moran, A. E., Feigin, V., Mensah, G. A., Naghavi, M., and Murray, C. J. (2015). Global and regional patterns in cardiovascular mortality from 1990 to 2013. *Circulation*, 132(17), 1667–1678.

a la carga de las ECV incluyen disfunción del tejido adiposo y alteraciones en el metabolismo de glucosa y lípidos, las cuales presentan comportamientos clínicos particulares en poblaciones latinoamericanas (6). Estos factores de riesgo contribuyen al desarrollo de enfermedades cardio-metabólicas, como diabetes, hipertensión arterial, enfermedad por hígado graso no alcohólico y enfermedad renal crónica, aumentando subsecuentemente el riesgo de ECV (7). No obstante, desde un punto de vista epidemiológico, nos encontramos limitados a estudiar este espectro de enfermedades principalmente a través de registros de mortalidad (8).

América Latina muestra patrones complejos de mortalidad por enfermedades crónicas. Los países de esta región se encuentran en diferentes etapas de transición de la epidemia de enfermedades cardio-metabólicas y, si bien la mayoría de ellos muestran una tendencia a estabilizar o disminuir, algunos países experimentan aumentos progresivos en la carga de mortalidad por ECV (9). Países como Ecuador, Puerto Rico, Uruguay y Argentina han mostrado un descenso

progresivo en las tasas de mortalidad por enfermedad coronaria, mientras que países como Panamá y México, se ha observado un incremento progresivo (11) (**Figura 2**). Podemos plantear que la variabilidad en las tasas de mortalidad, particularmente por ECV pueden atribuirse a determinantes que van más allá del manejo individual de la enfermedad.

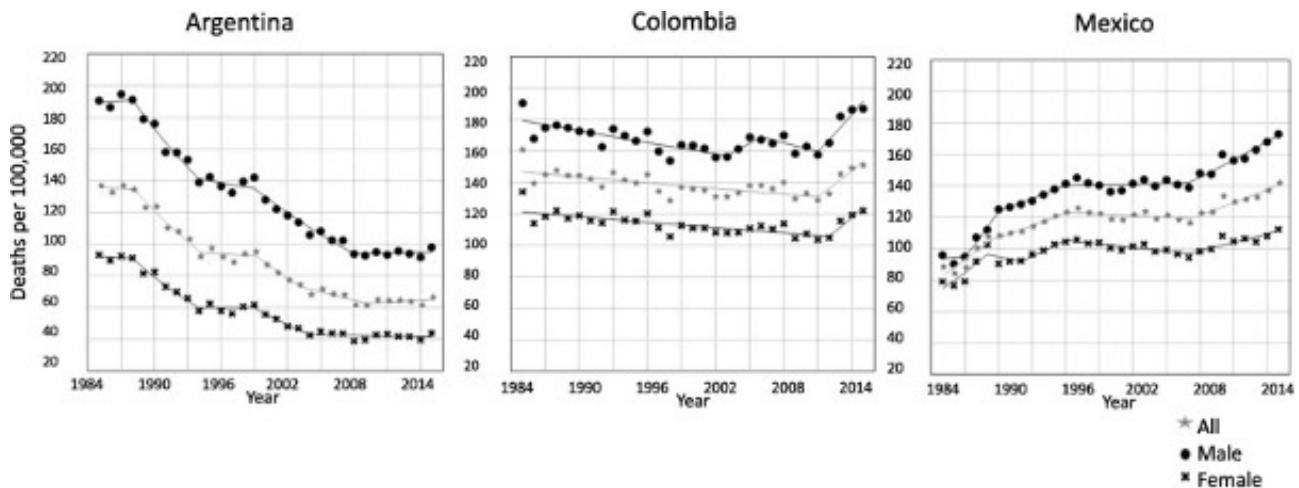


Figura 2: Tendencias en las tasas de mortalidad por enfermedad coronaria estandarizadas por edad por 100,000 habitantes estratificada por sexo. Argentina, Colombia y México. 1985–2015. Las estrellas representan a todos, los círculos a los hombres y las cruces a las mujeres. *Tomado de: Arroyo-Quiroz, C., Barrientos-Gutierrez, T., O'Flaherty, M., Guzman-Castillo, M., Palacio-Mejia, L., Osorio-Saldarriaga, E., & Rodriguez-Rodriguez, A. Y. (2020). Coronary heart disease mortality is decreasing in Argentina, and Colombia, but keeps increasing in Mexico: a time trend study. BMC Public Health, 20(1), 162.*

En México, la prevalencia de las ECV ha aumentado, siguiendo una tendencia similar a la observada en otros países de ingresos medios y altos (11). Durante 2020, las ECV fueron la segunda causa de muerte con 59.7 muertes por cada 100,000 hombres y 47.9 muertes por cada 100,000 mujeres. Según el Instituto Nacional de Estadística y Geografía, las ECV representaron más del 17 % de todas las muertes en México en ese año (12). El incremento en la prevalencia de factores de riesgo como obesidad, diabetes, hipertensión arterial y dislipidemia contribuyen a esta carga (13). Estas tendencias, junto con las proyecciones de un crecimiento continuo de las ECV en las próximas décadas, resaltan la urgente necesidad de intervenciones efectivas para prevenir, diagnosticar y modificar la historia natural de las ECV en México (14).

1.2. Papel de la adiposidad corporal en la patogénesis de las enfermedades cardiovasculares

La aparición y desarrollo de las ECV están influenciados por la acumulación de diversos factores de riesgo (15). Un elemento fisiopatológico crítico en la evolución de las ECV es la

composición de la adiposidad corporal, particularmente la relación entre la cantidad-calidad inherente a la acumulación y distribución de adiposidad corporal.

El tejido adiposo subcutáneo tiene una función endocrina activa y secreta diversas adipocinas, que son hormonas producidas exclusivamente por el tejido adiposo. El tejido adiposo subcutáneo secreta una mayor proporción de adipocinas con propiedades antiinflamatorias, como la adiponectina, que juega un papel protector en la modulación de la respuesta inflamatoria y ha demostrado tener un efecto benéfico sobre la función endotelial y la sensibilidad periférica a la acción de la insulina (16). Sin embargo, un exceso de tejido adiposo subcutáneo puede ser perjudicial. A medida que se expande y se genera una acumulación desproporcional a la capacidad fisiológica de cada individuo, el tejido adiposo subcutáneo puede experimentar hipoxia y necrosis, llevándolo a un estado proinflamatorio. Cuando se sobrepasa la capacidad de autorregulación fisiológica del tejido adiposo subcutáneo, se genera un proceso de disfunción metabólica, provocando que la acumulación de triglicéridos y ácidos grasos se depositen en lugares no deseados como el hígado, corazón, músculo esquelético y el tejido adiposo visceral, fenómeno conocido como adiposidad ectópica (17,18)

El tejido adiposo visceral, que se refiere específicamente a la adiposidad ectópica que se acumula en la cavidad abdominal y sus órganos involucrados, tiene importantes implicaciones para el riesgo cardiovascular. Diversos estudios han evidenciado que un exceso de adiposidad visceral está vinculado a un mayor riesgo de desarrollar hipertensión, dislipidemia y resistencia a la insulina (19). El tejido adiposo visceral secreta sustancias metabólicas y endocrinas principalmente proinflamatorias que actúan de manera directa y adversa sobre el sistema cardiovascular. Las alteraciones metabólicas inherentes a la acumulación de tejido adiposo visceral pueden hacer sinergia con alteraciones presentes en el tejido adiposo subcutáneo, creando un círculo vicioso que amplifica el riesgo cardiovascular (20). Debido a esto, es crucial considerar no sólo la cantidad sino también la calidad y función del tejido adiposo dada la relación que guarda con el desarrollo de ECV. Mientras que, en condiciones normales, el tejido adiposo subcutáneo posee propiedades metabólicas benéficas, la disfunción metabólica de este componente, aunado a la acumulación de tejido adiposo visceral, puede contribuir al desarrollo y progresión de las ECV.

1.3. Relación fisiopatológica del tejido adiposo visceral con el proceso ateroesclerótico y su progresión a enfermedad cardiovascular

El tejido adiposo visceral, a diferencia del subcutáneo, tiene efectos metabólicos y endocrinos únicos que influyen en el desarrollo de la ECV (21). El modelo de exceso de lípidos-grasa ectópica propuesto por Després y colaboradores (**Figura 3**) sugiere que la acumulación excesiva de tejido adiposo visceral sirve como un marcador de disfunción metabólica del tejido adiposo subcutáneo. De acuerdo con este modelo, la capacidad del organismo para manejar el excedente de calorías podría determinar la susceptibilidad de una persona a la acumulación de tejido adiposo visceral y ectópico (22). La teoría menciona que cuando el excedente de energía sobrepasa la capacidad de almacenamiento del tejido adiposo subcutáneo, los residuos metabólicos, tales como ácidos grasos libres, triglicéridos y quilomicrones, migran hacia depósitos ectópicos de adiposidad, dando paso a la acumulación del tejido adiposo visceral.

La relación que guarda el tejido adiposo visceral con los procesos ateroscleróticos radica en su capacidad de secretar citocinas proinflamatorias, como la interleucina-6 y el factor de necrosis tumoral alfa, así como una menor liberación de adipocinas antiinflamatorias y metabólicamente favorables, como la adiponectina (23). La combinación lesiva de un estado proinflamatorio y disminución de adipocinas, promueven la acumulación de depósitos lipídicos e inflamatorios endoteliales en grandes vasos, contribuyendo al proceso aterosclerótico (24). Los procesos asociados a disfunción del tejido adiposo subcutáneo, como los estados de hiperglucemia, rigidez arterial, dislipidemia aterogénica, asociados a la acumulación de tejido adiposo visceral potencia el riesgo de presentar eventos trombóticos, principalmente síndromes coronarios agudos y eventos vasculares cerebrales, los cuales representan la principal causa de ingresos a urgencias en centros de cardiología en México (25).

Dadas las implicaciones del tejido adiposo visceral en la fisiopatología de la disfunción metabólica y el riesgo cardiométrabolico, es crucial desarrollar indicadores que permitan cuantificar la acumulación de tejido adiposo visceral y distinguirla de la subcutánea. La cuantificación del tejido adiposo visceral no sólo se sugiere como una herramienta clínica complementaria, sino que también brinda a los profesionales de la salud una visión clara sobre el estado metabólico del individuo, actuando como un reflejo directo de la disfunción metabólica del tejido adiposo. Por ende, la estimación de la cantidad de tejido adiposo visceral puede aportar datos relevantes sobre el riesgo de ECV, además de servir como un potencial blanco de intervenciones

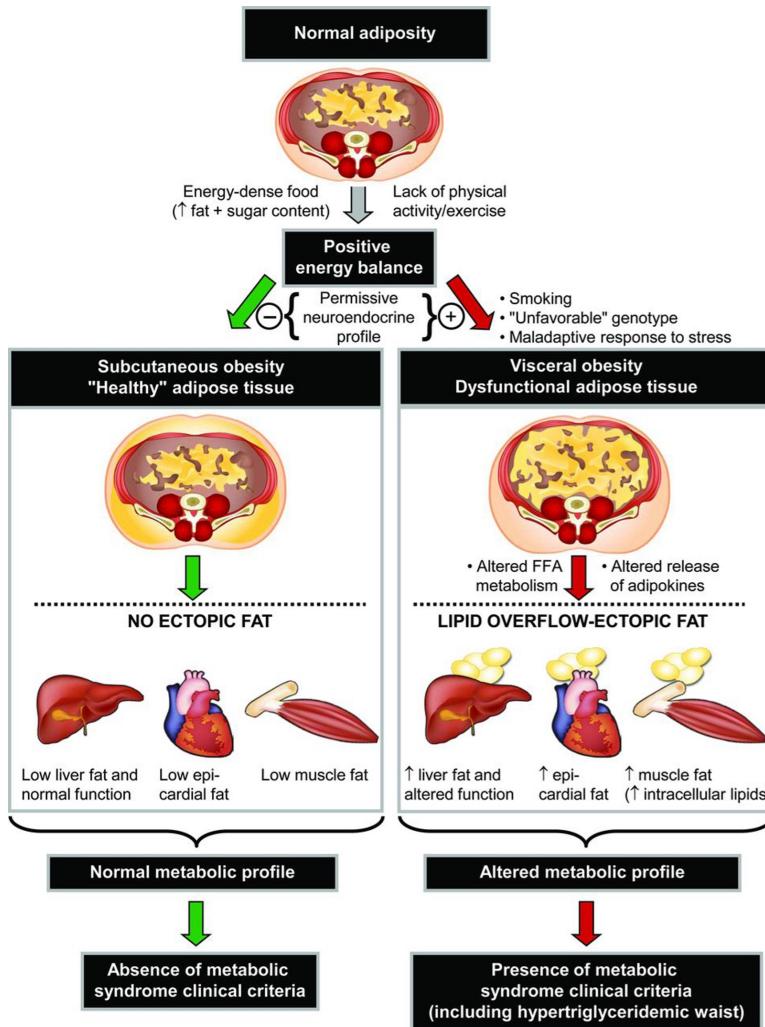


Figura 3: Modelo de exceso de lípidos-grasa ectópica donde se muestra que acumulación excesiva de tejido adiposo visceral puede estar relacionada con disfunciones y perfiles metabólicos adversos, lo que puede aumentar el riesgo de síndrome metabólico. Tomado de: Després J. P. (2012). Body fat distribution and risk of cardiovascular disease: an update. *Circulation*, 126(10), 1301–1313.

preventivas y terapéuticas en contextos clínicos.

1.4. Estimaciones directas e indirectas con métodos clínicos del tejido adiposo visceral en estudios epidemiológicos

La cuantificación de la acumulación de tejido adiposo visceral en estudios epidemiológicos se realiza mediante métodos directos e indirectos. Los métodos directos, considerados a menudo como “estándares de oro”, incluyen a la resonancia magnética nuclear y la tomografía computarizada. Estos métodos de imagen proporcionan una medición cuantitativa del tejido adiposo visceral, y permiten discernir con precisión la adiposidad en los distintos compartimentos corporales. No obstante, son costosos, requieren tecnología avanzada y personal altamente especializado para su interpretación, lo cual limita su aplicación en estudios epidemiológicos y

en la práctica clínica de la medicina general o preventiva (26).

Debido a estas limitaciones, se han diseñado y validado múltiples métodos indirectos para la estimación de la acumulación del tejido adiposo visceral. Los métodos basados en antropometría simple incluyen la circunferencia de cintura, la relación cintura-cadera, el índice de masa corporal (IMC) y el índice cintura-estatura (ICE). Por su simplicidad, estos métodos permiten la estimación de la acumulación de tejido adiposo visceral en estudios epidemiológicos (27). A pesar de su amplio uso, estos indicadores indirectos tienen importantes limitaciones, ya que no distinguen entre los diferentes compartimentos de adiposidad, no cuentan con estimadores que involucren elementos que capturen información relacionada con las vías fisiopatológicas implicadas en el desarrollo de tejido adiposo visceral, o a menudo están sobreestimados debido al contenido de masa magra y ósea (27). Estas limitaciones inherentes al uso exclusivo de indicadores antropométricos pueden dar lugar a una estimación imprecisa del riesgo metabólico y cardiovascular.

Finalmente, existen métodos indirectos basados en marcadores clínicos, subrogados clínicos, o marcadores subrogados, los cuales que combinan los métodos basados en antropometría simple con métodos bioquímicos, incluyendo glucosa sérica, triglicéridos, colesterol de alta densidad (HDL-C), y colesterol de baja densidad (LDL-C), entre otros (28). Estos estimadores tienen la particularidad de calcular de manera más precisa la acumulación de tejido adiposo visceral y su influencia sobre desenlaces cardiométricos, lo que los convierten en una alternativa atractiva y eficiente para su implementación en estudios epidemiológicos y en la práctica clínica (28–30). En estudios previos realizados en población caucásica, se ha demostrado la asociación de estos índices para la predicción de ECV (31); sin embargo, su utilidad para capturar el riesgo de desarrollar ECV en población mexicana sigue siendo un área de oportunidad.

2. Planteamiento del problema

La ECV se posiciona como una de las principales causas de mortalidad en el mundo. En México, la ECV es la primera causa de defunción en años recientes, una tendencia que se atribuye a la creciente prevalencia de factores de riesgo cardio-metabólicos en población mexicana. Numerosos estudios destacan el papel de la acumulación de tejido adiposo visceral en la patogénesis de las ECV. Sus efectos metabólicos y endocrinos se traducen en una disfunción metabólica generalizada. Los procesos por los que el tejido adiposo visceral conduce a un mayor riesgo de

ECV van ligados a un estado proinflamatorio, a una reducción de la secreción de adipocinas benéficas y a un estado de desregulación metabólica sistémica, principalmente en vías ligadas al metabolismo de la glucosa y lípidos. Debido a esto, se ha propuesto que la cuantificación del tejido adiposo visceral es de utilidad para identificar a individuos en riesgo de presentar ECV. No obstante, los métodos directos de medición como la resonancia magnética y la tomografía computarizada ofrecen barreras logísticas y operacionales, lo cual limita su aplicación en investigación epidemiológica y en la práctica clínica.

En contraste, los métodos indirectos basados en antropometría simple, aunque más asequibles y prácticos, no diferencian entre distintos compartimentos de adiposidad y pueden proporcionar estimaciones imprecisas de la cantidad de tejido adiposo visceral. Los subrogados clínicos que integran marcadores antropométricos y bioquímicos son alternativas prácticas que contemplan en su estimación marcadores que capturan componentes involucrados en la acumulación del tejido adiposo visceral. A pesar de que existe evidencia que demuestra la utilidad de subrogados clínicos de la acumulación de tejido adiposo visceral en la predicción de ECV, no se cuenta con evidencia de su aplicación en población mexicana.

3. Justificación

Las ECV son una de las principales causas de mortalidad a nivel mundial, en Latinoamérica y en México. Entre los diversos factores de riesgo para estas enfermedades, la acumulación de tejido adiposo visceral se ha identificado como un determinante crítico. Sin embargo, la medición directa de la acumulación de tejido adiposo visceral puede ser difícil y costosa, por lo que se han desarrollado múltiples subrogados clínicos para su estimación. Adicionalmente, la utilidad y precisión de estos subrogados pueden variar y aún no está claro cuál de estos subrogados puede tener el mejor desempeño en la predicción de mortalidad por ECV en población mexicana. La evaluación y comparación de la capacidad pronóstica para mortalidad por ECV en poblaciones específicas con componentes longitudinales generaría evidencia útil para promover la implementación de los métodos subrogados.

La identificación y aplicación de subrogados clínicos efectivos para evaluar la acumulación del tejido adiposo visceral es esencial tanto en la práctica clínica como en contextos epidemiológicos. Si un índice de tejido adiposo visceral permite capturar el riesgo de mortalidad por ECV, se consolidaría como una herramienta eficaz, económica y relevante para la identificación

temprana de individuos en alto riesgo, informando a clínicos y profesionales de salud pública sobre las acciones pertinentes para la reducción del riesgo por ECV en países con alta carga cardio-metabólica. Esto se traduciría en la detección de pacientes que se beneficiarían de intervenciones más robustas, maximizando así los recursos de salud y disminuyendo la carga de morbilidad y mortalidad por ECV.

4. Pregunta de Investigación

¿Cuál es la capacidad predictiva de subrogados clínicos para estimar la acumulación de tejido adiposo visceral para la predicción de mortalidad por causas cardiovasculares en adultos mexicanos participantes en la Cohorte de la Ciudad de México?

5. Objetivos

- **Objetivo principal:** Estimar la capacidad predictiva de subrogados clínicos que cuantifiquen la acumulación de tejido adiposo visceral, para la predicción de mortalidad por causas cardiovasculares en adultos mexicanos participantes en la Cohorte de la Ciudad de México.
 - **Objetivo específico 1:** Realizar estimaciones de la capacidad predictiva de los subrogados de tejido adiposo visceral para la predicción de mortalidad cardiovascular en la muestra de estudio en diferentes tiempos de seguimiento de la cohorte.
 - **Objetivo específico 2:** Encontrar puntos de corte específicos de cada subrogado para la predicción óptima de mortalidad cardiovascular.

6. Hipótesis

Anticipamos identificar variabilidad en el capacidad predictiva para mortalidad cardiovascular de los diversos subrogados que cuantifican la acumulación de tejido adiposo visceral. Esta variabilidad puede ser atribuible a los componentes únicos de cada subrogado, que reflejan los distintos mecanismos fisiopatológicos implicados en la acumulación de tejido adiposo visceral. Se espera que aquellos subrogados que capturan aspectos relacionados con resistencia a la insulina, dislipidemia aterogénica, una composición corporal desfavorable y alteraciones en el metabolismo de la glucosa, muestren una mayor capacidad pronóstica para la predicción de la mortalidad por causas cardiovasculares.

Capítulo 2

Metodología

1. Origen de los datos y síntesis del diseño metodológico de la Cohorte de la Ciudad de México

De acuerdo a Tapia-Convey y colaboradores (32), la Cohorte de la Ciudad de México es un estudio de cohorte prospectivo basado en un muestreo sistemático de 150,000 adultos (50,000 hombres y 100,000 mujeres) que tenían al menos 35 años al ser reclutados entre 1998 y 2004 y que residían en dos municipios contiguos de la Ciudad de México: Coyoacán e Iztapalapa (**Figura 4**). La selección de los participantes consistió en un muestreo sistemático de hogares ubicados en manzanas específicas de los municipios de Coyoacán e Iztapalapa. En total, se invitó a 112,333 hogares y 106,059 de estos proporcionaron consentimiento para participar. El estudio surgió a partir de una amplia discusión a principios de la década de 1990 sobre la mejor manera de medir los efectos en la salud atribuibles al consumo de tabaco en México. La idea evolucionó hacia un plan para establecer un estudio de cohorte prospectivo que pudiera investigar no solo los efectos del tabaco en la salud, sino también los de los lípidos sanguíneos y varios otros factores de riesgo cardiometabólicos que podrían influir en el desarrollo de enfermedades crónicas. Idealmente, la cohorte se planteó que fuera lo suficientemente grande como para evaluar los efectos de los factores de riesgo no solo en general, sino también en circunstancias específicas (por ejemplo, en edades particulares y separadamente en cada sexo) y en diferentes niveles de otros factores de riesgo (para examinar posibles interacciones causales). Para obtener una comprensión más clara de los principales determinantes de la morbilidad y la mortalidad en México, la Secretaría de Salud de México decidió en 1994 ayudar a financiar este estudio, así como otros estudios prospectivos de cohortes en la Ciudad de México.



Figura 4: Mapas que muestran las ubicaciones de (a) Ciudad de México dentro de México y (b) los distritos de Coyoacán e Iztapalapa. Tomado de: Tapia-Conyer, R., Kuri-Morales, P., Alegre-Díaz, J., Whitlock, G., Emberson, J., Clark, S., Peto, R., & Collins, R. (2006). Cohort profile: the Mexico City Prospective Study. *International journal of epidemiology*, 35(2), 243–249.

La evaluación de los participantes se llevó a cabo mediante un cuestionario administrado por entrevistadores que acudieron de manera presencial a las casas de los participantes involucrados, y la información se ingresó directamente en un dispositivo portátil para minimizar el uso de papel y optimizar la eficiencia en la captura de información, así como los errores de captura de información. Los datos recopilados se cargaron diariamente en la base de datos electrónica del estudio. Además, la Cohorte de la Ciudad de México llevó a cabo la recolección de muestras de sangre venosa (10 ml) de cada participante en tubos con anticoagulante sanguíneo, codificándolos con códigos de barra únicos y registrando datos relevantes. Las muestras se mantuvieron en cajas aisladas a 4-10 °C, para luego ser enviadas a un laboratorio central en Ciudad de México donde se centrifugaron y dividieron en crioviales. Estos fueron preimpresos con códigos de barras únicos y almacenados en congeladores separados a -80 °C. Con regularidad, las muestras eran transportadas a la Universidad de Oxford en cajas aisladas con hielo seco, y una vez recibidas, se almacenaban en tanques de nitrógeno líquido a -150 °C. Finalmente, todas las mediciones bioquímicas fueron obtenidas a partir de una plataforma de

"metabolómica dirigida" evaluada por resonancia magnética por el método de espectroscopía.

Se solicitó acceso mediante convenio firmado a la Universidad de Oxford a través del portal (Mexico City Prospective Study Website) y con número de aprobación 2022-012-08 para desarrollar el presente trabajo.

1.1. Criterios de selección

Para el presente estudio, se decidió excluir a participantes con diabetes tipo 2 (definida operacionalmente como una glucosa aleatoria ≥ 200 mg/dl, una hemoglobina glucosilada $\geq 6.5\%$, contar con el antecedente médico de diabetes y/o que estuvieran tomando hipoglucemiantes al momento del reclutamiento (33)) bajo la justificación de que la distribución de la adiposidad visceral en esta población muestra una heterogeneidad ligada a un proceso de resistencia a la insulina y estado de desgaste metabólico, con el objetivo de disminuir el efecto de la causalidad reversa en las asociaciones a explorar en este estudio. Asimismo, también se excluyeron pacientes con enfermedad cardiovascular previa (definida operacionalmente como antecedente médico de infarto al miocardio, evento vascular cerebral o algún tipo de afección cardiaca auto reportada), pacientes con edades ≥ 80 años (debido al riesgo inherente a fallecer atribuible a la edad avanzada) y pacientes con IMC en clasificación de desnutrición ($IMC < 18.5$ kg/mt²) u obesidad mórbida ($IMC \geq 40$ kg/mt²). Finalmente, se decidió eliminar a los pacientes que no contaran con las suficientes estimaciones bioquímicas para realizar la estimación de subrogados clínicos, aquellas estimaciones que superaran el valor absoluto de $+/- 3$ desviaciones estándares y a aquellos pacientes con datos incompletos para estimar el seguimiento completo.

1.2. Subrogados clínicos de tejido adiposo visceral

La definición operacional del presente estudio de un subrogado de tejido adiposo visceral se considerará como cualquier expresión matemática previamente validada y aplicada en estudios epidemiológicos o clínicos que permitan realizar una estimación indirecta de la cantidad de tejido adiposo visceral que pudiera estar almacenado en algún compartimento corporal (34). La revisión del presente trabajo se centró en explorar tanto estudios clásicos como recientes en el campo de la investigación cardiovascular y metabólica. Los subrogados identificados en esta revisión incluyen subrogados que han sido desarrollados y validados en diversos contextos geográficos y poblacionales. Éstos han sido empleados en estudios para estimar la cantidad de tejido adiposo visceral en los participantes sin necesidad de recurrir a técnicas de imagen o

procedimientos invasivos. Para este propósito, se utilizó el siguiente algoritmo de búsqueda con términos MESH para la revisión bibliográfica:

(“*visceral fat*” OR “*intra – abdominal fat*”) AND
(“*clinical surrogate*” OR “*biomarker*”) AND
(“*estimation*” OR “*measurement*”) AND
(“*epidemiological studies*” OR “*population studies*”)

La búsqueda bibliográfica para identificar subrogados clínicos de tejido adiposo visceral se presenta en la (**Tabla 1**), la cual compila la información relevante de cada uno de los estimadores. Esta tabla proporciona detalles sobre el nombre del subrogado, el año de publicación del estudio que lo propuso o validó, la fórmula específica que se utiliza para calcularlo, y la referencia bibliográfica correspondiente. Este compendio de subrogados de estimadores de adiposidad visceral será de vital importancia para la evaluación y comparación de sus capacidades pronósticas en la mortalidad cardiovascular dentro de la Cohorte de la Ciudad de México

Tabla 1: Subrogados clínicos para la estimación de adiposidad visceral identificados en la búsqueda bibliográfica. Abreviaciones: CC, Circunferencia de cintura; Tg, Triglicéridos séricos; IMC, Índice de Masa Corporal; HDL-C, Colesterol de alta densidad; LDL-C, Colesterol de baja densidad; kg, kilogramos; cm, centímetros; mmol, milimoles.

Autores (Año de publicación)	Nombre del estimador	Fórmula	Cita
Brundavani, V. et al (2006)	Deep-abdominal-adipose-tissue (DAAT)	Hombres: $-382.9 + (1.09 \times \text{Peso [kg]}) + (6.04 \times \text{CC [cm]}) - (2.29 \times \text{IMC})$ Mujeres: $-278 - (0.86 \times \text{Peso [kg]}) + (5.19 \times \text{CC [cm]})$	(63)
Kahn, H. S., & Valdez, R. (2003)	The Lipid Accumulation Product (LAP)	Hombres: $(\text{CC [cm]} - 65) \times (\text{Tg [mmol/l]})$ Mujeres: $(\text{CC [cm]} - 58) \times (\text{Tg [mmol/l]})$	(64)
Amato, M. C. et al (2010)	Visceral Adiposity Index (VAI)	Hombres: $\frac{\text{CC [cm]}}{(39.68+(1.88 \times \text{IMC}))} \times \frac{\text{Tg [mmol/l]}}{1.03} \times \frac{1.31}{\text{HDL-C [mmol/l]}}$ Mujeres: $\frac{\text{CC [cm]}}{(36.58+(1.89 \times \text{IMC}))} \times \frac{\text{Tg [mmol/l]}}{0.81} \times \frac{1.52}{\text{HDL [mmol/l]}}$	(65)
Wander, P. L. (2018)	Estimate of Visceral Adipose Tissue Area (EVA)	Hombres: $[1.28 \times \text{edad [años]}] + [4.12 \times \text{CC [cm]}] - [0.53 \times \text{HDL-C [mg/dL]}] + [0.14 \times \text{Glucosa [mg/dL]}] - 319.50$ Mujeres: $[1.26 \times \text{edad [años]}] + [1.89 \times \text{IMC [kg/m}^2\text{]}] + [2.16 \times \text{CC [cm]}] - [0.43 \times \text{HDL-C [mg/dL]}] + [0.11 \times \text{LDL-C [mg/dL]}] + [0.18 \times \text{Glucosa [mg/dL]}] - 207.22$	(66)
Bello-Chavolla O.Y. (2019)	Metabolic Score for Visceral Fat (METS-VF)	$4.466 + 0.011 \times (\log(\text{METS-IR}))^3 + 3.239 \times (\log(\text{ICE}))^3 + 0.319 \times (\text{Sexo Masculino}) + 0.594 \times (\log(\text{Edad [años]}))$; Donde METS-IR = $\log((2 \times \text{Glucosa [mg/dL]}) + \text{Tg[mg/dL]}) \times \text{IMC [kg/mt}^2\text{]}/(\log(\text{HDL-C [mg/dL]}))$	(67,68)
Reyes-Barrera, J. (2021)	Dysfunctional adiposity index (DAI)	Hombres: $\left[\frac{\text{CC}}{22.79+2.68 \times \text{IMC}} \right] \times \left[\frac{\text{Tg[mmol/L]}}{1.37} \right] \times \left[\frac{1.19}{\text{HDL-C[mmol/L]}} \right]$ Mujeres: $\left[\frac{\text{CC}}{24.02+2.37 \times \text{IMC}} \right] \times \left[\frac{\text{Tg[mmol/L]}}{1.32} \right] \times \left[\frac{1.43}{\text{HDL-C[mmol/L]}} \right]$	(69)

1.3. Definición de mortalidad global y por causas cardiovasculares

El seguimiento de los participantes que fallecieron en la Cohorte de la Ciudad de México es completo y preciso, con la gran mayoría de las muertes de adultos certificadas médicaamente y muy pocas asignadas a causas desconocidas. El seguimiento de las muertes se realizó hasta el 1 de enero de 2020, mediante enlaces electrónicos al registro de defunciones, y se confirmaron mediante visitas subsecuentes a los hogares de los participantes. Todas las enfermedades indicadas en los certificados de defunción se codifican de acuerdo con la Clasificación Internacional de Enfermedades, 10^a Revisión (ICD-10). Para clasificar a las muertes de tipo cardiovascular, se consideraron 5 causas específicas mostradas en la (**Tabla 2**) como parte del espectro de la enfermedad cardiovascular de acuerdo a la definición propuesta por Bosco Elliot y colaboradores (35). Para fines del presente análisis, se decidieron tomar tres principales causas de defunción: a) muerte por cualquier afección cardíaca, b) muerte por enfermedad cerebrovascular, y c) muerte por otras causas cardiovasculares como eventos de interés. El grupo sin el desenlace de interés se consideró como una persona que esté confirmada como viva al seguimiento o haya fallecido por alguna causa ajena al desenlace de interés (ej. defunciones por cáncer de cualquier tipo, defunciones por enfermedad renal, defunciones por causas respiratorias, etc.).

Tabla 2: Definición operacional de las defunciones por causas cardiovasculares con sus respectivos códigos de clasificación según la ICD-10.

Categoría	Sub-Categoría
a) Muerte Por Cualquier Afección Cardíaca	
	1. Muerte Por Cardiopatía Isquémica
	2. Otra Muerte Cardiaca No especificada
b) Muerte Por Enfermedad Cerebrovascular	
	1. Accidente Cerebrovascular Isquémico
	2. Accidente Cerebrovascular Hemorrágico
	3. Accidente Cerebrovascular Desconocido
	4. Otra Enfermedad Cerebrovascular
c) Muerte por Otras Causas Cardiovasculares	
	1. Tromboembolismo (Incluyendo trombosis venosa profunda)
	2. Muerte Arterial Periférica
	3. Otras Muertes Vasculares No especificadas

2. Descripción de los modelos a implementar

Todos los análisis estadísticos se realizaron con el lenguaje estadístico R (Versión 4.2.1) a través de la interfaz R Studio (Versión 2023.06.1) (36). El código para replicar el presente

análisis se encuentra disponible en un repositorio abierto de Github disponible a través de la siguiente liga: Repositorio de Github)

2.1. Estadística descriptiva

Para describir las variables continuas, usamos la mediana y el rango intercuartílico (RIQ). Las variables categóricas se reportaron como frecuencias y porcentajes. Para graficar los resultados, se utilizó el paquete de ggplot2 (37) y el paquete de cowplot (38) para exportar las gráficas.

2.2. Metodología para la evaluación de mortalidad por causas cardiovasculares

2.2.1. Modelo de riesgos proporcionales de Cox

En estudios epidemiológicos prospectivos o de seguimiento, los análisis de supervivencia son métodos útiles para evaluar la capacidad predictiva de subrogados clínicos frente a desenlaces incidentes. En este contexto, uno de los modelos más utilizados en el análisis de supervivencia para evaluar la asociación de una variable de exposición con la incidencia de un desenlace es el modelo de riesgos proporcionales de Cox, introducido por D. R. Cox en 1972 (39). Este modelo plantea que la función de riesgo, la cual se define como la probabilidad, por unidad de tiempo, de presentar un evento de interés en el lapso subsiguiente, condicionado a que éste no se presente antes, se puede expresar como $\lambda_0(t)$, la cual se puede modelar mediante la fórmula:

$$\lambda(t) = \lambda_0(t) \exp(\beta X)$$

donde $\lambda_0(t)$ es la función de riesgo basal, es decir, el riesgo en un tiempo t cuando no se considera el efecto de ninguna covariable, X representa el vector de covariables (variables independientes) que pudieran modificar la función de riesgo, y β es el vector de coeficientes de regresión dentro del modelo (39). Transformando la función de riesgo utilizando un logaritmo natural, obtenemos la siguiente expresión:

$$\log(\lambda(t)) = \log(\lambda_0(t)) + X\beta$$

Cabe destacar que la transformación logarítmica de la función de riesgo $\lambda_0(t)$ no se efectúa bajo la suposición de que dicha función adopte específicamente una distribución exponencial,

dado que el tiempo hasta el evento puede seguir diversas distribuciones, como Weibull, Gamma, Log-Normal, Log-Logística, entre otras (40). La transformación logarítmica se utiliza porque convierte la función de riesgo en un modelo aditivo, lo cual facilita el manejo estadístico y la incorporación de efectos de potenciales covariables que pueden modificar la función de riesgo. En esencia, con esta transformación logarítmica se asume que la relación entre las covariables y el logaritmo de la función de riesgo es lineal y aditiva, y se mantiene constante a lo largo del tiempo de seguimiento de un individuo.

Esta expresión describe, según Cox, el “riesgo instantáneo de un evento en un momento específico t , de acuerdo con las covariables X ” (39). En otras palabras, la función de riesgo en su forma logaritmizada nos permite evaluar la tasa de incidencia en un momento específico, atribuible a la exposición de factores potencialmente asociados con la variable dependiente. El vector $\exp(\beta_i)$ denominado cociente de razón de riesgo o Hazard Ratio (HR), indica cómo el cambio en una covariable afecta el riesgo de evento. Un valor de $\beta_i > 0$, o equivalentemente un $HR > 1$, sugiere que un incremento en la covariable i -ésima aumenta el riesgo de desarrollar el evento a estudiar, reduciendo así la duración esperada de supervivencia. En otras palabras, un $HR > 1$ indica que la covariable está asociada positivamente con la incidencia o desarrollo del evento, lo que representa un aumento en el riesgo cada vez que dicha covariable se incrementa en una unidad.

2.2.2. Determinación de censura no-informativa y riesgos competitivos en modelos regresión de Cox

Los modelos de regresión de Cox operan bajo supuestos que, de no cumplirse, pueden comprometer tanto la validez como la interpretación de los resultados. Un aspecto crucial es la evaluación del tipo de censura dentro del contexto del estudio donde se apliquen estos modelos. La censura ocurre cuando el evento de interés no se registra durante el periodo de estudio. Existen tres tipos: la censura derecha, donde el evento no ha ocurrido al finalizar el seguimiento del individuo, ya sea por la conclusión del estudio o por el abandono de éste por parte del individuo; la censura izquierda, que se da cuando el evento ocurrió antes del inicio del estudio; y la censura por intervalo, donde el evento sucede en un intervalo de tiempo durante el seguimiento del estudio. En estudios de tipo cohorte que evalúan la mortalidad como desenlace, la censura derecha es la más común, debido a la imposibilidad de seguir a todos los participantes a lo largo de toda su vida (41). Los modelos de Cox son ampliamente utilizados en estudios de su-

pervivencia o de tipo cohorte, ya que asumen censuras no informativas dentro de la conducción de un estudio, lo que significa que la ocurrencia de la censura es independiente de la probabilidad de experimentar el evento de interés durante el tiempo de seguimiento. Esta suposición es fundamental, ya que las censuras informativas (que ocurren debido a sesgos inherentes en la muestra del estudio, influyendo en el tiempo de seguimiento y en la salida del participante) podrían introducir sesgos en la estimación del riesgo atribuible a las covariables de exposición. Un ejemplo de censura informativa sería un estudio donde los sujetos que abandonan el estudio son aquellos en peor estado de salud, lo que podría llevar a una subestimación del riesgo de eventos.

En estudios epidemiológicos, es común que algunos participantes no experimenten el desenlace de interés durante el periodo de estudio, pero sufran desenlaces secundarios que interfieran con el desenlace principal, como en casos donde un sujeto fallezca por causas accidentales mientras se estudia una muerte por causa orgánica o enfermedad específica. En estos contextos, los desenlaces secundarios son considerados riesgos competitivos, que pueden influir considerablemente en la estimación del riesgo del evento principal, especialmente cuando se considera el efecto de las covariables de interés. Los riesgos competitivos pueden llevar a una forma de censura informativa si la presencia de estos riesgos también pudiera estar asociadas con las características de los participantes que también afectan el desenlace principal de interés. Por ejemplo, si en un estudio donde se evalúa la mortalidad por cáncer, los participantes con un peor estado de salud (que también tienen un mayor riesgo de fallecer por cáncer) son más propensos a morir por causas infecciosas (ya que los participantes con cáncer poseen un sistema inmune comprometido), entonces éstas últimas causas se podrían considerar riesgos competitivos que pueden introducir un sesgo que reflejaría una censura informativa (42).

En este sentido, los riesgos competitivos pueden alterar la relación entre las covariables de exposición y el desenlace de interés, haciendo que las estimaciones de un modelo de Cox pudieran estar sesgadas. En caso de existir riesgos competitivos, como el ejemplo expuesto previamente, es necesario realizar una modificación al modelo de Cox tradicional para manejar estos riesgos adecuadamente y garantizar interpretaciones precisas y válidas.

2.2.3. Análisis de supervivencia en presencia de riesgos competitivos

Existen múltiples ajustes al modelo de regresión de Cox que permiten integrar riesgos competitivos. En este estudio, se hipotetiza a priori que el análisis está enfocado en las muertes por

causas cardiovasculares como desenlace de interés asociado con una acumulación de adiposidad visceral, la cual, se está evaluando con subrogados clínicos. Además, se considera que los riesgos competitivos son las muertes por otras causas no cardiovasculares que pudieran preceder a las muerte por causas cardiovasculares (43,44).

Para poder abordar un ajuste al modelo de regresión de Cox ante la presencia de riesgos competitivos es necesario plantear dos tipos de funciones de riesgo que resultan de particular interés para la problemática del presente estudio: la función de riesgo de causa específica y la función de riesgo de subdistribución. La función de riesgo de causa específica representa la tasa instantánea de ocurrencia del k -ésimo evento en sujetos que actualmente no han experimentado ningún evento (es decir, en individuos que aún no han presentado ninguno de los distintos desenlaces de interés). Esto se puede expresar con la siguiente fórmula:

$$\lambda_k(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \left(\frac{\text{Prob}(t < T \leq t + \Delta t, D = k \mid T > t)}{\Delta t} \right)$$

donde $\lambda_k(t)$ es la tasa de riesgo en el tiempo t para el evento k , T es el tiempo hasta el evento, y D es evento o desenlace de interés.

En contraste, la función de riesgo de subdistribución, introducida por Fine y Gray (45), aborda cómo los eventos competitivos pueden afectar la probabilidad de experimentar el evento de interés. La fórmula de la función de riesgo de subdistribución se puede establecer como:

$$\lambda_k^{sd}(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \left(\frac{\text{Prob}(t < T \leq t + \Delta t, D = k \mid T > t \cup (T < t \cap K \neq k))}{\Delta t} \right)$$

Esta función denota el riesgo instantáneo de que ocurra un k -ésimo evento en individuos que aún no han experimentado un evento de tipo k al tiempo t , asumiendo una tasa instantánea λ . En contextos en los que los riesgos competitivos están presentes, se disponen de estas dos aproximaciones (el modelado del riesgo específico de causa específica y el modelado de la función de riesgo de subdistribución) para incorporarlos al modelo de regresión de Cox. Ambas aproximaciones tienen en cuenta los riesgos competitivos, pero lo hacen modelando el efecto de las covariables en diferentes funciones de riesgo. Lau y colaboradores sugieren que los modelos de riesgo por causa específica son más adecuados para estudiar factores etiológicos de una enfermedad relacionado con la incidencia de un desenlace, mientras que los modelos de la función de riesgo de subdistribución tienen utilidad para predecir el riesgo de un individuo en contextos

de modelajes clínicos, puntajes de riesgo o en la evaluación de la capacidad predictiva de una escala (46). En este contexto, si consideramos dos tipos de eventos: la muerte atribuible a causas cardiovasculares y la muerte por causas no cardiovasculares, la función de riesgo específica de muerte cardiovascular denotaría la tasa instantánea de muerte cardiovascular en sujetos que aún no han experimentado ningún evento (es decir, en individuos que todavía están vivos). Sin embargo, la función de riesgo de subdistribución adecuaría esta estimación para considerar el impacto de las muertes por causas no cardiovasculares, que pueden prevenir la observación de las muertes por causas cardiovasculares. Entonces, para fines de este trabajo, se considera al modelo propuesto por Fine and Gray como una mejor aproximación para incorporar el posible efecto de riesgos competitivos al modelo de regresión de Cox.

Mientras que el modelo de Cox está diseñado para estimar el riesgo instantáneo de un evento en ausencia de riesgos competitivos, el modelo de Fine y Gray ajusta este riesgo para reflejar la probabilidad de que el evento ocurra teniendo en cuenta la posibilidad de que ocurra un evento competitivo. Esto se logra a través de la modificación de la función de riesgo basal, donde el término $X\beta$ en el modelo de Cox tradicional se ajusta para reflejar el efecto conjunto de las covariables y los riesgos competitivos sobre la función de riesgo de subdistribución. Este ajuste proporciona una aproximación más detallada para el objetivo del presente trabajo, donde se hipotetiza que las muertes no cardiovasculares representan potenciales eventos competitivos que pudieran sesgar la estimación de los subrogados de adiposidad visceral.

2.2.4. Métodos de calibración en modelos de riesgos competitivos

En el contexto de modelos de riesgos competitivos, tanto la calibración como el desempeño del modelo de regresión son indicadores que se tienen que determinar la capacidad predictiva. Mientras que estos términos a menudo se utilizan de manera intercambiable, tienen connotaciones distintas y complementarias. A continuación, se da una descripción de los conceptos de calibración y desempeño en el contexto de modelos de regresión.

- La calibración se refiere a qué tan cercanas son las predicciones del modelo a los eventos observados. Esto implica que para un conjunto de individuos asignados con una probabilidad predicha p de un evento, la proporción de esos individuos en los que el evento realmente ocurre debería ser aproximadamente p . Por lo tanto, un modelo bien calibrado demostrará que las probabilidades predichas se alinean estrechamente con las probabilida-

des observadas. En el contexto de este estudio, utilizando un modelo de regresión de Fine y Gray, una buena calibración implicaría que las probabilidades predichas a un tiempo t correspondan con los desenlaces incidentes (probabilidad observada) durante el período de seguimiento.

- El desempeño de un modelo se refiere a su capacidad general para clasificar adecuadamente un desenlace de interés, sobre aquellos que no lo experimenten. Esto incluye aspectos como la sensibilidad, especificidad y otras métricas relevantes, como el área bajo la curva ROC (AUC). En el contexto de este estudio, un modelo de regresión de Fine y Gray podría tener un buen desempeño si identifica correctamente a los individuos que experimentarán un evento y a aquellos que no. Sin embargo, podría no estar bien calibrado si las probabilidades predichas no se corresponden con las observadas durante el seguimiento del estudio.

2.2.5. Gráfica de calibración en Modelos de Fine y Gray

En este trabajo, se utilizaron gráficas de calibración para comparar la probabilidad predicha con la observada a lo largo del tiempo de seguimiento. Estas gráficas se construyen en estudios de cohorte trazando las probabilidades pronosticadas en el eje horizontal contra las probabilidades observadas del desenlace de interés en el eje vertical, evaluadas en diferentes intervalos de tiempo de seguimiento. Idealmente, si un modelo de regresión está perfectamente calibrado, los puntos en la gráfica se alinearán sobre una línea diagonal de 45 grados. Esta alineación indica que las probabilidades pronosticadas y las observadas tienden a la igualdad. La desviación de las probabilidades trazadas sobre la línea diagonal es indicativa del grado de falla de calibración de un modelo: una línea por debajo de la diagonal sugiere una subestimación de las probabilidades de eventos, mientras que una línea por encima indica una sobreestimación (47). Para el presente trabajo, se utilizó la función de R *calPlot* del paquete *pec* (Versión 1.8.9) para realizar gráficas de calibración para modelos de regresión de Fine y Gray (48).

2.2.6. Curva ROC (Receiver Operating Characteristic) y Área bajo la curva ROC (AUC) en Modelos de Fine y Gray

Para evaluar el desempeño general de los modelos de regresión de Fine y Gray, se puede emplear curvas del operador receptor (ROC) y extraer el área bajo la curva del operador receptor (AUROC) (49). Para graficar las curvas ROC, es necesario hacer uso de métricas de clasificación como la sensibilidad y la especificidad, las cuales pueden definirse de la siguiente

manera:

- Sensibilidad: La sensibilidad, dentro del contexto de una métrica de clasificación de un modelo de regresión, se refiere a la proporción de casos correctamente clasificados como tales. Es decir, la sensibilidad se refiere a la capacidad de un modelo para detectar a las personas que sí tienen el desenlace de interés (en este caso, fallecer por causas cardiovasculares). Se obtiene dividiendo el número de verdaderos positivos entre la suma de verdaderos positivos y falsos negativos.
- Especificidad: La especificidad, dentro del contexto de una métrica de clasificación de un modelo de regresión, se refiere a la proporción de no casos correctamente clasificados como tales. En otras palabras, la especificidad se refiere a la capacidad de un modelo para detectar a las personas que no tienen el desenlace de interés (en este caso, haber sobrevivido hasta el seguimiento o fallecer por causas no relacionadas con muertes cardiovasculares). Se obtiene dividiendo el número de verdaderos negativos entre la suma de verdaderos negativos y falsos positivos.

La curva ROC es una representación gráfica que traza la tasa de verdaderos positivos (TVP) o la sensibilidad en el eje vertical contra la tasa de falsos positivos (TFP) o $1 - \text{especificidad}$, en el eje horizontal para diversos umbrales de decisión. Entonces, la curva ROC nos da una métrica que permite evaluar la capacidad discriminativa de un modelo, y por consecuencia, evaluar su desempeño general.

Para realizar la curva ROC, es necesario considerar una variable aleatoria continua X , que representa la probabilidad predicha de clasificación del modelo para el desenlace de interés. Dado un parámetro de umbral T , la instancia se clasifica como positiva si $X > T$, y como negativa si $X \leq T$. Se asume que el valor de X sigue una densidad de probabilidad $f_1(x)$ si la instancia realmente pertenece a la clase positiva, y una densidad $f_0(x)$ si no. Por lo tanto, la tasa verdadera positiva (TVP) está dada por:

$$\text{TVP}(T) = \int_T^{\infty} f_1(x) dx$$

De manera similar, la tasa de falsos positivos (TFP) está dada por:

$$\text{TFP}(T) = \int_T^{\infty} f_0(x) dx$$

La curva ROC traza entonces $\text{TVP}(T)$ frente a $\text{TFP}(T)$ con T como el parámetro variable. Un modelo que permita clasificar de manera perfecta el desenlace de interés tendrá una curva que se aproxime a una línea vertical con $\text{TVP}(T) = 1$ y $\text{TFP}(T) = 0$. En general, la curva ROC permite visualizar cómo varían la sensibilidad y la especificidad del modelo a medida que se ajusta el umbral de decisión T , proporcionando una herramienta para evaluar la capacidad discriminativa del modelo.

La AUROC resulta de estimar la integral de la curva ROC, y esta resume la capacidad de discriminación del modelo, proporcionando un indicador único de la eficacia general del modelo para distinguir entre los sujetos que experimentarán el desenlace de interés y aquellos que no. Si dejamos que $v = f_0^{-1}(d)$, por la definición de la curva ROC tenemos que su área bajo la curva es:

$$\int_0^1 f_1(f_0^{-1}(v)) dv$$

Un valor de AUROC mayor a 0.5 indica un desempeño predictiva superior al azar, mientras que un AUROC de 1.0 representa una discriminación perfecta entre todos los verdaderos positivos y verdaderos negativos evaluados por el modelo. Sin embargo, debe interpretarse con cautela, ya que un alto AUROC no garantiza precisión en las probabilidades individuales estimadas por el modelo, pero sí refleja su capacidad general para clasificar los casos de acuerdo con el riesgo relativo. Para ello, es necesario complementar el AUROC con métricas de calibración, de tal forma que ambas deben ser óptimas para la buena interpretación de los resultados de un modelo. Para obtener el AUROC de los modelos de regresión de Fine y Gray, se utilizó la función de R Score y para generar curvas ROC se utilizó la función *plotRoc*, ambas funciones del paquete estadístico *riskRegression* (Version 3.5) (50). Para estimar el intervalo de confianza al 95 %, se calculó mediante un muestreo con remplazo tipo bootstrap con 1,000 repeticiones.

2.2.7. Estimación del desempeño de los subrogados de adiposidad visceral durante el tiempo de seguimiento

El desempeño general de un modelo puede variar a lo largo del tiempo de seguimiento de una cohorte, lo que hace necesario evaluar su desempeño en diferentes puntos temporales para obtener una visión integral de su capacidad predictiva. Para esto, se pueden graficar las AUROC en varios momentos durante el seguimiento de una cohorte. Evaluar el AUROC en múltiples tiempos podría mostrar momentos en los que el modelo pierde o gana precisión. Por ejemplo, un modelo que predice la mortalidad cardiovascular podría mostrar un alto desempeño

en los primeros años y luego disminuir su precisión a medida que los pacientes envejecen y otros factores de riesgo se vuelven dominantes. Al graficar el AUROC en diferentes momentos del tiempo, esta tendría que mostrar una tendencia a ser horizontal en todo el tiempo de seguimiento. Esta técnica no solo refuerza el desempeño del modelo a lo largo del tiempo, sino que también ayuda a identificar períodos en los que el modelo pudiera no ser efectiva, y viceversa. Para obtener las métricas de AUROC, se utilizó la función de R *Score* del paquete estadístico *riskRegression* con un tiempo de seguimiento especificado de 1 a 20 años.

2.2.8. Evaluación de puntos de corte específicos

En el contexto del análisis de supervivencia en estudios de cohorte, resulta de gran interés determinar puntos de corte para categorizar a participantes en diferentes grupos de riesgo. Para identificar el punto de corte óptimos de los subrogados de adiposidad visceral, empleamos el método de maximización del estadístico log-rank. El método log-rank es particularmente útil porque su hipótesis nula establece que no existen diferencias en las tasas de supervivencia entre los grupos a lo largo del tiempo, es decir la hipótesis nula H_0 se expresaría como:

$$H_0 : S_1(t) = S_2(t)$$

para todos los tiempos t , donde S_1 y S_2 son las funciones de supervivencia de los dos grupos comparados. Al maximizar la estadística log-rank, se busca un punto de corte que no solo separe los grupos en términos de incidencia del evento de interés, sino que también refleje una diferencia en la supervivencia, de tal forma que pueda rechazarse la hipótesis nula. Este método asume que mientras diferentes puntos de corte pueden establecerse inicialmente con probabilidades de supervivencia homogéneas dentro de cada grupo, las probabilidades comienzan a divergir a medida que se exploran puntos de corte consecutivos. En otras palabras, al maximizar la estadística log-rank se alcanza la máxima distribución de los tiempos de supervivencia entre los grupos definidos a partir del punto de corte seleccionado. Así mismo, el estadístico log-rank puede también interpretarse en términos cuantitativos como una métrica que permite determinar una buena capacidad para predecir un desenlace. Para llevar a cabo este análisis, utilizamos la función *pmaxstat* del paquete estadístico *maxstat* (Versión 0.7-25) (51).

Capítulo 3

Resultados

1. Muestra de estudio

1.1. Proceso de selección de participantes integrantes de la muestra de estudio

La muestra inicial de participantes de la Cohorte Prospectiva de la Ciudad de México se compuso de 159,517 participantes adultos reclutados en el periodo de tiempo determinado. En la (**Figura 5**), se muestra el proceso de selección de la muestra analizada. De la muestra de reclutamiento basal, se excluyeron los datos de 41,778 participantes por contar con diagnóstico previo de diabetes, ECV, con edades ≥ 80 años o con desnutrición u obesidad mórbida. Tras esta primera depuración, se tuvo una inclusión de 117,739 participantes. Posteriormente, se eliminaron 94,705 pacientes sin estimaciones bioquímicas completas para realizar la evaluación de índices antropométricos, con estimaciones de subrogados de adiposidad visceral con $+/- 3$ desviaciones estándares a la media o con seguimiento incompleto. La muestra final para realizar los análisis propuestos en el presente estudio fue de 29,034, de los cuales 25,728 (88.6 %) se reportaron vivos a la evaluación del seguimiento, 1,039 (3.57 %) fallecieron por causas cardiovasculares (desenlace de interés) y 2,267 (7.8 %) fallecieron por otras causas no cardiovasculares (eventos competitivos).

1.2. Características descriptivas de la muestra de estudio

En la (**Tabla 3**), se resumen las características de la muestra de estudio. La mediana de edad fue de 47 años (RIQ: 40-57) con una predominancia de mujeres (63.5 %, n=18,441) y con una mayoría de participantes residentes en la alcaldía de Coyoacán (90 %, n=26,136). En

cuanto a las características sociodemográficas, la mayoría de la muestra contaba con educación elemental o básica (46 %, n=13,253), trabajaba como asalariados (65 %, n=18,874), percibía una mediana de ingreso mensuales en pesos de 1,000 (RIQ: 0-2354) y la gran mayoría reportó desconocer su estado de seguridad social (94 %, n=27,219) al momento de la encuesta. En relación con el estilo de vida, se encontró una alta prevalencia de tabaquismo activo o previo (53 %, n=15,353), con un alto consumo de alcohol >2 veces por semana (45 %, n=13,195) y con una alta prevalencia de inactividad física (76 %, n=22,120). En relación con las medidas antropométricas se estimó una mediana de IMC de 27.9 (RIQ: 25.3-30.9) kg/m², con una relación cintura-estatura de 0.58 (RIQ: 0.54-0.63), una circunferencia de cadera de 102 (RIQ: 97-108) centímetros, presión arterial sistólica de 125 (RIQ: 117-135) y diastólica de 83 (RIQ: 77-90) mmHg. Finalmente, en relación con las mediciones bioquímicas se encontró una mediana de glucosa de 55 (RIQ: 44-65) mg/dl, de triglicéridos de 128 (RIQ: 104-156) mg/dl, de colesterol HDL de 40 (RIQ: 35-45) mg/dl y colesterol LDL de 50 (RIQ: 40-60) mg/dl.

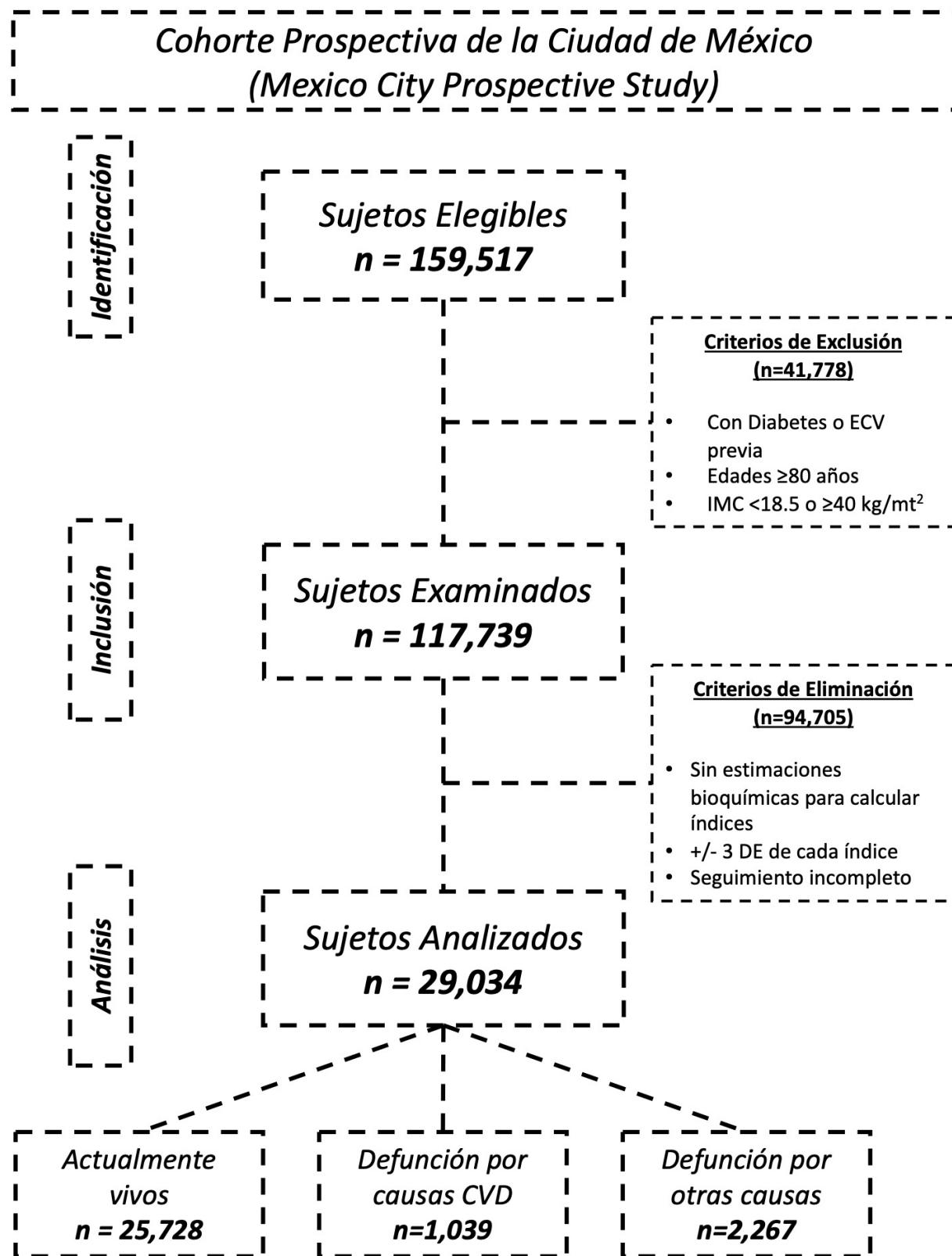


Figura 5: Diagrama STROBE que muestra el proceso de selección de muestra analizada para el presente estudio usando información de la Cohorte Prospectiva de la Ciudad de México.

Tabla 3: Distribución de características por edad y género en la muestra estudiada.

Característica	Muestra Total (N=29,034)	Hombres (n=10,593)			Mujeres (n=18,441)		
		<45 Años (N=4314)	45-65 Años (N=4760)	>65 Años (N=1519)	<45 Años (N=7737)	45-65 Años (N=8385)	>65 Años (N=2319)
Edad en Años, (mediana, RIQ)	47 (40, 57)	39 (37, 41)	53 (48, 58)	70 (67, 74)	39 (37, 42)	52 (48, 57)	70 (67, 74)
Municipio Iztapalapa, (%)	2,898 (10.0 %)	368 (8.5 %)	409 (8.6 %)	162 (11 %)	829 (11 %)	847 (10 %)	283 (12 %)
Municipio Coyoacán, (%)	26,136 (90 %)	3,946 (91 %)	4,351 (91 %)	1,357 (89 %)	6,908 (89 %)	7,538 (90 %)	2,036 (88 %)
Educación analfabeta o sin educación reportada, (%)	3,481 (12 %)	88 (2.1 %)	420 (8.9 %)	441 (29 %)	317 (4.1 %)	1,320 (16 %)	895 (39 %)
Eduación primaria, (%)	13,253 (46 %)	1,085 (26 %)	2,349 (50 %)	794 (53 %)	3,039 (40 %)	4,818 (58 %)	1,168 (51 %)
Continúa en la siguiente página							

Tabla 3 – continuación de la página anterior

Característica	Muestra Total (N=29,034)	Hombres (n=10,593)			Mujeres (n=18,441)		
		<45 Años (N=4314)	45-65 Años (N=4760)	>65 Años (N=1519)	<45 Años (N=7737)	45-65 Años (N=8385)	>65 Años (N=2319)
Eduacación secundaria o bachillerato, (%)	7,339 (25 %)	1,559 (37 %)	1,047 (22 %)	163 (11 %)	2,851 (37 %)	1,533 (18 %)	186 (8.0 %)
Eduacación universitaria o posgrado, (%)	4,735 (16 %)	1,516 (36 %)	889 (19 %)	113 (7.5 %)	1,472 (19 %)	682 (8.2 %)	63 (2.7 %)
Ingreso en pesos por mes, (mediana, RIQ)	1,000 (0, 2,354)	2,500 (1,500, 4,000)	2,000 (1,200, 3,500)	1,200 (500, 2,000)	0 (0, 1,600)	0 (0, 1,120)	0 (0, 600)
Empleadores privados y profesionales, (%)	3,998 (14 %)	1,242 (29 %)	1,007 (21 %)	119 (7.8 %)	1,022 (13 %)	576 (6.9 %)	32 (1.4 %)
Trabajadores asalariados, (%)	18,874 (65 %)	2,004 (47 %)	2,151 (45 %)	417 (27 %)	5,541 (72 %)	6,771 (81 %)	1,990 (86 %)

Continúa en la siguiente página

Tabla 3 – continuación de la página anterior

Característica	Muestra Total (N=29,034)	Hombres (n=10,593)			Mujeres (n=18,441)		
		<45 Años (N=4314)	45-65 Años (N=4760)	>65 Años (N=1519)	<45 Años (N=7737)	45-65 Años (N=8385)	>65 Años (N=2319)
Trabajadores del sector público, (%)	3,738 (13 %)	925 (21 %)	922 (19 %)	111 (7.3 %)	1,089 (14 %)	661 (7.9 %)	30 (1.3 %)
Jubilados o desempleados, (%)	2,390 (8.2 %)	137 (3.2 %)	677 (14 %)	871 (57 %)	72 (0.9 %)	368 (4.4 %)	265 (11 %)
Atención en sector público, (%)	1,350 (4.6 %)	178 (4.1 %)	186 (3.9 %)	73 (4.8 %)	393 (5.1 %)	404 (4.8 %)	116 (5.0 %)
Atención en sector privado, (%)	407 (1.4 %)	70 (1.6 %)	75 (1.6 %)	11 (0.7 %)	127 (1.6 %)	86 (1.0 %)	38 (1.6 %)
Atención en sector no especificado, (%)	58 (0.2 %)	11 (0.3 %)	8 (0.2 %)	2 (0.1 %)	15 (0.2 %)	20 (0.2 %)	2 (<0.1 %)
Atención en sector desconocido, (%)	27,219 (94 %)	4,055 (94 %)	4,491 (94 %)	1,433 (94 %)	7,202 (93 %)	7,875 (94 %)	2,163 (93 %)

Continúa en la siguiente página

Tabla 3 – continuación de la página anterior

Característica	Muestra Total (N=29,034)	Hombres (n=10,593)			Mujeres (n=18,441)		
		<45 Años (N=4314)	45-65 Años (N=4760)	>65 Años (N=1519)	<45 Años (N=7737)	45-65 Años (N=8385)	>65 Años (N=2319)
Tabaquismo activo o previo, (%)	15,353 (53 %)	3,412 (79 %)	3,836 (81 %)	1,220 (80 %)	3,431 (44 %)	2,850 (34 %)	604 (26 %)
Nunca consume alcohol, (%)	4,679 (16 %)	204 (4.7 %)	157 (3.3 %)	78 (5.1 %)	1,643 (21 %)	1,890 (23 %)	707 (31 %)
Consumo esporádico de alcohol, (%)	1,639 (5.6 %)	375 (8.7 %)	398 (8.4 %)	105 (6.9 %)	346 (4.5 %)	339 (4.0 %)	76 (3.3 %)
Consumo ≥3 veces al mes de alcohol, (%)	7,483 (26 %)	1,729 (40 %)	1,964 (41 %)	644 (42 %)	1,241 (16 %)	1,463 (17 %)	442 (19 %)
Consumo ≥2 veces por semana de alcohol, (%)	13,195 (45 %)	1,358 (31 %)	1,587 (33 %)	500 (33 %)	4,247 (55 %)	4,475 (53 %)	1,028 (44 %)
Continúa en la siguiente página							

Tabla 3 – continuación de la página anterior

Característica	Muestra Total (N=29,034)	Hombres (n=10,593)			Mujeres (n=18,441)		
		<45 Años (N=4314)	45-65 Años (N=4760)	>65 Años (N=1519)	<45 Años (N=7737)	45-65 Años (N=8385)	>65 Años (N=2319)
Consumo ≥3 veces a la semana de alcohol, (%)	2,026 (7.0 %)	647 (15 %)	651 (14 %)	190 (13 %)	259 (3.3 %)	215 (2.6 %)	64 (2.8 %)
Ningún tipo de actividad física, (%)	22,120 (76 %)	2,730 (63 %)	3,360 (71 %)	1,123 (74 %)	6,329 (82 %)	6,758 (81 %)	1,820 (78 %)
≥2 veces por semana de actividad física, (%)	2,509 (8.6 %)	909 (21 %)	570 (12 %)	85 (5.6 %)	383 (5.0 %)	409 (4.9 %)	153 (6.6 %)
≥3 veces a la semana, (%)	4,398 (15 %)	675 (16 %)	829 (17 %)	309 (20 %)	1,023 (13 %)	1,216 (15 %)	346 (15 %)
Continúa en la siguiente página							

Tabla 3 – continuación de la página anterior

Característica	Muestra	Hombres (n=10,593)			Mujeres (n=18,441)		
	Total						
	(N=29,034)	<45 Años (N=4314)	45-65 Años (N=4760)	>65 Años (N=1519)	<45 Años (N=7737)	45-65 Años (N=8385)	>65 Años (N=2319)
Índice de Masa Corporal en kg/m ² , (mediana, RIQ)	27.9 (25.3, 30.9)	27.0 (24.8, 29.6)	27.4 (25.2, 30.0)	26.7 (24.4, 29.1)	27.8 (25.2, 30.9)	29.0 (26.3, 32.1)	28.2 (25.5, 31.6)
Relación cintura-altura, (mediana, RIQ)	0.58 (0.54, 0.63)	0.56 (0.52, 0.59)	0.58 (0.55, 0.62)	0.59 (0.56, 0.63)	0.57 (0.53, 0.62)	0.61 (0.56, 0.66)	0.64 (0.59, 0.69)
Circunferencia de la cadera en cm, (mediana, RIQ)	102 (97, 108)	100 (96, 104)	100 (96, 104)	99 (95, 104)	102 (97, 108)	105 (99, 111)	104 (98, 112)
PAS en mmHg, (mediana, RIQ)	125 (117, 135)	123 (117, 130)	128 (120, 137)	135 (126, 146)	120 (111, 127)	127 (119, 137)	137 (127, 149)

Tabla 3 – continuación de la página anterior

Característica	Muestra Total (N=29,034)	Hombres (n=10,593)			Mujeres (n=18,441)		
		<45 Años (N=4314)	45-65 Años (N=4760)	>65 Años (N=1519)	<45 Años (N=7737)	45-65 Años (N=8385)	>65 Años (N=2319)
TAD en mmHg, (mediana, RIQ)	83 (77, 90)	83 (78, 89)	85 (80, 91)	85 (80, 91)	80 (73, 85)	83 (79, 90)	86 (80, 92)
HbA1c en %, (mediana, RIQ)	5.35 (5.08, 5.54)	5.26 (4.99, 5.45)	5.35 (5.17, 5.63)	5.45 (5.17, 5.63)	5.17 (4.99, 5.35)	5.35 (5.17, 5.63)	5.54 (5.26, 5.72)
Glucosa en mg/dl, (mediana, RIQ)	55 (45, 65)	51 (41, 61)	55 (46, 67)	58 (49, 71)	52 (43, 61)	56 (47, 67)	61 (50, 73)
Triglicéridos en mg/dl, (mediana, RIQ)	128 (104, 156)	134 (110, 164)	138 (112, 166)	125 (102, 151)	117 (95, 143)	130 (107, 157)	127 (105, 154)
C-HDL en mg/dl, (mediana, RIQ)	40 (35, 45)	37 (33, 41)	37 (33, 41)	37 (33, 42)	41 (37, 46)	42 (37, 47)	43 (37, 48)
Continúa en la siguiente página							

Tabla 3 – continuación de la página anterior

Característica	Muestra Total (N=29,034)	Hombres (n=10,593)			Mujeres (n=18,441)		
		<45 Años (N=4314)	45-65 Años (N=4760)	>65 Años (N=1519)	<45 Años (N=7737)	45-65 Años (N=8385)	>65 Años (N=2319)
C-LDL en mg/dl, (mediana, RIQ)	50 (40, 60)	50 (39, 60)	50 (39, 60)	48 (39, 58)	48 (39, 57)	52 (41, 62)	52 (41, 62)

1.3. Estimación de subrogados clínicos de adiposidad visceral

Dentro de la búsqueda bibliográfica que se realizó para el presente estudio, se identificaron 6 subrogados clínicos para estimar la adiposidad visceral que pudieron ser factibles aplicar a la muestra de estudio. En la (**Figura 6**) se presentan las gráficas de densidad de estos estimadores, incluyendo las medidas de tendencia central —media y mediana— junto con sus respectivas medidas de dispersión: desviación estándar y rango intercuartil. Es importante destacar que las unidades utilizadas en estos subrogados no ofrecen una interpretación práctica directa, ya que sus unidades se interpretan de manera proporcional, cuantitativa y positiva al nivel de adiposidad visceral estimado dentro de los participantes de la muestra de estudio. Respecto a la simetría de los estimadores, todos excepto el METS-VF muestran una ligera asimetría positiva. El indicador EVA, por su parte, se caracteriza por tener una distribución simétrica.

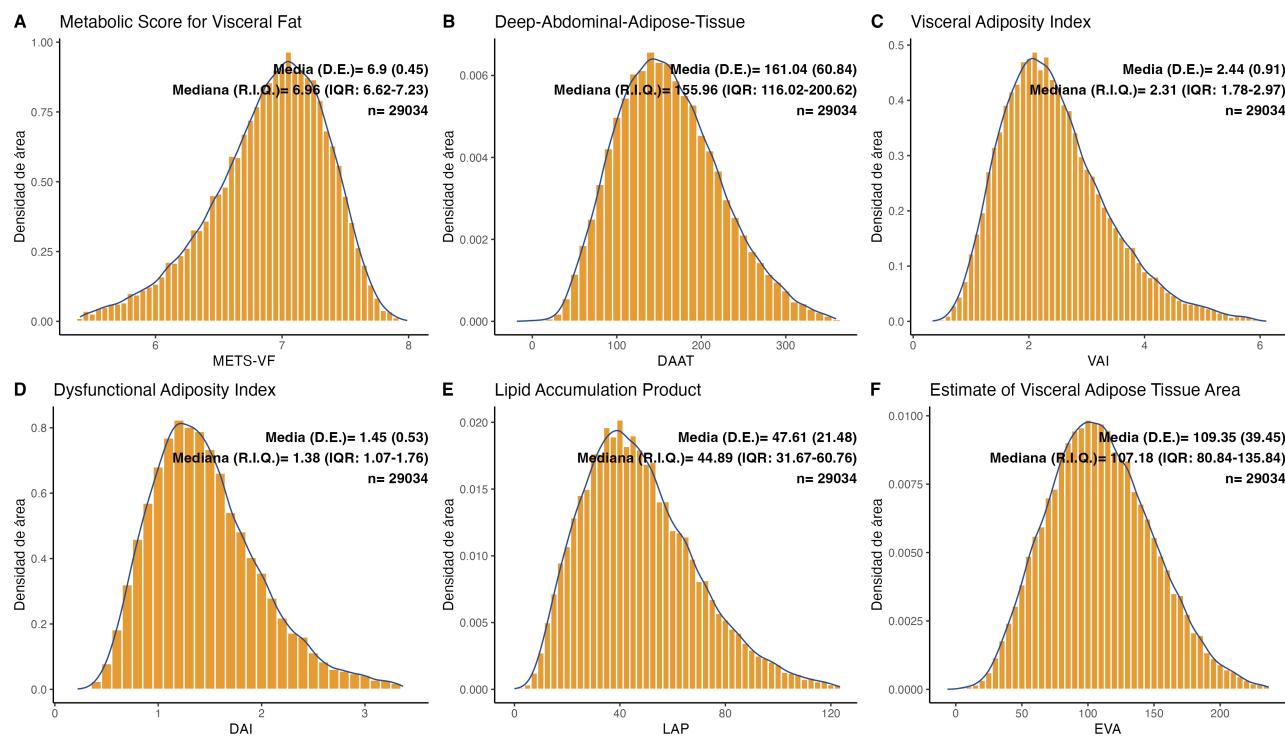


Figura 6: Diagrama de paneles que muestran las gráficas de densidades de distribución de los seis indicadores de adiposidad visceral estimados en la muestra incluida de la Cohorte de la Ciudad de México. Abreviaciones: D.E., Desviación Estandar; R.I.Q., Rango Intercuartilar.

1.4. Evaluación de causas de muerte cardiovascular

De las 1,039 defunciones que se registraron por causas cardiovasculares en la muestra de estudio, 747 (71.8 %) correspondieron a defunciones por afecciones cardíacas, 215 (20.7 %) por enfermedad cerebrovascular y 74 (7.12 %) por otras causas cardiovasculares. Del total de de-

funciones por afecciones cardíacas, la más frecuente fue por causas isquémicas (81.3 %, n=607) seguida de defunciones cardíacas no especificadas (18.8 %, n=140). Asimismo, del total de defunciones por enfermedad cerebrovascular, la más frecuente fue tipo hemorrágico (45.1 %, n=97), seguida por otro tipo de EVC (31.6 %, n=68), tipo isquémico (14.4 %, n=31) y un 6.5 % (n=19) desconocido. Finalmente, de las defunciones por otras causas cardiovasculares, 48.6 % (n=36) fueron no especificadas, 29.7 % (n=22) por tromboembolismo y 25.6 % (n=19) por enfermedad arterial periférica (**Figura 7**).

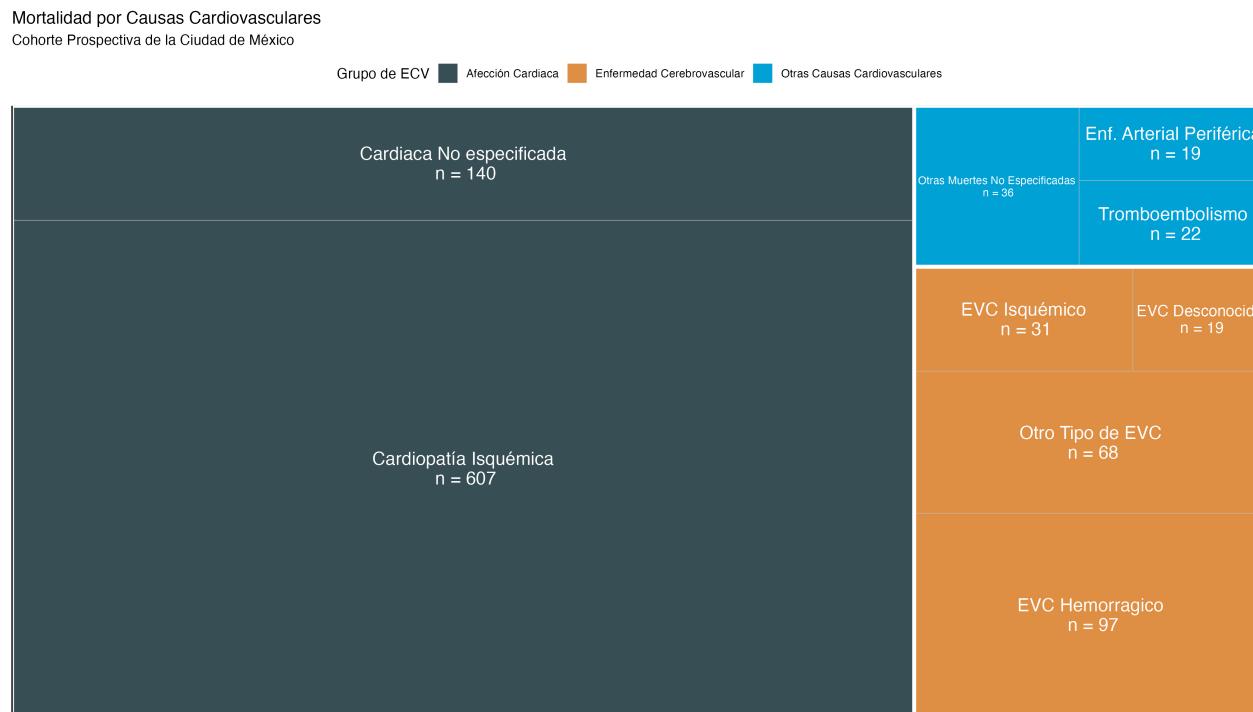


Figura 7: Gráfico de área representativo de las causas específicas de mortalidad por ECV en la cohorte prospectiva de la Ciudad de México.

2. Estimación de riesgo de mortalidad cardiovascular asociado al uso de subrogados de la acumulación tejido adiposo visceral

2.1. Resultados del modelaje de riesgos competitivos

Utilizando modelos de regresión de Fine-and-Gray, se obtuvieron diversos estimadores de asociación de riesgo para la mortalidad por causas cardiovasculares. Las estimaciones de HR, resumidas en la (**Tabla 4**), se presentan sin considerar el efecto añadido de otras covariables, junto con sus respectivos intervalos de confianza al 95 % y p-valores. Para garantizar una

comparación homogénea, las distribuciones de los estimadores de tejido adiposo visceral se estandarizaron a una distribución normal, con media cero y desviación estándar de uno. Los estimadores METS-VF y EVA destacaron por presentar las tasas de HR más elevadas asociadas con la mortalidad por cualquier causa cardiovascular. Se observó que, por cada incremento de una desviación estándar de los subrogados METS-VF y EVA, el riesgo de fallecer por cualquier causa cardiovascular aumenta en 2.59 y 2.09 veces, respectivamente, en comparación con un participante sin ese incremento, cuando no se considera el efecto de ninguna covariable. Además, los intervalos de confianza al 95 % indican que la asociación fue superior a la unidad (METS-VF: IC 95 %: 2.37-2.82; EVA: IC 95 %: 1.98-2.2), sugiriendo que, si el estudio se replicara hipotéticamente 100 veces, en el 95 % de los casos se mantendría la asociación con este desenlace. A excepción de los estimadores VAI ($HR : 1.03, IC95\% : 0.97 - 1.10, p = 0.4$) y DAI ($HR : 1.05, IC95\% : 0.986 - 1.11, p = 0.14$), los estimadores DAAT ($HR : 1.47, IC95\% : 1.39 - 1.54, p < 0.001$) y LAP ($HR : 1.20, IC95\% : 1.14 - 1.26, p < 0.001$) también mostraron una asociación estadísticamente significativa con el riesgo de fallecer por cualquier causa cardiovascular.

Al estratificar por causas específicas, los estimadores METS-VF y EVA mostraron los HR más altos asociados a un mayor riesgo de defunciones relacionadas con afecciones cardíacas y enfermedades cerebrovasculares. Según los modelos, un incremento de una desviación estándar en METS-VF (HR para muertes cardíacas: 2.56, $IC95\% : 2.31 - 2.84, p < 0.001$; HR para enfermedades cerebrovasculares: 2.74, $IC95\% : 1.96 - 2.22, p < 0.001$) y en EVA (HR para muertes cardíacas: 2.09, $IC95\% : 1.96 - 2.22, p < 0.001$; HR para enfermedades cerebrovasculares: 2.05, $IC95\% : 1.83 - 2.30, p < 0.001$) implica un incremento en el riesgo estimado de 2.56 y 2.09 para muertes cardíacas, y de 2.74 y 2.05 para muertes por enfermedades cerebrovasculares, respectivamente, en comparación con un participante sin ese incremento, cuando no se considera el efecto de ninguna covariable. Asimismo, tanto el estimador DAAT (HR para muertes cardíacas: 1.48, $IC95\% : 1.39 - 1.57, p < 0.001$; HR para enfermedades cerebrovasculares: 1.39, $IC95\% : 1.25 - 1.56, p < 0.001$) como el LAP (HR para muertes cardíacas: 1.18, $IC95\% : 1.11 - 1.25, p < 0.001$; HR para enfermedades cerebrovasculares: 1.31, $IC95\% : 1.17 - 1.47, p < 0.001$) también mostraron asociaciones significativas con estos desenlaces. Los estimadores VAI y DAI, sin embargo, no presentaron asociaciones significativas con las muertes cardíacas ni cerebrovasculares.

Finalmente, para las defunciones por otras causas cardiovasculares, un incremento en una

desviación estándar de los estimadores METS-VF ($HR : 2.08, IC95\% : 1.55 - 2.8, p < 0.001$), EVA ($HR : 1.90, IC95\% : 1.56 - 2.32, p < 0.001$) y DAAT ($HR : 1.48, IC95\% : 1.21 - 1.81, p < 0.001$) confirió un riesgo de 2.08, 1.90 y 1.48 veces mayor, respectivamente, de presentar muertes por estas causas en comparación con participantes sin ese incremento, cuando no se considera el efecto de ninguna covariable.

Tabla 4: Estimación de riesgo de mortalidad por ECV asociado a la estimación de subrogados de adiposidad visceral dentro del estudio prospectivo de la Ciudad de México. Abreviaciones: HR, Hazard Ratio; IC 95 %, Intervalo de confianza al 95 %.

Desenlace	Estimadores de Adiposidad Visceral	HR	IC 95 %	P-Value
Cualquier causa cardiovascular	METSVF	2.59	2.37, 2.82	<0.001
	DAAT	1.47	1.39, 1.54	<0.001
	VAI	1.03	0.97, 1.10	0.4
	LAP	1.20	1.14, 1.26	<0.001
	DAI	1.05	0.986, 1.11	0.14
	EVA	2.09	1.98, 2.2	<0.001
Afecciones Cardiacas	METSVF	2.56	2.31, 2.84	<0.001
	DAAT	1.48	1.39, 1.57	<0.001
	VAI	0.993	0.925, 1.07	0.850
	LAP	1.18	1.11, 1.25	<0.001
	DAI	1.01	0.943, 1.09	0.740
	EVA	2.09	1.96, 2.22	<0.001
Enfermedades Cerebrovasculares	METSVF	2.74	2.27, 3.32	<0.001
	DAAT	1.39	1.25, 1.56	<0.001
	VAI	1.13	0.995, 1.28	0.059
	LAP	1.31	1.17, 1.47	<0.001
	DAI	1.13	0.995, 1.28	0.075
	EVA	2.05	1.83, 2.30	<0.001
Otras Causas Cardiovasculares	METSVF	2.08	1.55, 2.8	<0.001
	DAAT	1.48	1.21, 1.81	0.0001
	VAI	1.08	0.88, 1.32	0.42
	LAP	1.07	0.87, 1.31	0.54
	DAI	1.16	0.959, 1.41	0.13
	EVA	1.90	1.56, 2.32	<0.001

3. Métricas de calibración y desempeño para la estimación de riesgo de mortalidad cardiovascular

3.1. Métricas de calibración

En la (**Figura 8**) se muestran las curvas de calibración para los distintos subrogados de adiposidad visceral en la predicción de los desenlaces de interés. Se puede apreciar que los subrogados METS-VF y EVA se destacaron por una mejor calibración en la predicción de la mortalidad por cualquier causa cardiovascular y, específicamente, por afecciones cardíacas. Esta afirmación se basa en que las líneas trazadas para ambos indicadores tienden a estar próximas a la línea diagonal, lo cual indica que las probabilidades predichas del modelo son similares a las probabilidades observadas. Sin embargo, cabe destacar que la línea trazada para METS-VF tiende a estar por encima de la diagonal a partir de un 10 % de eventos predichos, lo que podría sobreestimar el riesgo para cualquier muerte cardiovascular y por afecciones cardíacas; mientras que, en el mismo punto, el subrogado EVA tiende a situarse por debajo, sugiriendo que este subrogado podría infraestimar el riesgo después de este umbral del 10 %. Por el contrario, los subrogados DAAT y LAP muestran una calibración inferior para estas causas de mortalidad. Para estos indicadores, se aprecia que la línea trazada se desvía de la diagonal, indicando una calibración deficiente que se manifiesta en una subestimación sistemática de las probabilidades de los desenlaces de interés.

En cuanto a las enfermedades cerebrovasculares, la calibración de todos los estimadores es deficiente, ya que las líneas trazadas se sitúan lejos de la diagonal, reflejando discrepancias considerables entre las probabilidades pronosticadas y las observadas, lo que sugiere deficiencias de los indicadores para este desenlace. Sin embargo, cabe destacar que este resultado puede también deberse a un número reducido de muestras observadas de muertes por enfermedad cerebrovascular. Finalmente, dado el insuficiente número de eventos de mortalidad por otras causas cardiovasculares, las métricas de calibración correspondientes no se incluyen en la presentación de resultados.

3.2. Metricas de desempeño general

En la (**Figura 9**), se visualiza los resultados de la AUROC de los diferentes estimadores de tejido adiposo visceral para la predicción de mortalidad por causas cardiovasculares. Co-

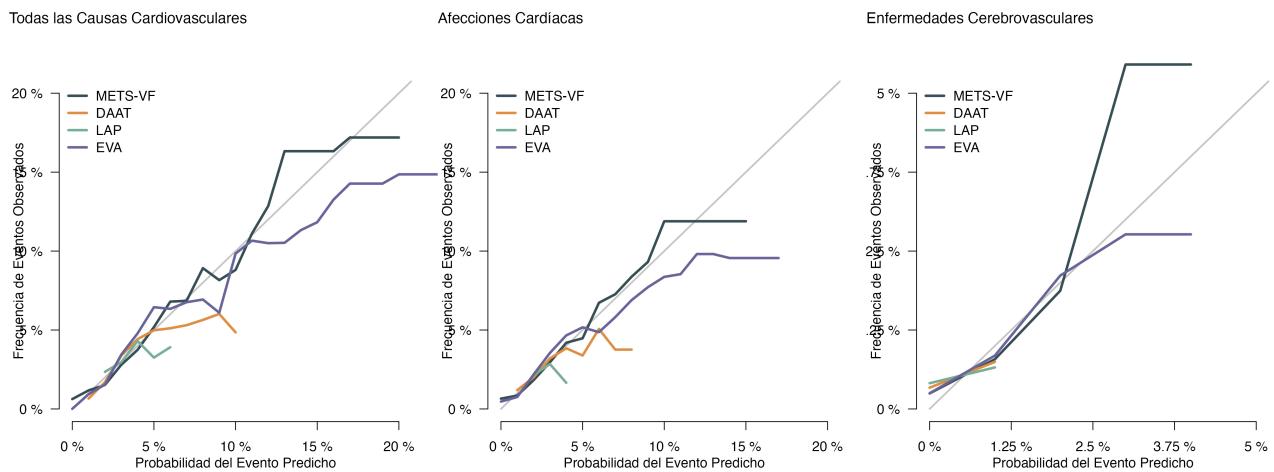


Figura 8: Gráficas de calibración para evaluar la probabilidad del evento predicha para cada subrogado contra la frecuencia de los eventos observados. Abreviaciones: DAAT, Deep-abdominal-adipose-tissue; LAP, The Lipid Accumulation Product; VAI, Visceral Adiposity Index; EVA, Estimate of Visceral Adipose Tissue Area; METS-VF, Metabolic Score for Visceral Fat; DAI, Dysfunctional adiposity index.

mo se puede apreciar en esta figura, los estimadores de acumulación de tejido adiposo visceral con mayor AUROC para las defunciones por cualquier causa cardiovascular fueron el indicador METS-VF (AUC: 72.1, IC 95 %: 70.0-74.1) y para el indicador EVA (AUC: 72.1, IC 95 %: 70.0-74.1), seguidos del estimador DAAT (AUC: 62.6, IC 95 %: 60.5-64.8) y el estimador LAP (AUC: 54.2, IC 95 %: 51.9-56.5). Los estimadores VAI (AUC: 49.4, IC 95 %: 47.0-51.8) y DAI (AUC: 50.2, IC 95 %: 47.9-52.6) no tuvieron un AUROC mayor a 0.5, y por consecuencia, su desempeño no fue superior al azar.

Al estratificar por causas específicas, se conservó este mismo patrón, aunque el AUROC fue mayor para el subrogado EVA (AUC: 72.2, IC 95 %: 69.8-74.7) que para el estimador METS-VF (AUC: 71.8, IC 95 %: 69.2-74.4) en el caso de defunciones por afecciones cardíacas y por otras causas cardiovasculares. Para las defunciones por enfermedad cerebrovascular, METS-VF (AUC: 73.5, IC 95 %: 69.5-77.5) tuvo un desempeño superior al resto de los subrogados. Cabe destacar que, para la predicción de otras causas cardiovasculares, únicamente los estimadores METS-VF, EVA y DAAT tuvieron una asociación significativa.

3.3. Desempeño de los modelos a través el tiempo

En la (**Figura 10**), se muestran el desempeño general de los subrogados de tejido adiposo visceral en la predicción de mortalidad por ECV y sus causas específicas. Como se puede apreciar, los estimadores METS-VF y EVA tuvieron las AUROC más altas a lo largo del

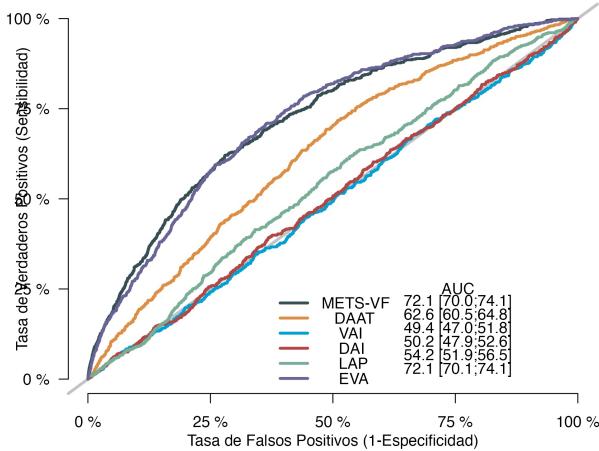
seguimiento y éstos se mantuvieron constantes a lo largo del tiempo de seguimiento. Únicamente los estimadores DAAT y LAP lograron desempeños superiores al 0.5 a lo largo de todo el tiempo de seguimiento. Los subrogados VAI y DAI tuvieron un desempeño inferior a 0.5 durante el tiempo de seguimiento, indicando que estos estimadores de acumulación de tejido adiposo visceral pudieran no ser óptimos para la predicción de ECV a lo largo de un seguimiento a 20 años.

3.4. Evaluación de puntos de corte específicos

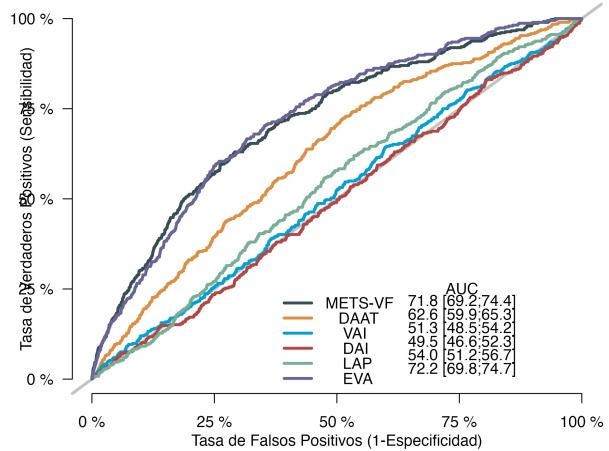
Finalmente, uno de los propósitos del presente trabajo fue identificar puntos de corte específicos para cada subrogado de acumulación de tejido adiposo visceral para la predicción de mortalidad por enfermedades cardiovasculares. En la (**Tabla 5**) se presentan los puntos de corte identificados, junto con el estadístico log-rank para cada uno de los subrogados evaluados.

Para cualquier causa cardiovascular, se identificó que los puntos de corte de 7.21, 133.27 y 145.21 arrojaron los mayores estadísticos log-rank para METS-VF (Log-Rank: 24.29), EVA (Log-Rank: 23.48) y DAAT (Log-Rank: 13.39), respectivamente. En cuanto a las afecciones cardíacas, los puntos de corte de 135.22, 7.30 y 150.81 presentaron los mayores estadísticos log-rank para EVA (Log-Rank: 20.89), METS-VF (Log-Rank: 20.87) y DAAT (Log-Rank: 11.95), respectivamente. Para enfermedades cerebrovasculares, los puntos de corte de 7.23, 133.17, 153.91 obtuvieron los mayores estadísticos log-rank para METS-VF (Log-Rank: 12.22), EVA (Log-Rank: 11.01) y DAAT (Log-Rank: 153.91), respectivamente. Finalmente, para otras causas cardiovasculares, los puntos de corte de 117.49, 6.96, y 122.08 reflejaron los mayores estadísticos log-rank para EVA (Log-Rank: 4.12), METS-VF (Log-Rank: 3.60) y DAAT (Log-Rank: 2.57), respectivamente.

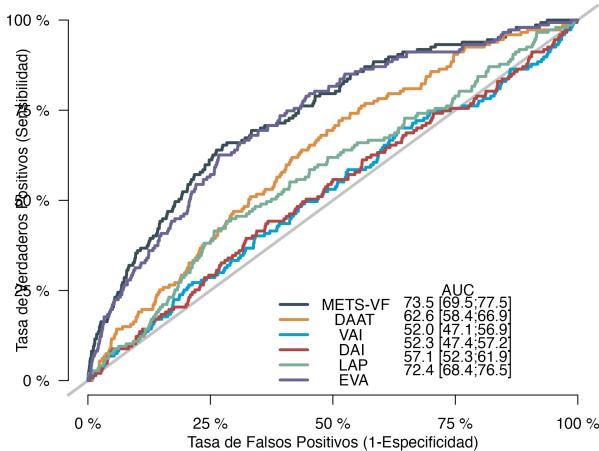
Todas las Causas Cardiovasculares



Afecciones Cardíacas



Enfermedades Cerebrovasculares



Otras Causas Cardiovasculares

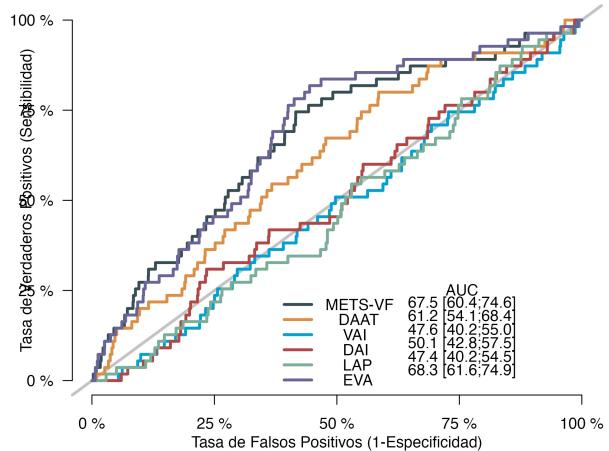


Figura 9: Área bajo la curva ROC para la predicción de mortalidad por todas las causas cardiovasculares (A), defunciones por afecciones cardíacas (B), por enfermedades cerebrovasculares (C) y otras causas cardiovasculares (D) relacionados al uso de estimadores de adiposidad visceral calculados en la muestra de la Cohorte Prospectiva de la Ciudad de México. Abreviaciones: DAAT, Deep-abdominal-adipose-tissue; LAP, The Lipid Accumulation Product; VAI, Visceral Adiposity Index; EVA, Estimate of Visceral Adipose Tissue Area; METS-VF, Metabolic Score for Visceral Fat; DAI, Dysfunctional adiposity index.

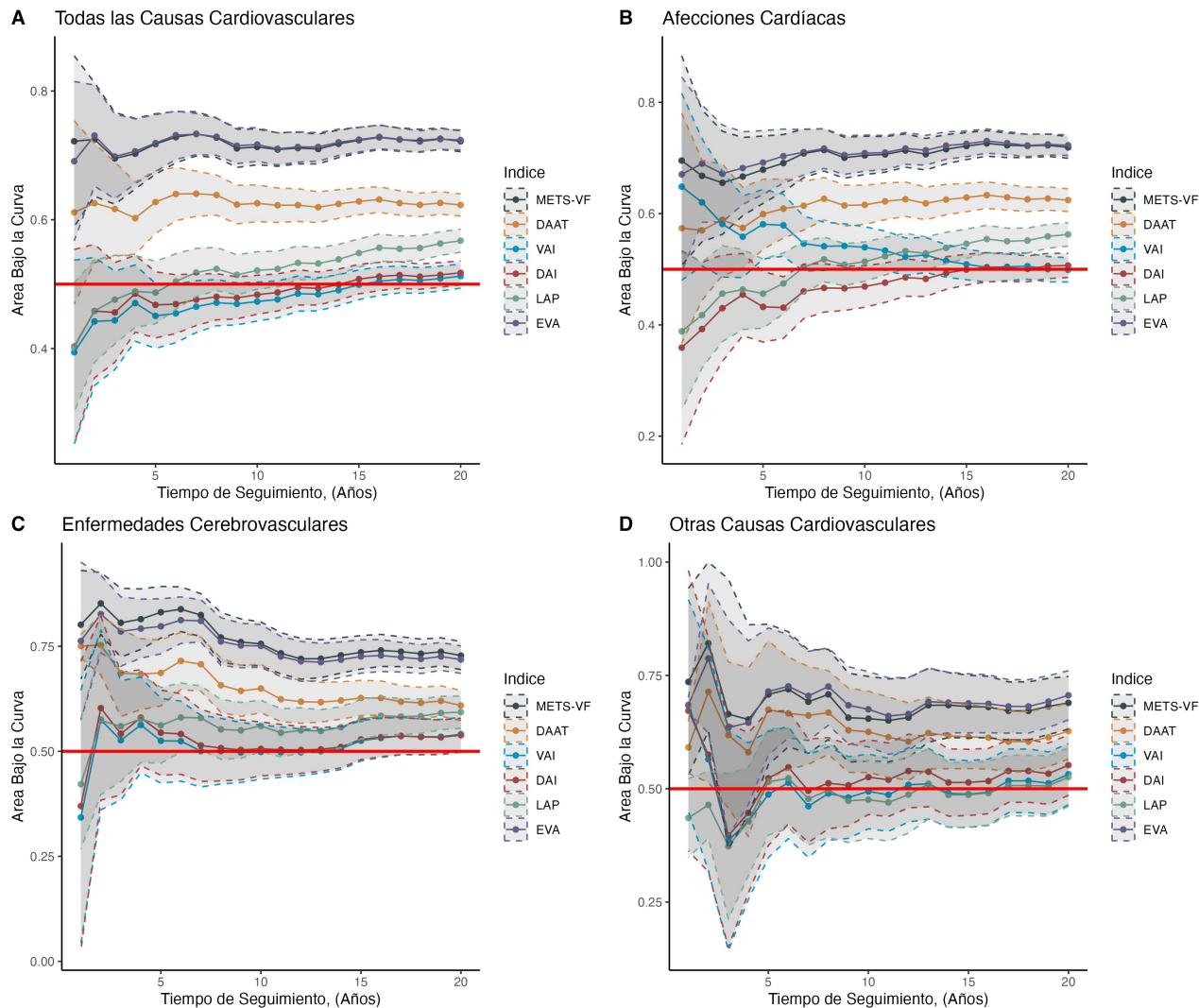


Figura 10: Área bajo la curva ROC en el tiempo para la predicción de mortalidad por todas las causas cardiovasculares (A), defunciones por afecciones cardíacas (B), por enfermedades cerebrovasculares (C) y otras causas cardiovasculares (D) relacionados al uso de estimadores de adiposidad visceral calculados en la muestra de la Cohorte Prospectiva de la Ciudad de México. Abreviaciones: DAAT, Deep-abdominal-adipose-tissue; LAP, The Lipid Accumulation Product; VAI, Visceral Adiposity Index; EVA, Estimate of Visceral Adipose Tissue Area; METS-VF, Metabolic Score for Visceral Fat; DAI, Dysfunctional adiposity index.

Tabla 5: Estimación de puntos de corte para la predicción de mortalidad por cualquier causa cardiovascular, afecciones cardíacas, enfermedades cerebrovasculares y otras causas cardiovasculares.

Subrogado de Tejido adiposo visceral	Cualquier Causa		Afecciones Cardíacas		Enfermedades Cerebrovasculares		Otras Causas	
	Punto de Corte	Estadístico Log- Rank	Punto de Corte	Estadístico Log- Rank	Punto de Corte	Estadístico Log- Rank	Punto de Corte	Estadístico Log- Rank
METS-VF	7.21	24.29	7.30	20.87	7.23	12.22	6.96	3.60
DAAT	145.21	13.39	150.81	11.95	153.91	5.54	122.08	2.57
VAI	2.01	1.99	3.44	1.63	3.09	2.67	3.70	1.29
DAI	1.24	2.61	1.00	2.34	1.38	2.49	1.80	1.98
LAP	45.25	7.47	45.08	6.36	57.40	5.37	32.80	1.46
EVA	133.27	23.48	135.22	20.89	133.17	11.01	117.49	4.12

Capítulo 4

Discusión y Conclusiones

El objetivo del presente estudio fue evaluar la capacidad predictiva de diversos subrogados de adiposidad visceral y su asociación con el riesgo de mortalidad cardiovascular en participantes de la cohorte prospectiva de adultos de la Ciudad de México. Los tres principales hallazgos fueron: 1) METS-VF y EVA se destacan como los subrogados de acumulación de tejido adiposo visceral con el más alto desempeño, superando al resto de los subrogados evaluados; 2) el desempeño general de estos 2 subrogados fue estable y superior al resto a lo largo del tiempo de seguimiento de la cohorte; 3) se identificaron que los puntos de corte de 7.21 para METS-VF y 133.27 para EVA son óptimos para predecir mortalidad por causas cardiovasculares.

1. Implicaciones fisiopatológicas de la predicción de mortalidad por ECV por subrogados de acumulación de tejido adiposo visceral

La acumulación de tejido adiposo visceral tiene implicaciones considerables en la salud cardio-metabólica comparada con el tejido adiposo subcutáneo. A diferencia de esta última, que tiene funciones principalmente de almacenamiento energético, el tejido adiposo visceral tiene un perfil metabólico y funcional único. Desde el punto de vista fisiopatológico, el tejido adiposo visceral se comporta de manera activa como un órgano endocrino, produciendo y secretando moléculas activas pero perjudiciales a la salud cardiovascular. Entre éstas, destacan el factor de necrosis tumoral-alfa (TNF-alfa), la interleucina-6 (IL-6) y la interleucina-1 (IL-1) (52,53), las cuales desempeñan un papel crucial en la modulación de la inflamatoria general. Una vez liberadas estas citocinas al torrente sanguíneo, estas sustancias alteran el equilibrio del

metabolismo lipídico, favoreciendo la acumulación de lípidos en grandes vasos (54). Además, propician un estado proinflamatorio sistémico, que es conocido por estar ligado con la progresión del riesgo de las enfermedades cardiovasculares (ECV) (55). Esta inflamación crónica, mediada en parte por el tejido adiposo visceral, puede contribuir a la aterogénesis, lo que incrementa el riesgo de eventos adversos como infartos o accidentes cerebrovasculares (56).

Los subrogados clínicos de la acumulación de adiposidad visceral, como el METS-VF y EVA, fueron conceptualizados como subrogados clínicos que intentan capturar la cantidad de tejido adiposo visceral usando estimaciones que involucran procesos fisiopatológicos como resistencia a la insulina, presencia de dislipidemia aterogénico y uso de marcadores bioquímicos clave. Estos indicadores, basados en mediciones antropométricas y parámetros metabólicos, reflejan indirectamente el grado de disfunción metabólica del tejido adiposo y la presencia de otros procesos fisiopatológicos inherentes al tejido adiposo visceral. El hecho de que los subrogados METS-VF y EVA hayan demostrado ser predictores efectivos de mortalidad por ECV en la Cohorte de la Ciudad de México sugiere que se pueden implementar en un contexto de atención clínica y epidemiológica para capturar el riesgo inherente presentar ECV secundario a la presencia de tejido adiposo visceral.

2. Potenciales aplicaciones de salud pública de la implementación de subrogados de tejido adiposo visceral

La implementación de subrogados de tejido adiposo visceral como METS-VF y EVA en el ámbito de la salud pública tiene implicaciones en la prevención, diagnóstico y tratamiento de la ECV. Una de las aplicaciones más destacadas sería la detección temprana y la prevención. Al contar con métodos estandarizados y accesibles para cuantificar el tejido adiposo visceral, se pueden implementar métodos de cribado poblacionales, identificando así a individuos en riesgo. Este enfoque podría facilitar intervenciones preventivas, como cambios en el estilo de vida o tratamientos farmacológicos, que potencialmente puedan reducir la incidencia y mortalidad de ECV (57).

Además, al integrar estos subrogados en los sistemas de vigilancia de salud pública, se puede monitorizar las tendencias poblacionales en adiposidad visceral. Esta información es crucial para el diseño y adaptación de políticas y estrategias de intervención “costo-efectivas” que pue-

dan combatir los efectos adversos cardio-metabólicos inherentes a los fenotipos de obesidad que predominan en diferentes poblaciones (58). Por otro lado, una fuerte campaña de educación y concienciación puede informar a la población sobre la importancia del tejido adiposo visceral, incentivando la adopción de hábitos más saludables y la limitación de alimentos ultra procesados.

Finalmente, en el ámbito clínico, la incorporación de la evaluación del tejido adiposo visceral usando estimadores como METS-VF y EVA en las prácticas clínica brindaría a los profesionales de salud una herramienta esencial para personalizar tratamientos en contextos de primer nivel. Estos avances, en conjunto, tienen el potencial de disminuir la carga de las ECV en México.

3. Perspectivas

Los resultados presentados muestran que es posible realizar una cuantificación de la adiposidad visceral en contextos epidemiológicos para la predicción de mortalidad por causas cardiovasculares, sirviendo como evidencia para futuros estudios epidemiológicos y la creación de políticas de salud. La relación que guarda la adiposidad visceral con la salud cardiom metabólica es un área de constante estudio en México, ya que se han descrito diversos componentes fisiopatológicos en esta relación, sin embargo, se desconoce si existen mecanismos genéticos o ambientales de vida que pudieran influir en esta relación. Se ha descrito que la exposición continua a dietas obesogénicas a edades tempranas activa vías endocrinas relacionadas con el metabolismo de glucosa y lípidos, que, a su vez, condicionan la aparición de componentes clave del síndrome metabólico (59,60). Además, factores ambientales como la urbanización acelerada, el sedentarismo y la adopción de dietas altas en calorías contribuyen a una prevalencia creciente de obesidad y sus comorbilidades asociadas, lo que subraya la necesidad de intervenciones tempranas y políticas públicas enfocadas en la promoción de estilos de vida saludables y la prevención de la obesidad desde la infancia en México.

4. Complicaciones y limitaciones en el desarrollo del proyecto

Existen fortalezas y limitaciones a reconocer. Una de las más destacadas es el amplio tamaño muestral, que otorga poder estadístico para sustentar los hallazgos presentados. Segundo, la Cohorte de la Ciudad de México representa una base de datos única, con una riqueza de in-

formación que permitió el uso de mediciones antropométricas y bioquímicas para la estimación de subrogados de adiposidad visceral. Tercero, este estudio representa el primer esfuerzo por evaluar el desempeño de seis subrogados clínicos en la predicción de mortalidad por ECV.

Dentro de las limitaciones potenciales, se encuentran el uso de mediciones bioquímicas que fueron obtenidas sin un ayuno previo. Debido a que algunos subrogados clínicos utilizan métricas que pueden tener variabilidad considerable en parámetros metabólicos como la glucosa y triglicéridos, no se puede descartar como un potencial sesgo de este trabajo. Sin embargo, Driver y colaboradores sugiere que la ausencia de ayuno no generaría una variabilidad significativa en la estimación de desenlaces utilizando muestras grandes (61). Otra limitación para destacar es la ausencia de métricas de imagen que pudieran validar la estimación de riesgo asociada a la acumulación de tejido adiposo visceral. Sin embargo, la ausencia de estos métodos de imagen suele ser una limitación inherente de diversos estudios epidemiológicos (62). Finalmente, no pudimos evaluar la influencia de las características genéticas, ambientales y de estilo de vida que pudieran influir la acumulación del tejido adiposo visceral, por lo que éstas tendrán que ser objeto de estudios a futuro.

5. Conclusiones

En conclusión, el presente trabajo demostró que los subrogados METS-VF y EVA poseen una adecuada capacidad global y a lo largo del seguimiento para predecir el riesgo de mortalidad cardiovascular en participantes de la Cohorte de la Ciudad de México. Se encontró que los puntos de corte de 7.21 para METS-VF y 133.27 para EVA fueron eficaces en la predicción de mortalidad cardiovascular. Estos resultados destacan la importancia de cuantificar la adiposidad visceral mediante estos subrogados, y que éstos pueden ser usados como herramientas valiosas para la identificación y prevención en individuos de alto riesgo en contextos clínicos y de salud primaria, contribuyendo así en la reducción de la mortalidad cardiovascular, sus contribuyentes y la salud cardiometabólica en México.

Capítulo 5

Referencias

1. Vaduganathan M, Mensah GA, Turco JV, Fuster V, Roth GA. The Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk: A Compass for Future Health. *J Am Coll Cardiol.* 20 de diciembre de 2022;80(25):2361-71.
2. De Maio FG. Understanding chronic non-communicable diseases in Latin America: towards an equity-based research agenda. *Global Health.* 7 de octubre de 2011;7:36.
3. Murray CJL, Lopez AD. The Global Burden of Disease: A Comprehensive Assessment of Mortality and Disability from Diseases, Injuries, and Risk Factors in 1990 and Projected to 2020; Summary. Harvard School of Public Health; 1996. 52 p.
4. Fernando L, Pamela S, Alejandra L. Cardiovascular disease in Latin America: the growing epidemic. *Prog Cardiovasc Dis.* diciembre de 2014;57(3):262-7.
5. Barceló A. Cardiovascular diseases in Latin America and the Caribbean. *Lancet.* 19 de agosto de 2006;368(9536):625-6.
6. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet.* 11 de septiembre de 2004;364(9438):937-52.
7. Shaw PM, Chandra V, Escobar GA, Robbins N, Rowe V, Macsata R. Controversies and evidence for cardiovascular disease in the diverse Hispanic population. *J Vasc Surg.* marzo de 2018;67(3):960-9.
8. Ndisang JF, Rastogi S. Cardiometabolic Diseases and Related Complications: Current Status and Future Perspective. *Biomed Res Int.* 2013;2013:467682.

9. Lopez-Jaramillo P, Joseph P, Lopez-Lopez JP, Lanas F, Avezum A, Diaz R, et al. Risk factors, cardiovascular disease, and mortality in South America: a PURE substudy. *Eur Heart J.* 7 de agosto de 2022;43(30):2841-51.
10. Pagan E, Chatenoud L, Rodriguez T, Bosetti C, Levi F, Malvezzi M, et al. Comparison of Trends in Mortality from Coronary Heart and Cerebrovascular Diseases in North and South America: 1980 to 2013. *Am J Cardiol.* 15 de marzo de 2017;119(6):862-71.
11. Arroyo-Quiroz C, Barrientos-Gutierrez T, O'Flaherty M, Guzman-Castillo M, Palacio-Mejia L, Osorio-Saldarriaga E, et al. Coronary heart disease mortality is decreasing in Argentina, and Colombia, but keeps increasing in Mexico: a time trend study. *BMC Public Health.* 3 de febrero de 2020;20:162.
12. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Estadísticas de Defunciones Registradas (EDR) 2023. 2023 [citado 3 de mayo de 2024]. ESTADÍSTICA DE DEFUNCIONES REGISTRADAS 2023. Disponible en: (URL)
13. Mendoza-Herrera K, Pedroza-Tobías A, Hernández-Alcaraz C, Ávila-Burgos L, Aguilar-Salinas CA, Barquera S. Attributable Burden and Expenditure of Cardiovascular Diseases and Associated Risk Factors in Mexico and other Selected Mega-Countries. *Int J Environ Res Public Health.* octubre de 2019;16(20):4041.
14. Morales LS, Flores YN, Leng M, Sportiche N, Gallegos-Carrillo K, Salmerón J. Risk factors for cardiovascular disease among Mexican-American adults in the United States and Mexico: a comparative study. *Salud Pública de México.* abril de 2014;56(2):197-205.
15. Flora GD, Nayak MK. A Brief Review of Cardiovascular Diseases, Associated Risk Factors and Current Treatment Regimes. *Curr Pharm Des.* 2019;25(38):4063-84.
16. Kim MS, Kim WJ, Khera AV, Kim JY, Yon DK, Lee SW, et al. Association between adiposity and cardiovascular outcomes: an umbrella review and meta-analysis of observational and Mendelian randomization studies. *Eur Heart J.* 1 de agosto de 2021;42(34):3388-403.
17. Knowles R, Carter J, Jebb SA, Bennett D, Lewington S, Piernas C. Associations of Skeletal Muscle Mass and Fat Mass With Incident Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality: A Prospective Cohort Study of UK Biobank Participants. *Journal of the American Heart Association.* 4 de mayo de 2021;10(9):e019337.

18. Srikanthan P, Horwich TB, Tseng CH. Relation of Muscle Mass and Fat Mass to Cardiovascular Disease Mortality. *Am J Cardiol.* 15 de abril de 2016;117(8):1355-60.
19. deGoma EM, Knowles JW, Angeli F, Budoff MJ, Rader DJ. The Evolution and Refinement of Traditional Risk Factors for Cardiovascular Disease. *Cardiol Rev.* mayo de 2012;20(3):118-29.
20. Lopez-Jimenez F, Almahmeed W, Bays H, Cuevas A, Di Angelantonio E, le Roux CW, et al. Obesity and cardiovascular disease: mechanistic insights and management strategies. A joint position paper by the World Heart Federation and World Obesity Federation. *Eur J Prev Cardiol.* 7 de diciembre de 2022;29(17):2218-37.
21. Huang Y, Liu Y, Ma Y, Tu T, Liu N, Bai F, et al. Associations of Visceral Adipose Tissue, Circulating Protein Biomarkers, and Risk of Cardiovascular Diseases: A Mendelian Randomization Analysis. *Frontiers in Cell and Developmental Biology.* 3 de Febrero de 2022;10:840866
22. Després JP. Body Fat Distribution and Risk of Cardiovascular Disease. *Circulation.* 4 de septiembre de 2012;126(10):1301-13.
23. Czaja-Stolc S, Potrykus M, Stankiewicz M, Kaska Ł, Małgorzewicz S. Pro-Inflammatory Profile of Adipokines in Obesity Contributes to Pathogenesis, Nutritional Disorders, and Cardiovascular Risk in Chronic Kidney Disease. *Nutrients.* 31 de marzo de 2022;14(7):1457.
24. Muoio DM, Newgard CB. Obesity-related derangements in metabolic regulation. *Annu Rev Biochem.* 2006;75:367-401.
25. Rtveladze K, Marsh T, Barquera S, Romero LMS, Levy D, Melendez G, et al. Obesity prevalence in Mexico: impact on health and economic burden. *Public Health Nutrition.* enero de 2014;17(1):233-9.
26. Shuster A, Patlas M, Pinthus JH, Mourtzakis M. The clinical importance of visceral adiposity: a critical review of methods for visceral adipose tissue analysis. *Br J Radiol.* enero de 2012;85(1009):1-10.
27. Ping Z, Pei X, Xia P, Chen Y, Guo R, Hu C, et al. Anthropometric indices as surrogates for estimating abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue: A meta-analysis with 16,129 participants. *Diabetes Res Clin Pract.* septiembre de 2018;143:310-9.

28. Roriz AKC, Passos LCS, Oliveira CC de, Eickemberg M, Moreira P de A, Sampaio LR. Evaluation of the Accuracy of Anthropometric Clinical Indicators of Visceral Fat in Adults and Elderly. *PLoS ONE*. 2014;9(7).
29. Pinho CPS, Diniz A da S, Arruda IKG de, Leite APDL, Petribú M de MV, Rodrigues IG. Predictive models for estimating visceral fat: The contribution from anthropometric parameters. *PLOS ONE*. 24 de julio de 2017;12(7):e0178958.
30. Yu P, Meng X, Kan R, Wang Z, Yu X. Association between metabolic scores for visceral fat and chronic kidney disease: A cross-sectional study. *Frontiers in Endocrinology*. 2022;13.
31. Després JP, Carpentier AC, Tchernof A, Neeland IJ, Poirier P. Management of Obesity in Cardiovascular Practice: JACC Focus Seminar. *J Am Coll Cardiol*. 3 de agosto de 2021;78(5):513-31.
32. Tapia-Conyer R, Kuri-Morales P, Alegre-Díaz J, Whitlock G, Emberson J, Clark S, et al. Cohort profile: the Mexico City Prospective Study. *Int J Epidemiol*. abril de 2006;35(2):243-9.
33. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care*. 1 de enero de 2023;46(Suppl 1):S19-40.
34. Mathew DE, Jayakaran JAJ, Hansdak SG, Iyadurai R. Cost effective and adaptable measures of estimation of visceral adiposity. *Clinical Epidemiology and Global Health*. 1 de septiembre de 2023;23:101362.
35. Bosco E, Hsueh L, McConeghy KW, Gravenstein S, Saade E. Major adverse cardiovascular event definitions used in observational analysis of administrative databases: a systematic review. *BMC Med Res Methodol*. 6 de noviembre de 2021;21:241.
36. R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2021.
37. Wickham H, Chang W, Henry L, Pedersen TL, Takahashi K, Wilke C, et al. *ggplot2: Create Elegant Data Visualisations Using the Grammar of Graphics [Internet]*. 2022 [citado 6 de agosto de 2022]. Disponible en: (URL)
38. Wilke CO. *cowplot: Streamlined Plot Theme and Plot Annotations for «ggplot2» [Internet]*. 2020 [citado 26 de marzo de 2022]. Disponible en: (URL)

39. Kumar D, Klefsjö B. Proportional hazards model: a review. Reliability Engineering System Safety. 1 de enero de 1994;44(2):177-88.
40. Abbas SA, Subramanian S, Ravi P, Ramamoorthy S, Munikrishnan V, Abbas SA, et al. An Introduction to Survival Analytics, Types, and Its Applications. En: Biomechanics [Internet]. IntechOpen; 2019 [citado 5 de mayo de 2024]. Disponible en: (URL)
41. Lesko CR, Edwards JK, Cole SR, Moore RD, Lau B. When to Censor? American Journal of Epidemiology. 1 de marzo de 2018;187(3):623-32.
42. Andersen PK, Geskus RB, de Witte T, Putter H. Competing risks in epidemiology: possibilities and pitfalls. Int J Epidemiol. junio de 2012;41(3):861-70.
43. Austin PC, Lee DS, Fine JP. Introduction to the Analysis of Survival Data in the Presence of Competing Risks. Circulation. 9 de febrero de 2016;133(6):601-9.
44. Abdel-Qadir H, Fang J, Lee DS, Tu JV, Amir E, Austin PC, et al. Importance of Considering Competing Risks in Time-to-Event Analyses. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. julio de 2018;11(7):e004580.
45. Fine JP, Gray RJ. A Proportional Hazards Model for the Subdistribution of a Competing Risk. Journal of the American Statistical Association. 1 de junio de 1999;94(446):496-509.
46. Lau B, Cole SR, Gange SJ. Competing risk regression models for epidemiologic data. Am J Epidemiol. 15 de julio de 2009;170(2):244-56.
47. Gerds TA, Andersen PK, Kattan MW. Calibration plots for risk prediction models in the presence of competing risks. Statistics in Medicine. 2014;33(18):3191-203.
48. Gerds TA. pec: Prediction Error Curves for Risk Prediction Models in Survival Analysis [Internet]. 2023 [citado 19 de julio de 2023]. Disponible en: (URL)
49. Schoop R, Beyersmann J, Schumacher M, Binder H. Quantifying the predictive accuracy of time-to-event models in the presence of competing risks. Biometrical Journal. 2011;53(1):88-112.
50. Gerds TA, Ohlendorff JS, Blanche P, Mortensen R, Wright M, Tollenaar N, et al. riskRegression: Risk Regression Models and Prediction Scores for Survival Analysis with Competing Risks [Internet]. 2023 [citado 19 de julio de 2023]. Disponible en: (URL)

51. Hothorn T. maxstat: Maximally Selected Rank Statistics [Internet]. 2017 [citado 6 de mayo de 2024]. Disponible en: (URL)
52. Wang T, He C. Pro-inflammatory cytokines: The link between obesity and osteoarthritis. *Cytokine Growth Factor Rev.* diciembre de 2018;44:38-50.
53. Kern PA, Ranganathan S, Li C, Wood L, Ranganathan G. Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* mayo de 2001;280(5):E745-751.
54. Al-Mansoori L, Al-Jaber H, Prince MS, Elrayess MA. Role of Inflammatory Cytokines, Growth Factors and Adipokines in Adipogenesis and Insulin Resistance. *Inflammation.* 2022;45(1):31-44.
55. Cesaro A, De Michele G, Fimiani F, Acerbo V, Scherillo G, Signore G, et al. Visceral adipose tissue and residual cardiovascular risk: a pathological link and new therapeutic options. *Front Cardiovasc Med.* 27 de julio de 2023;10:1187735.
56. Neeland IJ, Ross R, Després JP, Matsuzawa Y, Yamashita S, Shai I, et al. Visceral and ectopic fat, atherosclerosis, and cardiometabolic disease: a position statement. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019 Sep;7(9):715–25.
57. Shuster A, Patlas M, Pinthus JH, Mourtzakis M. The clinical importance of visceral adiposity: a critical review of methods for visceral adipose tissue analysis. *Br J Radiol.* enero de 2012;85(1009):1-10.
58. Hawkins N, Richardson G, Sutton AJ, Cooper NJ, Griffiths C, Rogers A, et al. Surrogates, meta-analysis and cost-effectiveness modelling: a combined analytic approach. *Health Econ.* 2012 Jun;21(6):742–56.
59. Rychter AM, Ratajczak AE, Zawada A, Dobrowolska A, Krela-Kaźmierczak I. Non-Systematic Review of Diet and Nutritional Risk Factors of Cardiovascular Disease in Obesity. *Nutrients.* 19 de marzo de 2020;12(3):814.
60. Guo F, Bostean G, Berardi V, Velasquez AJ, Robinette JW. Obesogenic environments and cardiovascular disease: a path analysis using US nationally representative data. *BMC Public Health.* 10 de abril de 2022;22:703.
61. Nordestgaard BG, Langsted A, Mora S, Kolovou G, Baum H, Bruckert E, et al. Fasting is not routinely required for determination of a lipid profile: clinical and laboratory

- implications including flagging at desirable concentration cut-points-a joint consensus statement from the European Atherosclerosis Society and European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Eur Heart J.* 1 de julio de 2016;37(25):1944-58.
62. Andrade C. Research Design: Cohort Studies. *Indian J Psychol Med.* marzo de 2022;44(2):189-91.
63. Brundavani V, Murthy SR, Kurpad AV. Estimation of deep-abdominal-adipose-tissue (DAAT) accumulation from simple anthropometric measurements in Indian men and women. *Eur J Clin Nutr.* mayo de 2006;60(5):658-66.
64. Kahn HS, Valdez R. Metabolic risks identified by the combination of enlarged waist and elevated triacylglycerol concentration. *Am J Clin Nutr.* noviembre de 2003;78(5):928-34.
65. Amato MC, Giordano C, Galia M, Criscimanna A, Vitabile S, Midiri M, et al. Visceral Adiposity Index. *Diabetes Care.* abril de 2010;33(4):920-2.
66. Wander PL, Hayashi T, Sato KK, Uehara S, Hikita Y, Leonetti DL, et al. Design and validation of a novel estimator of visceral adipose tissue area and comparison to existing adiposity surrogates. *J Diabetes Complications.* noviembre de 2018;32(11):1062-7.
67. Bello-Chavolla OY, Almeda-Valdes P, Gomez-Velasco D, Viveros-Ruiz T, Cruz-Bautista I, Romo-Romo A, et al. METS-IR, a novel score to evaluate insulin sensitivity, is predictive of visceral adiposity and incident type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol.* mayo de 2018;178(5):533-44.
68. Bello-Chavolla OY, Antonio-Villa NE, Vargas-Vázquez A, Viveros-Ruiz TL, Almeda-Valdes P, Gomez-Velasco D, et al. Metabolic Score for Visceral Fat (METS-VF), a novel estimator of intra-abdominal fat content and cardio-metabolic health. *Clin Nutr.* mayo de 2020;39(5):1613-21.
69. Reyes-Barrera J, Sainz-Escárregua VH, Medina-Urritia AX, Jorge-Galarza E, Osorio-Alonso H, Torres-Tamayo M, et al. Dysfunctional adiposity index as a marker of adipose tissue morpho-functional abnormalities and metabolic disorders in apparently healthy subjects. *Adipocyte.* diciembre de 2021;10(1):142-52.

Anexo - Código de R

Tesina: Rendimiento pronóstico de subrogados clínicos para estimar la acumulación de tejido adiposo visceral en la predicción de mortalidad por causas cardiovasculares en participantes de la Cohorte de la Ciudad de México

Neftali Eduardo Antonio Villa

2023-05-08

Bibliotecas de Datos

```
library(dplyr)
library(tidyverse)
library(ggthemes)
library(ggpubr)
library(readr)
library(survival)
library(jtools)
library(gtsummary)
library(data.table)
library(epiR)
library(riskRegression)
library(prodlim)
library(survival)
library(cmprsk)
library(lava)
library(ggplot2)
library(MASS)
library(treemapify)
library("maxstat")
library("survival")
library(survminer)
library("survival")
library(rms)
library(pec)
```

Bibliotecas de Datos

```
base <- read_csv("~/Library/CloudStorage/OneDrive-UNIVERSIDADNACIONALAUTÓNOMADEMÉXICO/PROY...  
base.mort <- read_csv("/Users/nefoantonio/Library/CloudStorage/OneDrive-UNIVERSIDADNACIONAL...  
base.mrn <- read_csv("/Users/nefoantonio/Library/CloudStorage/OneDrive-UNIVERSIDADNACIONAL...  
base.rsv <- read_csv("/Users/nefoantonio/Library/CloudStorage/OneDrive-UNIVERSIDADNACIONAL...  
base.edu <- read_csv("~/Library/CloudStorage/OneDrive-UNIVERSIDADNACIONALAUTÓNOMADEMÉXICO/...  
base.ids <- read_csv("~/Library/CloudStorage/OneDrive-UNIVERSIDADNACIONALAUTÓNOMADEMÉXICO/...  
  
base <- base %>%  
  left_join(base.mort, by="PATID") %>%  
  left_join(base.mrn, by="PATID") %>%  
  left_join(base.rsv, by="PATID") %>%  
  left_join(base.edu, by="PATID") %>%  
  left_join(base.ids, by="PATID")
```

Recodificación de Variables

```
#Mean SBP  
base$PAS_PROM<-rowMeans(as.matrix(base%>%dplyr::select(SBP1,SBP2,SBP3)))  
  
#Mean DBP  
base$PAD_PROM<-rowMeans(as.matrix(base%>%dplyr::select(DBP1,DBP2,DBP3)))  
  
#Diabetes  
base$DIABETES_FINAL<-NULL  
base$DIABETES_FINAL[base$BASE_DIABETES==1 |  
  base$DRUG_D1 == 1 |  
  base$DRUG_D2 == 1 |  
  base$DRUG_D3 == 1 |  
  base$DRUG_D4 == 1 |  
  base$BASE_HBA1C >= 6.5]<-1  
base$DIABETES_FINAL<-na.tools::na.replace(base$DIABETES_FINAL,0)  
  
#Cardiovascular Disease  
base$CVD_BASAL<-NULL  
base$CVD_BASAL[base$BASE_HEARTATTACK==1 |  
  base$BASE_ANGINA==1 |  
  base$BASE_STROKE==1]<-1  
base$CVD_BASAL<-na.tools::na.replace(base$CVD_BASAL,0)
```

```

#Hypertension Definition
base$HAS_FINAL<-NULL
base$HAS_FINAL[base$BASE_HYPERTENSION==1 | 
  base$DRUG_A1 == 1 | 
  base$DRUG_A2 == 1 | 
  base$DRUG_A3 == 1 | 
  base$DRUG_A4 == 1 | 
  base$DRUG_A5 == 1 | 
  base$DRUG_A6 == 1 | 
  base$DRUG_A7 == 1 | 
  base$DRUG_A8 == 1 | 
  base$DRUG_A9 == 1 | 
  base$DRUG_A10 == 1 | 
  base$DRUG_A11 == 1 | 
  base$PAS_PROM >= 140 | base$PAD_PROM >= 90]<-1
base$HAS_FINAL<-na.tools::na.replace(base$HAS_FINAL,0)

#CVD DEATHS
base$VASC_NON_CARD<-NULL
base$VASC_NON_CARD [base$D011==1]<-1
base$VASC_NON_CARD [base$D012==1]<-1
base$VASC_NON_CARD [is.na(base$VASC_NON_CARD)]<-0

## Numeric Variables
base$IMC<-base$WEIGHT/((base$HEIGHT/100)^2)
base$ICE<-base$WAISTC/base$HEIGHT

#Transform Laboratories to mg/dl
base$Glc_mgdl<-base$Glc*18;base$Glc_mgdl [base$Glc_mgdl<=0]<-NA
base$Serum_TG_mgdl<-base$Serum_TG*88.57;base$Serum_TG_mgdl [base$Serum_TG_mgdl<=0]<-NA
base$HDL_C_mgdl<-base$HDL_C*38.67;base$HDL_C_mgdl [base$HDL_C_mgdl<=0]<-NA
base$LDL_C_mgdl<-base$LDL_C*38.67;base$LDL_C_mgdl [base$LDL_C_mgdl<=0]<-NA

## Log Transform Income

base$INCOME_LN<-log(base$INCOME+1)

#Education Recode
base$EDUGP_2<-NULL
base$EDUGP_2 [base$EDUGP==1]<-1
base$EDUGP_2 [base$EDUGP==2]<-1

```

```

base$EDUGP_2 [base$EDUGP==3] <-1

base$EDUGP_2 [base$EDUGP==4] <-2
base$EDUGP_2 [base$EDUGP==5] <-2
base$EDUGP_2 [base$EDUGP==6] <-2

base$EDUGP_2 [base$EDUGP==7] <-3
base$EDUGP_2 [base$EDUGP==8] <-3
base$EDUGP_2 [base$EDUGP==9] <-3

base$EDUGP_2 [base$EDUGP==10] <-4
base$EDUGP_2 [base$EDUGP==11] <-4
base$EDUGP_2 [base$EDUGP==12] <-4
base$EDUGP_2 [base$EDUGP==13] <-4

base$EDAD_CAT<-NULL
base$EDAD_CAT [base$AGE<45] <-1
base$EDAD_CAT [base$AGE>=45 & base$AGE<65] <-2
base$EDAD_CAT [base$AGE>=65] <-3

## Transform selected numeric to factors
base$EDAD_CAT<-factor(base$EDAD_CAT,labels = c("<45","45-65",>65"))
base$COYOACAN<- factor(base$COYOACAN,levels = c(0,1),labels = c("Iztapalapa","Coyoacan"))
base$EDU_LEVEL<- factor(base$EDU_LEVEL,levels = c(1:4),labels = c("University/College","Hi
base$EDUGP<- factor(base$EDUGP,levels = c(1:13),labels = c("Illiterate",
                                                               "Knows how to read",
                                                               "Knows how to read and write",
                                                               "Incomplete elementary",
                                                               "Complete elementary",
                                                               "Technical Studies with complete
                                                               "Incomplete high School",
                                                               "Complete high School",
                                                               "Technical Studies with complete
                                                               "Collegue",
                                                               "Technical Studies with complete
                                                               "Incomplete univesity",
                                                               "Complete univesity"))

base$EDUGP_2<- factor(base$EDUGP_2,labels = c("Illiterate or Non-proper education",
                                                "Elementary",

```

```

    "High School",
    "Colleague"))

## Occupation Categories
base$OCCUPATION_REC<-NULL

base$OCCUPATION_REC[base$OCCUPATION==10]<-1
base$OCCUPATION_REC[base$OCCUPATION==11]<-1
base$OCCUPATION_REC[base$OCCUPATION==1]<-1
base$OCCUPATION_REC[base$OCCUPATION==13]<-1
base$OCCUPATION_REC[base$OCCUPATION==14]<-1

base$OCCUPATION_REC[base$OCCUPATION==2]<-2
base$OCCUPATION_REC[base$OCCUPATION==3]<-2
base$OCCUPATION_REC[base$OCCUPATION==4]<-2
base$OCCUPATION_REC[base$OCCUPATION==6]<-2
base$OCCUPATION_REC[base$OCCUPATION==16]<-2
base$OCCUPATION_REC[base$OCCUPATION==19]<-2
base$OCCUPATION_REC[base$OCCUPATION==17]<-2
base$OCCUPATION_REC[base$OCCUPATION==18]<-2
base$OCCUPATION_REC[base$OCCUPATION==12]<-2

base$OCCUPATION_REC[base$OCCUPATION==7]<-3
base$OCCUPATION_REC[base$OCCUPATION==8]<-3
base$OCCUPATION_REC[base$OCCUPATION==5]<-3
base$OCCUPATION_REC[base$OCCUPATION==20]<-3

base$OCCUPATION_REC[base$OCCUPATION==15]<-4
base$OCCUPATION_REC[base$OCCUPATION==21]<-4

base$OCCUPATION_REC<-factor(base$OCCUPATION_REC,levels = c(1:4),labels = c("Private Employ
                                         "Blue-Collar Wo
                                         "Public Sector
                                         "Retired or Une

#Health Provider
base$HEALTH_PROVIDER_2<-NULL
base$HEALTH_PROVIDER_2[base$HEALTH_PROVIDER==1]<-1
base$HEALTH_PROVIDER_2[base$HEALTH_PROVIDER==2]<-1
base$HEALTH_PROVIDER_2[base$HEALTH_PROVIDER==3]<-1
base$HEALTH_PROVIDER_2[base$HEALTH_PROVIDER==4]<-1

```

```

base$HEALTH_PROVIDER_2[base$HEALTH_PROVIDER==5]<-1
base$HEALTH_PROVIDER_2[base$HEALTH_PROVIDER==6]<-1
base$HEALTH_PROVIDER_2[base$HEALTH_PROVIDER==7]<-1
base$HEALTH_PROVIDER_2[base$HEALTH_PROVIDER==8]<-2
base$HEALTH_PROVIDER_2[base$HEALTH_PROVIDER==9]<-2
base$HEALTH_PROVIDER_2[base$HEALTH_PROVIDER==10]<-3
base$HEALTH_PROVIDER_2[is.na(base$HEALTH_PROVIDER)]<-4
base$HEALTH_PROVIDER_2<-factor(base$HEALTH_PROVIDER_2,labels = c("Public HC","Private HC",

#Alcohol Intake
base$ALCGP<-factor(base$ALCGP,labels = c("Never","Former",">3 times a month", ">2 times a

#Physical Activity
base$PHYSGP<-factor(base$PHYSGP,labels = c("None", ">2 times a week",">3 times a week"))

#Visceral Adiposity Metrics

#METS_IR
base$METS_IR<-((log((2*base$Glc_mgdl)+base$Serum_TG_mgdl)*base$IMC))/(log(base$HDL_C_mgdl))

#METS_VF
base$METSVF<-(4.466+0.011*(log(base$METS_IR)^3)+3.239*(log(base$ICE)^3)+0.319*(base$MALE)
+0.594*(log(base$AGE)))

#Grasa Visceral
base$VAT_METS<-exp(base$METSVF)

#Indices
base<-base %>%
  mutate(DAAT_index = if_else(MALE >= 1,
                               (-382.9+(1.09*base$WEIGHT)+(6.04*base$WAISTC)+(-2.29*base$IMC),
                               (-278+(-0.86*base$WEIGHT)+(5.19*base$WAISTC))),
  Depres_index = if_else(MALE >= 1,
                         (-225.39 +(2.125*base$AGE)+(2.843*base$WAISTC)),
                         NA),
  VAI_index = if_else(MALE >= 1,
                      ((base$WAISTC/(39.68+(1.88*base$IMC)))*(base$Serum_TG/1.03)*(
                      ((base$WAISTC/(36.58+(1.89*base$IMC)))*(base$Serum_TG/0.81)*(
  VAI_GEA_index = if_else(MALE >= 1,
                           ((base$WAISTC/(22.79+(2.68*base$IMC)))*(base$Serum_TG/1.3)

```

```

((base$WAISTC/(24.02+(2.37*base$IMC)))*(base$Serum_TG/1.3)
LAAP_index = if_else(MALE >= 1,
                      ((base$WAISTC-65)*base$Serum_TG),
                      ((base$WAISTC-58)*base$Serum_TG)),
EVA_index = if_else(MALE >= 1,
                      ((1.28*base$AGE)+(4.12*base$WAISTC)-(0.53*base$HDL_C_mgdl)+(0
                      ((1.26*base$AGE)+(1.89*base$IMC)+(2.16*base$WAISTC)-(0.43*base$LDL_C_mgdl))

```

Etiqueta de Variables

```

setattr(base$AGE, "label", "Edad, (Años)")
setattr(base$MALE, "label", "Sexo, (%)")
setattr(base$COYOACAN, "label", "Municipio, (%)")
setattr(base$EDU_LEVEL, "label", "Educación, (%)")
setattr(base$INCOME, "label", "Ingreso, (pesos/month)")
setattr(base$HEALTH_PROVIDER_2, "label", "Provedor de Servicios de Salud, (%)")
setattr(base$OCCUPATION_REC, "label", "Ocupación, (%)")
setattr(base$EVER_SMOK, "label", "Tabaquismo, (%)")
setattr(base$ALCGP, "label", "Habitos de Consumo de Alcohol, (%)")
setattr(base$PHYSGP, "label", "Actividad Física, (%)")
setattr(base$IMC, "label", "Indice de Masa Corporal, (kg/m2)")
setattr(base$ICE, "label", "Waist-to-Height Ratio, (%)")
setattr(base$HIPC, "label", "Hip Circunference, (cm)")
setattr(base$PAS_PROM, "label", "PAS, (mmHg)")
setattr(base$PAD_PROM, "label", "TAD, (mmHg)")
setattr(base$BASE_HBA1C, "label", "HbA1c, (%)")
setattr(base$Glc_mgdl, "label", "Glucose, (mg/dl)")
setattr(base$Serum_TG_mgdl, "label", "Trigliceridos, (mg/dl)")
setattr(base$HDL_C_mgdl, "label", "HDL-C, (mg/dl)")
setattr(base$LDL_C_mgdl, "label", "LDL-C, (mg/dl)")

```

Etiqueta de Variables

```

base.2<-base%>%
  dplyr::filter(DIABETES_FINAL!=1)%>%
  dplyr::filter(CVD_BASAL!=1)%>%
  dplyr::filter(CVD_BASAL!=1)%>%
  dplyr::filter(AGE<80)%>%

```

```

dplyr::filter(IMC<40)%>%
dplyr::filter(IMC>=18.5)%>%
dplyr::mutate(Depres.meanval = mean(Depres_index,na.rm = T), Depres.stdev = sd(Depres_index,na.rm = T),
               DAAT.meanval = mean(DAAT_index,na.rm = T), DAAT.stdev = sd(DAAT_index,na.rm = T),
               LAAP.meanval = mean(LAAP_index,na.rm = T), LAAP.stdev = sd(LAAP_index,na.rm = T),
               EVA.meanval = mean(EVA_index,na.rm = T), EVA.stdev = sd(EVA_index,na.rm = T),
               METS.meanval = mean(METSVF,na.rm = T), METS.stdev = sd(METSVF,na.rm = T),
               DAI.meanval = mean(VAI_GEA_index,na.rm = T), DAI.stdev = sd(VAI_GEA_index,na.rm = T))

nrow(base.2)

```

[1] 117739

```

base.2<-base.2%>%
dplyr::filter(!is.na(VAI_index))%>%
dplyr::filter(!is.na(EVA_index))%>%
dplyr::filter(!is.na(PERSON_YEARS))%>%
dplyr::filter(STATUS!="U")%>%
dplyr::filter(abs((DAAT_index-DAAT.meanval)/DAAT.stdev)<3)%>%
dplyr::filter(abs((LAAP_index-LAAP.meanval)/LAAP.stdev)<3)%>%
dplyr::filter(abs((EVA_index-EVA.meanval)/EVA.stdev)<3)%>%
dplyr::filter(abs((METSVF-METS.meanval)/METS.stdev)<3)%>%
dplyr::filter(abs((VAI_GEA_index-DAI.meanval)/DAI.stdev)<3)

nrow(base.2)

```

[1] 29034

Resultados: Capítulo 3 - Proceso de selección de participantes integrantes de la muestra de estudio

```

#Se corrobora que no se tengan datos perdidos en los estimadores de adiposidad
#visceral

sum(is.na(base.2$Depres_index))

```

[1] 18441

```
sum(is.na(base.2$DAAT_index))

[1] 0

sum(is.na(base.2$LAAP_index))

[1] 0

sum(is.na(base.2$VAI_index))

[1] 0

sum(is.na(base.2$EVA_index))

[1] 0

sum(is.na(base.2$METSVF))

[1] 0

sum(is.na(base.2$VAI_GEA_index))

[1] 0

sum(is.na(base.2$PERSON_YEARS))

[1] 0
```

Resultados: Capítulo 3 - Características descriptivas de la muestra de estudio

```

t.0<-base.2 %>%
  dplyr::select(EDAD_CAT, AGE, COYOACAN, EDUGP_2,
                INCOME, OCCUPATION_REC, HEALTH_PROVIDER_2,
                EVER_SMOK, ALCGP, PHYSGP,
                IMC, ICE, HIPC, PAS_PROM, PAD_PROM, BASE_HBA1C, Glc_mgdl, Serum_TG_mgdl, HDL_C_mgd
  tbl_summary(missing = "no")%>%
  bold_labels()%>%
  modify_spanning_header(all_stat_cols() ~ "***Overall Sample***")%>%
  modify_table_body(
    dplyr::mutate,
    label = ifelse(label == "N missing (% missing)",
                  "Unknown",
                  label))

t1.1<-base.2 %>%
  dplyr::filter(MALE==1)%>%
  dplyr::select(EDAD_CAT, AGE, COYOACAN, EDUGP_2,
                INCOME, OCCUPATION_REC, HEALTH_PROVIDER_2,
                EVER_SMOK, ALCGP, PHYSGP,
                IMC, ICE, HIPC, PAS_PROM, PAD_PROM, BASE_HBA1C, Glc_mgdl, Serum_TG_mgdl, HDL_C_mgd
  tbl_summary(by = EDAD_CAT,missing = "no")%>%
  bold_labels()%>%
  modify_spanning_header(all_stat_cols() ~ "***Overall Sample***")%>%
  modify_table_body(
    dplyr::mutate,
    label = ifelse(label == "N missing (% missing)",
                  "Unknown",
                  label))

t1.2<-base.2 %>%
  dplyr::filter(MALE!=1)%>%
  dplyr::select(EDAD_CAT, AGE, COYOACAN, EDUGP_2,
                INCOME, OCCUPATION_REC, HEALTH_PROVIDER_2,
                EVER_SMOK, ALCGP, PHYSGP,
                IMC, ICE, HIPC, PAS_PROM, PAD_PROM, BASE_HBA1C, Glc_mgdl, Serum_TG_mgdl, HDL_C_mgd
  tbl_summary(by = EDAD_CAT,missing = "no")%>%
  bold_labels()%>%
  modify_spanning_header(all_stat_cols() ~ "***Overall Sample***")%>%
  modify_table_body(
    dplyr::mutate,

```

```

label = ifelse(label == "N missing (% missing)",
               "Unknown",
               label))

tbl_merge(
  tbls = list(t.0,t1.1, t1.2),
  tab_header = c("Muestra Total (n=29,034)", "**Hombres (n=10,593)**", "***Mujeres (n=18,441")

```

Characteristic	N = 29,034	45-65,		45-65,		N = 8,385	>65, N = 2,319
		<45, N = 4,314	N = 4,760	>65, N = 1,519	<45, N = 7,737		
EDAD_CAT							
<45	12,051 (42%)						
45-65	13,145 (45%)						
>65	3,838 (13%)						
Edad, (Años)	47 (40, 57)	39 (37, 41)	53 (48, 58)	70 (67, 74)	39 (37, 42)	52 (48, 57)	70 (67, 74)
Municipio, (%)							
Iztapalapa	2,898 (10.0%)	368 (8.5%)	409 (8.6%)	162 (11%)	829 (11%)	847 (10%)	283 (12%)
Coyoacan	26,136 (90%)	3,946 (91%)	4,351 (91%)	1,357 (89%)	6,908 (89%)	7,538 (90%)	2,036 (88%)
EDUGP_2							
Illiterate or Non-proper education	3,481 (12%)	88 (2.1%)	420 (8.9%)	441 (29%)	317 (4.1%)	1,320 (16%)	895 (39%)
Elementary	13,253 (46%)	1,085 (26%)	2,349 (50%)	794 (53%)	3,039 (40%)	4,818 (58%)	1,168 (51%)
High School	7,339 (25%)	1,559 (37%)	1,047 (22%)	163 (11%)	2,851 (37%)	1,533 (18%)	186 (8.0%)
Collegue	4,735 (16%)	1,516 (36%)	889 (19%)	113 (7.5%)	1,472 (19%)	682 (8.2%)	63 (2.7%)
Ingreso, (pesos/month)	1,000 (0, 2,354)	2,500 (1,500, 4,000)	2,000 (1,200, 3,500)	1,200 (500, 2,000)	0 (0, 1,600)	0 (0, 1,120)	0 (0, 600)
Ocupación, (%)							

Characteristic	N = 29,034	45-65, <45, N = 4,314		45-65, >65, N = 1,519		45-65, <45, N = 7,737		45-65, >65, N = 2,319	
		N = 4,760	>65, N = 1,519	<45, N = 7,737	N = 8,385	>65, N = 2,319			
Private Employers and Professionals	3,998 (14%)	1,242 (29%)	1,007 (21%)	119 (7.8%)	1,022 (13%)	576 (6.9%)	32 (1.4%)		
Blue-Collar Workers	18,874 (65%)	2,004 (47%)	2,151 (45%)	417 (27%)	5,541 (72%)	6,771 (81%)		1,990 (86%)	
Public Sector Workers	3,738 (13%)	925 (21%)	922 (19%)	111 (7.3%)	1,089 (14%)	661 (7.9%)		30 (1.3%)	
Retired or Unemployed	2,390 (8.2%)	137 (3.2%)	677 (14%)	871 (57%)	72 (0.9%)	368 (4.4%)		265 (11%)	
Provedor de Servicios de Salud, (%)									
Public HC	1,350 (4.6%)	178 (4.1%)	186 (3.9%)	73 (4.8%)	393 (5.1%)	404 (4.8%)		116 (5.0%)	
Private HC	407 (1.4%)	70 (1.6%)	75 (1.6%)	11 (0.7%)	127 (1.6%)	86 (1.0%)		38 (1.6%)	
Non-Specified	58 (0.2%)	11 (0.3%)	8 (0.2%)	2 (0.1%)	15 (0.2%)	20 (0.2%)		2 (<0.1%)	
Missing	27,219 (94%)	4,055 (94%)	4,491 (94%)	1,433 (94%)	7,202 (93%)	7,875 (94%)		2,163 (93%)	
Tabaquismo, (%)									
	15,353 (53%)	3,412 (79%)	3,836 (81%)	1,220 (80%)	3,431 (44%)	2,850 (34%)		604 (26%)	
Habitos de Consumo de Alcohol, (%)									
Never	4,679 (16%)	204 (4.7%)	157 (3.3%)	78 (5.1%)	1,643 (21%)	1,890 (23%)		707 (31%)	
Former	1,639 (5.6%)	375 (8.7%)	398 (8.4%)	105 (6.9%)	346 (4.5%)	339 (4.0%)		76 (3.3%)	
>3 times a month	7,483 (26%)	1,729 (40%)	1,964 (41%)	644 (42%)	1,241 (16%)	1,463 (17%)		442 (19%)	
>2 times a week	13,195 (45%)	1,358 (31%)	1,587 (33%)	500 (33%)	4,247 (55%)	4,475 (53%)		1,028 (44%)	
>3 times a week	2,026 (7.0%)	647 (15%)	651 (14%)	190 (13%)	259 (3.3%)	215 (2.6%)		64 (2.8%)	
Actividad Física, (%)									
None	22,120 (76%)	2,730 (63%)	3,360 (71%)	1,123 (74%)	6,329 (82%)	6,758 (81%)		1,820 (78%)	

Characteristic	N = 29,034	45-65,		45-65,		N = 8,385	>65, N = 2,319
		<45, N = 4,314	N = 4,760	>65, N = 1,519	<45, N = 7,737		
>2 times a week	2,509 (8.6%)	909 (21%)	570 (12%)	85 (5.6%)	383 (5.0%)	409 (4.9%)	153 (6.6%)
>3 times a week	4,398 (15%)	675 (16%)	829 (17%)	309 (20%)	1,023 (13%)	1,216 (15%)	346 (15%)
Indice de Masa Corporal, (kg/m²)	27.9 (25.3, 30.9)	27.0 (24.8, 29.6)	27.4 (25.2, 30.0)	26.7 (24.4, 29.1)	27.8 (25.2, 30.9)	29.0 (26.3, 32.1)	28.2 (25.5, 31.6)
Waist-to-Height Ratio, (%)	0.58 (0.54, 0.63)	0.56 (0.52, 0.59)	0.58 (0.55, 0.62)	0.59 (0.56, 0.63)	0.57 (0.53, 0.62)	0.61 (0.56, 0.66)	0.64 (0.59, 0.69)
Hip Circunferencia, (cm)	102 (97, 108)	100 (96, 104)	100 (96, 105)	99 (95, 104)	102 (97, 108)	105 (99, 111)	104 (98, 112)
PAS, (mmHg)	125 (117, 135)	123 (117, 130)	128 (120, 137)	135 (126, 146)	120 (111, 127)	127 (119, 137)	137 (127, 149)
TAD, (mmHg)	83 (77, 90)	83 (78, 89)	85 (80, 91)	85 (80, 91)	80 (73, 85)	83 (79, 90)	86 (80, 92)
HbA1c, (%)	5.35 (5.08, 5.54)	5.26 (4.99, 5.45)	5.35 (5.17, 5.63)	5.45 (5.17, 5.63)	5.17 (4.99, 5.35)	5.35 (5.17, 5.63)	5.54 (5.26, 5.72)
Glucose, (mg/dl)	55 (45, 65)	51 (41, 61)	55 (46, 67)	58 (49, 71)	52 (43, 61)	56 (47, 67)	61 (50, 73)
Trigliceridos, (mg/dl)	128 (104, 156)	134 (110, 164)	138 (112, 166)	125 (102, 151)	117 (95, 143)	130 (107, 157)	127 (105, 154)
HDL-C, (mg/dl)	40 (35, 45)	37 (33, 41)	37 (33, 41)	37 (33, 42)	41 (37, 46)	42 (37, 47)	43 (37, 48)
LDL-C, (mg/dl)	50 (40, 60)	50 (39, 60)	50 (39, 60)	48 (39, 58)	48 (39, 57)	52 (41, 62)	52 (41, 62)

Resultados: Capítulo 3 - Estimación de subrogados clínicos de adiposidad visceral

```
#METS-VF
Sup.Fig.1A<-base.2 %>%
  ggplot(aes(x = METSVF)) +
  geom_histogram(aes(y=..density..),fill="#e79b33",col="white", binwidth = 0.05) +
```

```

geom_density(col="#29498d")+
  labs(title = "Metabolic Score for Visceral Fat")+
  xlab ("METS-VF") +
  ylab ("Densidad de área") +
  theme_classic()

Sup.Fig.1A<-egg::tag_facet(Sup.Fig.1A, x = Inf, y = Inf,
                           hjust = 1, open = "", close = "",
                           tag_pool = c(paste0("Media (D.E.)= ", paste0(round(mean(base.2$METSVF),2),
                                         "\nMediana (R.I.Q.)= ", paste0(round(median(base.2$MET,
                                         "\nn= ",nrow(base.2))))))

Warning: The dot-dot notation (`..density..`) was deprecated in ggplot2 3.4.0.
  i Please use `after_stat(density)` instead.

```

```

#DAAT
Sup.Fig.1B<-base.2 %>%
  ggplot(aes(x = DAAT_index)) +
  geom_histogram(aes(y=..density..),fill="#e79b33",col="white", binwidth = 10) +
  geom_density(col="#29498d")+
  labs(title = "Deep-Abdominal-Adipose-Tissue")+
  xlab ("DAAT") +
  ylab ("Densidad de área") +
  theme_classic()

Sup.Fig.1B<-egg::tag_facet(Sup.Fig.1B, x = Inf, y = Inf,
                           hjust = 1, open = "", close = "",
                           tag_pool = c(paste0("Media (D.E.)= ", paste0(round(mean(base.2$DAAT),
                                         "\nMediana (R.I.Q.)= ", paste0(round(median(base.2$DAAT),
                                         "\nn= ",nrow(base.2))))))

#VAI
Sup.Fig.1C<-base.2 %>%
  ggplot(aes(x = VAI_index)) +
  geom_histogram(aes(y=..density..),fill="#e79b33",col="white", binwidth = 0.1) +
  geom_density(col="#29498d")+
  labs(title = "Visceral Adiposity Index ")+
  xlab ("VAI") +
  ylab ("Densidad de área") +
  theme_classic()

```

```

Sup.Fig.1C<-egg::tag_facet(Sup.Fig.1C, x = Inf, y = Inf,
                            hjust = 1, open = "", close = "",
                            tag_pool = c(paste0("Media (D.E.)= ", paste0(round(mean(base.2$,
                                         "\nMediana (R.I.Q.)= ", paste0(round(media
                                         "\nn= ",nrow(base.2))))))
                                         "\nn= ",nrow(base.2)))))

#VAI-GEA
Sup.Fig.1D<-base.2 %>%
  ggplot(aes(x = VAI_GEA_index)) +
  geom_histogram(aes(y=..density..),fill="#e79b33",col="white", binwidth = 0.1) +
  geom_density(col="#29498d")+
  labs(title = "Dysfunctional Adiposity Index ")+
  xlab ("DAI") +
  ylab ("Densidad de área") +
  theme_classic()

Sup.Fig.1D<-egg::tag_facet(Sup.Fig.1D, x = Inf, y = Inf,
                            hjust = 1, open = "", close = "",
                            tag_pool = c(paste0("Media (D.E.)= ", paste0(round(mean(base.2$,
                                         "\nMediana (R.I.Q.)= ", paste0(round(media
                                         "\nn= ",nrow(base.2))))))
                                         "\nn= ",nrow(base.2)))))

#LAAP
Sup.Fig.1E<-base.2 %>%
  ggplot(aes(x = LAAP_index)) +
  geom_histogram(aes(y=..density..),fill="#e79b33",col="white", binwidth = 2.5) +
  geom_density(col="#29498d")+
  labs(title = "Lipid Accumulation Product")+
  xlab ("LAP") +
  ylab ("Densidad de área") +
  theme_classic()

Sup.Fig.1E<-egg::tag_facet(Sup.Fig.1E, x = Inf, y = Inf,
                            hjust = 1, open = "", close = "",
                            tag_pool = c(paste0("Media (D.E.)= ", paste0(round(mean(base.2$,
                                         "\nMediana (R.I.Q.)= ", paste0(round(media
                                         "\nn= ",nrow(base.2))))))
                                         "\nn= ",nrow(base.2))))
```

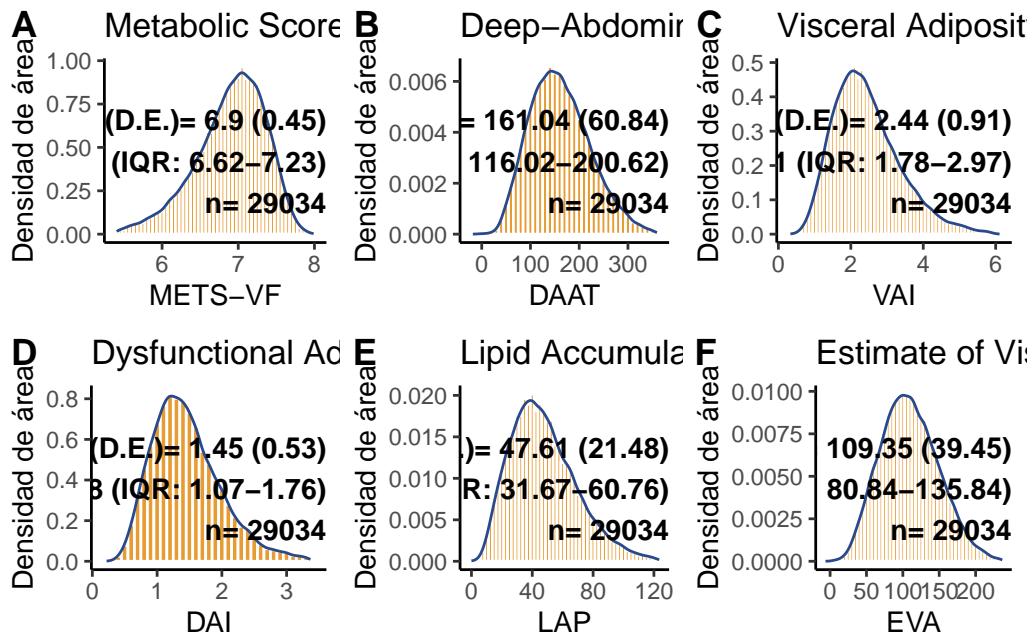
```

#EVA
Sup.Fig.1F<-base.2 %>%
  ggplot(aes(x = EVA_index)) +
  geom_histogram(aes(y=..density..),fill="#e79b33",col="white", binwidth = 5) +
  geom_density(col="#29498d")+
  labs(title = "Estimate of Visceral Adipose Tissue Area ")+
  xlab ("EVA") +
  ylab ("Densidad de área") +
  theme_classic()

Sup.Fig.1F<-egg::tag_facet(Sup.Fig.1F, x = Inf, y = Inf,
                           hjust = 1, open = "", close = "",
                           tag_pool = c(paste0("Media (D.E.)= ", paste0(round(mean(base.2$EVA), 2),
                           "\nMediana (R.I.Q.)= ", paste0(round(median(base.2$EVA), 2),
                           "\nn= ", nrow(base.2))))))

ggarrange(Sup.Fig.1A,Sup.Fig.1B,Sup.Fig.1C,Sup.Fig.1D,Sup.Fig.1E,Sup.Fig.1F,ncol = 3,nrow

```



Resultados: Capítulo 3 - Evaluación de causas de muerte cardiovascular

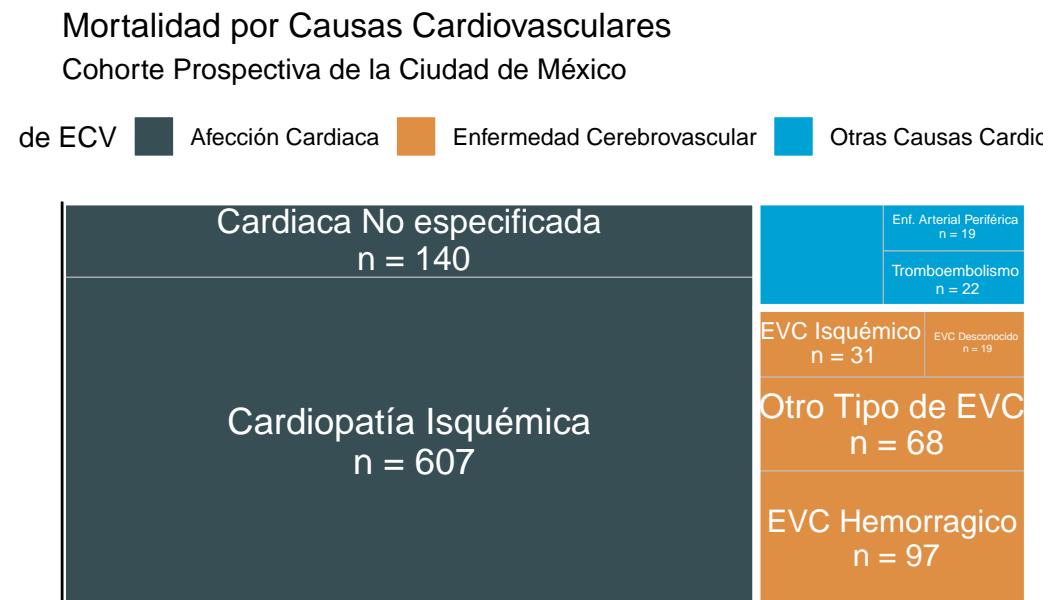
```
df<- data.frame(CLUSTERS=c("Afección Cardiaca",
                            "Afección Cardiaca",
                            "Enfermedad Cerebrovascular",
                            "Enfermedad Cerebrovascular",
                            "Enfermedad Cerebrovascular",
                            "Enfermedad Cerebrovascular",
                            "Otras Causas Cardiovasculares",
                            "Otras Causas Cardiovasculares",
                            "Otras Causas Cardiovasculares"),
prevalence=c(table(base.2$D001)[2],
            table(base.2$D002)[2],
            table(base.2$D004)[2],
            table(base.2$D005)[2],
            table(base.2$D006)[2],
            table(base.2$D007)[2],
            table(base.2$D009)[2],
            table(base.2$D010)[2],
            table(base.2$D011)[2]),
hemisphere=c("Afección Cardiaca",
             "Afección Cardiaca",
             "Enfermedad Cerebrovascular",
             "Enfermedad Cerebrovascular",
             "Enfermedad Cerebrovascular",
             "Enfermedad Cerebrovascular",
             "Otras Causas Cardiovasculares",
             "Otras Causas Cardiovasculares",
             "Otras Causas Cardiovasculares"),
labels=c(paste0("Cardiopatía Isquémica\n n = ",table(base.2$D001)[2]),
        paste0("Cardiaca No especificada\n n = ",table(base.2$D002)[2]),
        paste0("EVC Isquémico\n n = ",table(base.2$D004)[2]),
        paste0("EVC Hemorragico\n n = ",table(base.2$D005)[2]),
        paste0("EVC Desconocido\n n = ",table(base.2$D006)[2]),
        paste0("Otro Tipo de EVC\n n = ",table(base.2$D007)[2]),
        paste0("Tromboembolismo\n n = ",table(base.2$D009)[2]),
        paste0("Enf. Arterial Periférica\n n = ",table(base.2$D010)[2]),
        paste0("Otras Muertes No Especificadas\n n = ",table(base.2$D011)[2])),
ggplot2::ggplot(df,aes(area=prevalence,
```

```

    fill=CLUSTERS,
    label=labels,
    subgroup = hemisphere))+

treemapify::geom_treemap(layout="squarified")+
geom_treemap_subgroup_border(colour = "white")+
geom_treemap_text(place = "centre",size = 14,colour = "white")+
labs(fill="Grupo de ECV",title = "Mortalidad por Causas Cardiovasculares",subtitle = "Co-
ggsci::scale_fill_jama()+
theme_classic()+
xlab("")+
ylab("")+
theme(legend.position = "top")

```



Resultados: Capítulo 3 - Resultados del modelaje de riesgos competitivos

```
#Muerte All Vascular
base.2$MUERTE_VASCULAR
```

Warning: Unknown or uninitialized column: `MUERTE_VASCULAR`.

NULL

```
base.2$MUERTE_VASCULAR[base.2$STATUS=="A" & base.2$D015==0]<-0

Warning: Unknown or uninitialized column: `MUERTE_VASCULAR`.

base.2$MUERTE_VASCULAR[base.2$STATUS=="D" & base.2$D015==1]<-1
base.2$MUERTE_VASCULAR[base.2$STATUS=="D" & base.2$D015==0]<-2

event<- base.2$MUERTE_VASCULAR
event<- factor(event, 0:2, labels=c("censor","Vascular","death_other"))

#METS-VF
fgfit1<-FGR(Hist(PERSON_YEARS,MUERTE_VASCULAR)~scale(METSVF),data=base.2,cause = 1)
summary(fgfit1)
```

Competing Risks Regression

Call:

```
FGR(formula = Hist(PERSON_YEARS, MUERTE_VASCULAR) ~ scale(METSVF),
     data = base.2, cause = 1)

      coef exp(coef) se(coef)     z p-value
scale(METSVF)  0.95      2.59   0.0446 21.3      0

      exp(coef) exp(-coef) 2.5% 97.5%
scale(METSVF)    2.59      0.387  2.37   2.82
```

Num. cases = 29034
Pseudo Log-likelihood = -10255
Pseudo likelihood ratio test = 636 on 1 df,

```
#Deep-Abdominal Adipose Tissue index
fgfit2<-FGR(Hist(PERSON_YEARS,MUERTE_VASCULAR)~scale(DAAT_index),data=base.2,cause = 1)
summary(fgfit2)
```

Competing Risks Regression

```

Call:
FGR(formula = Hist(PERSON_YEARS, MUERTE_VASCULAR) ~ scale(DAAT_index),
     data = base.2, cause = 1)

            coef exp(coef) se(coef)      z p-value
scale(DAAT_index) 0.383      1.47   0.0264 14.5       0

            exp(coef) exp(-coef) 2.5% 97.5%
scale(DAAT_index)      1.47      0.682 1.39  1.54

Num. cases = 29034
Pseudo Log-likelihood = -10490
Pseudo likelihood ratio test = 167 on 1 df,

#Visceral Adiposity Index
fgfit3<-FGR(Hist(PERSON_YEARS,MUERTE_VASCULAR)~scale(VAI_index),data=base.2,cause = 1)
summary(fgfit3)

```

Competing Risks Regression

```

Call:
FGR(formula = Hist(PERSON_YEARS, MUERTE_VASCULAR) ~ scale(VAI_index),
     data = base.2, cause = 1)

            coef exp(coef) se(coef)      z p-value
scale(VAI_index) 0.0273      1.03   0.0302 0.903      0.37

            exp(coef) exp(-coef) 2.5% 97.5%
scale(VAI_index)      1.03      0.973 0.969  1.09

Num. cases = 29034
Pseudo Log-likelihood = -10573
Pseudo likelihood ratio test = 0.78 on 1 df,

#GEA-VAI
fgfit4<-FGR(Hist(PERSON_YEARS,MUERTE_VASCULAR)~scale(VAI_GEA_index),data=base.2,cause = 1)
summary(fgfit4)

```

Competing Risks Regression

```

Call:
FGR(formula = Hist(PERSON_YEARS, MUERTE_VASCULAR) ~ scale(VAI_GEA_index),
     data = base.2, cause = 1)

            coef exp(coef) se(coef)    z p-value
scale(VAI_GEA_index) 0.0443      1.05   0.0298 1.49   0.14

            exp(coef) exp(-coef) 2.5% 97.5%
scale(VAI_GEA_index)      1.05      0.957 0.986 1.11

Num. cases = 29034
Pseudo Log-likelihood = -10572
Pseudo likelihood ratio test = 2.07 on 1 df,

#Lipid Accumulation Product
fgfit5<-FGR(Hist(PERSON_YEARS,MUERTE_VASCULAR)~scale(LAAP_index),data=base.2,cause = 1)
summary(fgfit5)

```

Competing Risks Regression

```

Call:
FGR(formula = Hist(PERSON_YEARS, MUERTE_VASCULAR) ~ scale(LAAP_index),
     data = base.2, cause = 1)

            coef exp(coef) se(coef)    z p-value
scale(LAAP_index) 0.179      1.2   0.0267 6.7 2.1e-11

            exp(coef) exp(-coef) 2.5% 97.5%
scale(LAAP_index)      1.2      0.836 1.14  1.26

Num. cases = 29034
Pseudo Log-likelihood = -10555
Pseudo likelihood ratio test = 35.9 on 1 df,

#Eva Index
fgfit6<-FGR(Hist(PERSON_YEARS,MUERTE_VASCULAR)~scale(EVA_index),data=base.2,cause = 1)
summary(fgfit6)

```

Competing Risks Regression

```

Call:
FGR(formula = Hist(PERSON_YEARS, MUERTE_VASCULAR) ~ scale(EVA_index),
     data = base.2, cause = 1)

            coef exp(coef) se(coef)      z p-value
scale(EVA_index) 0.735      2.09   0.0273 26.9      0

            exp(coef) exp(-coef) 2.5% 97.5%
scale(EVA_index)      2.09       0.48 1.98   2.2

Num. cases = 29034
Pseudo Log-likelihood = -10272
Pseudo likelihood ratio test = 602 on 1 df,

#Depress
fgfit7<-FGR(Hist(PERSON_YEARS,MUERTE_VASCULAR)~scale(Depres_index),data=base.2,cause = 1)
summary(fgfit7)

Competing Risks Regression

Call:
FGR(formula = Hist(PERSON_YEARS, MUERTE_VASCULAR) ~ scale(Depres_index),
     data = base.2, cause = 1)

            coef exp(coef) se(coef)      z p-value
scale(Depres_index) 0.907      2.48   0.046 19.7      0

            exp(coef) exp(-coef) 2.5% 97.5%
scale(Depres_index)      2.48       0.404 2.26   2.71

Num. cases = 10593
Pseudo Log-likelihood = -3965
Pseudo likelihood ratio test = 378 on 1 df,

#Any Cardiac Death
base.2$MUERTE_CARDIO

Warning: Unknown or uninitialized column: `MUERTE_CARDIO`.

NULL

```

```
base.2$MUERTE_CARDIO[base.2$STATUS=="A" & base.2$D003==0]<-0
```

Warning: Unknown or uninitialized column: `MUERTE_CARDIO`.

```
base.2$MUERTE_CARDIO[base.2$STATUS=="D" & base.2$D003==1]<-1  
base.2$MUERTE_CARDIO[base.2$STATUS=="D" & base.2$D003==0]<-2
```

#METS-VF

```
fg.fit.1.cardio<-FGR(Hist(PERSON_YEARS,MUERTE_CARDIO)~scale(METSVF),data=base.2,cause = 1)  
summary(fg.fit.1.cardio)
```

Competing Risks Regression

Call:

```
FGR(formula = Hist(PERSON_YEARS, MUERTE_CARDIO) ~ scale(METSVF),  
     data = base.2, cause = 1)
```

	coef	exp(coef)	se(coef)	z	p-value
scale(METSVF)	0.94	2.56	0.0524	17.9	0
		exp(coef)	exp(-coef)	2.5%	97.5%
scale(METSVF)		2.56	0.391	2.31	2.84

Num. cases = 29034

Pseudo Log-likelihood = -7370

Pseudo likelihood ratio test = 450 on 1 df,

#Deep-Abdominal Adipose Tissue index

```
fg.fit.2.cardio<-FGR(Hist(PERSON_YEARS,MUERTE_CARDIO)~scale(DAAT_index),data=base.2,cause  
summary(fg.fit.2.cardio)
```

Competing Risks Regression

Call:

```
FGR(formula = Hist(PERSON_YEARS, MUERTE_CARDIO) ~ scale(DAAT_index),  
     data = base.2, cause = 1)
```

	coef	exp(coef)	se(coef)	z	p-value
scale(DAAT_index)	0.393	1.48	0.0311	12.6	0

```
exp(coef) exp(-coef) 2.5% 97.5%
scale(DAAT_index)      1.48      0.675 1.39  1.57
```

```
Num. cases = 29034
Pseudo Log-likelihood = -7532
Pseudo likelihood ratio test = 126 on 1 df,
```

```
#Visceral Adiposity Index
fg.fit.3.cardio<-FGR(Hist(PERSON_YEARS,MUERTE_CARDIO)~scale(VAI_index),data=base.2,cause =
summary(fg.fit.3.cardio)
```

Competing Risks Regression

```
Call:
FGR(formula = Hist(PERSON_YEARS, MUERTE_CARDIO) ~ scale(VAI_index),
     data = base.2, cause = 1)
```

```
coef exp(coef) se(coef)      z p-value
scale(VAI_index) -0.00692    0.993   0.0363 -0.191    0.85
```

```
exp(coef) exp(-coef) 2.5% 97.5%
scale(VAI_index)      0.993      1.01  0.925  1.07
```

```
Num. cases = 29034
Pseudo Log-likelihood = -7595
Pseudo likelihood ratio test = 0.04 on 1 df,
```

```
#GEA-VAI
fg.fit.4.cardio<-FGR(Hist(PERSON_YEARS,MUERTE_CARDIO)~scale(VAI_GEA_index),data=base.2,cause =
summary(fg.fit.4.cardio)
```

Competing Risks Regression

```
Call:
FGR(formula = Hist(PERSON_YEARS, MUERTE_CARDIO) ~ scale(VAI_GEA_index),
     data = base.2, cause = 1)
```

```
coef exp(coef) se(coef)      z p-value
scale(VAI_GEA_index) 0.0116     1.01   0.0357 0.325    0.74
```

```
exp(coef) exp(-coef) 2.5% 97.5%
scale(VAI_GEA_index)      1.01      0.988 0.943 1.09
```

```
Num. cases = 29034
Pseudo Log-likelihood = -7595
Pseudo likelihood ratio test = 0.1 on 1 df,
```

```
#Lipid Accumulation Product
fg.fit.5.cardio<-FGR(Hist(PERSON_YEARS,MUERTE_CARDIO)~scale(LAAP_index),data=base.2,cause=1)
summary(fg.fit.5.cardio)
```

Competing Risks Regression

```
Call:
FGR(formula = Hist(PERSON_YEARS, MUERTE_CARDIO) ~ scale(LAAP_index),
     data = base.2, cause = 1)
```

```
coef exp(coef) se(coef)    z p-value
scale(LAAP_index) 0.162      1.18   0.0313 5.18 2.3e-07
```

```
exp(coef) exp(-coef) 2.5% 97.5%
scale(LAAP_index)      1.18      0.85 1.11  1.25
```

```
Num. cases = 29034
Pseudo Log-likelihood = -7584
Pseudo likelihood ratio test = 20.9 on 1 df,
```

```
#Eva Index
fg.fit.6.cardio<-FGR(Hist(PERSON_YEARS,MUERTE_CARDIO)~scale(EVA_index),data=base.2,cause=1)
summary(fg.fit.6.cardio)
```

Competing Risks Regression

```
Call:
FGR(formula = Hist(PERSON_YEARS, MUERTE_CARDIO) ~ scale(EVA_index),
     data = base.2, cause = 1)
```

```
coef exp(coef) se(coef)    z p-value
scale(EVA_index) 0.737      2.09   0.0319 23.1       0
```

```
exp(coef) exp(-coef) 2.5% 97.5%
scale(EVA_index)      2.09       0.479 1.96  2.22
```

```
Num. cases = 29034
Pseudo Log-likelihood = -7377
Pseudo likelihood ratio test = 436 on 1 df,
```

```
#Depress
fg.fit.7.cardio<-FGR(Hist(PERSON_YEARS,MUERTE_CARDIO)~scale(Depres_index),data=base.2,cause=1)
summary(fg.fit.7.cardio)
```

Competing Risks Regression

```
Call:
FGR(formula = Hist(PERSON_YEARS, MUERTE_CARDIO) ~ scale(Depres_index),
     data = base.2, cause = 1)
```

	coef	exp(coef)	se(coef)	z	p-value
scale(Depres_index)	0.869	2.39	0.0534	16.3	0

	exp(coef)	exp(-coef)	2.5%	97.5%
scale(Depres_index)	2.39	0.419	2.15	2.65

```
Num. cases = 10593
Pseudo Log-likelihood = -2894
Pseudo likelihood ratio test = 255 on 1 df,
```

```
#Any Cerebrovascular Death
base.2$MUERTE_STROKE
```

```
Warning: Unknown or uninitialized column: `MUERTE_STROKE`.
```

```
NULL
```

```
base.2$MUERTE_STROKE[base.2$STATUS=="A" & base.2$D008==0]<-0
```

```
Warning: Unknown or uninitialized column: `MUERTE_STROKE`.
```

```

base.2$MUERTE_STROKE[base.2$STATUS=="D" & base.2$D008==1]<-1
base.2$MUERTE_STROKE[base.2$STATUS=="D" & base.2$D008==0]<-2

#METS-VF
fg.fit.1.stroke<-FGR(Hist(PERSON_YEARS,MUERTE_STROKE)~scale(METSVF),data=base.2,cause = 1)
summary(fg.fit.1.stroke)

```

Competing Risks Regression

Call:

```
FGR(formula = Hist(PERSON_YEARS, MUERTE_STROKE) ~ scale(METSVF),
  data = base.2, cause = 1)
```

	coef	exp(coef)	se(coef)	z	p-value
scale(METSVF)	1.01	2.74	0.0976	10.3	0
		exp(coef)	exp(-coef)	2.5%	97.5%
scale(METSVF)		2.74	0.364	2.27	3.32

Num. cases = 29034

Pseudo Log-likelihood = -2127

Pseudo likelihood ratio test = 146 on 1 df,

```

#Deep-Abdominal Adipose Tissue index
fg.fit.2.stroke<-FGR(Hist(PERSON_YEARS,MUERTE_STROKE)~scale(DAAT_index),data=base.2,cause = 1)
summary(fg.fit.2.stroke)

```

Competing Risks Regression

Call:

```
FGR(formula = Hist(PERSON_YEARS, MUERTE_STROKE) ~ scale(DAAT_index),
  data = base.2, cause = 1)
```

	coef	exp(coef)	se(coef)	z	p-value
scale(DAAT_index)	0.331	1.39	0.0564	5.87	4.3e-09
		exp(coef)	exp(-coef)	2.5%	97.5%
scale(DAAT_index)		1.39	0.718	1.25	1.56

Num. cases = 29034

```

Pseudo Log-likelihood = -2187
Pseudo likelihood ratio test = 25.6 on 1 df,

#Visceral Adiposity Index
fg.fit.3.stroke<-FGR(Hist(PERSON_YEARS,MUERTE_STROKE)~scale(VAI_index),data=base.2,cause =
summary(fg.fit.3.stroke)

```

Competing Risks Regression

Call:
FGR(formula = Hist(PERSON_YEARS, MUERTE_STROKE) ~ scale(VAI_index),
data = base.2, cause = 1)

	coef	exp(coef)	se(coef)	z	p-value
scale(VAI_index)	0.121	1.13	0.064	1.89	0.059
		exp(coef)	exp(-coef)	2.5%	97.5%
scale(VAI_index)		1.13	0.886	0.995	1.28

Num. cases = 29034
Pseudo Log-likelihood = -2198
Pseudo likelihood ratio test = 3.33 on 1 df,

```

#GEA-VAI
fg.fit.4.stroke<-FGR(Hist(PERSON_YEARS,MUERTE_STROKE)~scale(VAI_GEA_index),data=base.2,cause =
summary(fg.fit.4.stroke)

```

Competing Risks Regression

Call:
FGR(formula = Hist(PERSON_YEARS, MUERTE_STROKE) ~ scale(VAI_GEA_index),
data = base.2, cause = 1)

	coef	exp(coef)	se(coef)	z	p-value
scale(VAI_GEA_index)	0.114	1.12	0.0639	1.78	0.075
		exp(coef)	exp(-coef)	2.5%	97.5%
scale(VAI_GEA_index)		1.12	0.892	0.989	1.27

Num. cases = 29034

```

Pseudo Log-likelihood = -2198
Pseudo likelihood ratio test = 2.94 on 1 df,

#Lipid Accumulation Product
fg.fit.5.stroke<-FGR(Hist(PERSON_YEARS,MUERTE_STROKE)~scale(LAAP_index),data=base.2,cause
summary(fg.fit.5.stroke)

```

Competing Risks Regression

Call:
FGR(formula = Hist(PERSON_YEARS, MUERTE_STROKE) ~ scale(LAAP_index),
data = base.2, cause = 1)

	coef	exp(coef)	se(coef)	z	p-value
scale(LAAP_index)	0.271	1.31	0.0584	4.64	3.6e-06
		exp(coef)	exp(-coef)	2.5%	97.5%
scale(LAAP_index)		1.31	0.763	1.17	1.47

Num. cases = 29034
Pseudo Log-likelihood = -2191
Pseudo likelihood ratio test = 17.6 on 1 df,

```

#Eva Index
fg.fit.6.stroke<-FGR(Hist(PERSON_YEARS,MUERTE_STROKE)~scale(EVA_index),data=base.2,cause =
summary(fg.fit.6.stroke)

```

Competing Risks Regression

Call:
FGR(formula = Hist(PERSON_YEARS, MUERTE_STROKE) ~ scale(EVA_index),
data = base.2, cause = 1)

	coef	exp(coef)	se(coef)	z	p-value
scale(EVA_index)	0.718	2.05	0.0591	12.1	0
		exp(coef)	exp(-coef)	2.5%	97.5%
scale(EVA_index)		2.05	0.488	1.83	2.3

Num. cases = 29034

```

Pseudo Log-likelihood = -2140
Pseudo likelihood ratio test = 120 on 1 df,

#Depress
fg.fit.7.stroke<-FGR(Hist(PERSON_YEARS,MUERTE_STROKE)~scale(Depres_index),data=base.2,caus
summary(fg.fit.7.stroke)

Competing Risks Regression

Call:
FGR(formula = Hist(PERSON_YEARS, MUERTE_STROKE) ~ scale(Depres_index),
     data = base.2, cause = 1)

      coef exp(coef) se(coef)    z p-value
scale(Depres_index) 1.05      2.85    0.11 9.49      0
                                         exp(coef) exp(-coef) 2.5% 97.5%
scale(Depres_index)      2.85      0.351  2.29   3.54

Num. cases = 10593
Pseudo Log-likelihood = -695
Pseudo likelihood ratio test = 88.6 on 1 df,

#Other CVD
base.2$MUERTE_OTRAS

Warning: Unknown or uninitialized column: `MUERTE_OTRAS`.

NULL

base.2$MUERTE_OTRAS[base.2$D009==1]<-1

Warning: Unknown or uninitialized column: `MUERTE_OTRAS`.

base.2$MUERTE_OTRAS[base.2$D010==1]<-1
base.2$MUERTE_OTRAS[base.2$D011==1]<-1
base.2$MUERTE_OTRAS[base.2$D012==1]<-1

```

```

base.2$MUERTE_OTRAS<-na.tools::na.replace(base.2$MUERTE_OTRAS,0)

base.2$MUERTE_OTRAS_2[base.2$STATUS=="A" & base.2$MUERTE_OTRAS==0]<-0

```

Warning: Unknown or uninitialized column: `MUERTE_OTRAS_2`.

```

base.2$MUERTE_OTRAS_2[base.2$STATUS=="D" & base.2$MUERTE_OTRAS==1]<-1
base.2$MUERTE_OTRAS_2[base.2$STATUS=="D" & base.2$MUERTE_OTRAS==0]<-2

```

```

#METS-VF
fg.fit.1.others<-FGR(Hist(PERSON_YEARS,MUERTE_OTRAS_2)~scale(METSVF),data=base.2,cause = 1)
summary(fg.fit.1.others)

```

Competing Risks Regression

Call:

```
FGR(formula = Hist(PERSON_YEARS, MUERTE_OTRAS_2) ~ scale(METSVF),
     data = base.2, cause = 1)
```

	coef	exp(coef)	se(coef)	z	p-value
scale(METSVF)	0.734	2.08	0.151	4.85	1.2e-06
		exp(coef)	exp(-coef)	2.5%	97.5%
scale(METSVF)		2.08	0.48	1.55	2.8

```
Num. cases = 29034
Pseudo Log-likelihood = -771
Pseudo likelihood ratio test = 30.7 on 1 df,
```

```
#Deep-Abdominal Adipose Tissue index
fg.fit.2.others<-FGR(Hist(PERSON_YEARS,MUERTE_OTRAS_2)~scale(DAAT_index),data=base.2,cause = 1)
summary(fg.fit.2.others)
```

Competing Risks Regression

Call:

```
FGR(formula = Hist(PERSON_YEARS, MUERTE_OTRAS_2) ~ scale(DAAT_index),
     data = base.2, cause = 1)
```

```

            coef exp(coef) se(coef)    z p-value
scale(DAAT_index) 0.392      1.48     0.102 3.83 0.00013

            exp(coef) exp(-coef) 2.5% 97.5%
scale(DAAT_index)      1.48      0.676 1.21  1.81

Num. cases = 29034
Pseudo Log-likelihood = -780
Pseudo likelihood ratio test = 12.9 on 1 df,

```

```

#Visceral Adiposity Index
fg.fit.3.others<-FGR(Hist(PERSON_YEARS,MUERTE_OTRAS_2)~scale(VAI_index),data=base.2,cause
summary(fg.fit.3.others)

```

Competing Risks Regression

```

Call:
FGR(formula = Hist(PERSON_YEARS, MUERTE_OTRAS_2) ~ scale(VAI_index),
     data = base.2, cause = 1)

```

```

            coef exp(coef) se(coef)    z p-value
scale(VAI_index) 0.0813      1.08     0.102 0.8   0.42

            exp(coef) exp(-coef) 2.5% 97.5%
scale(VAI_index)      1.08      0.922 0.889  1.32

```

```

Num. cases = 29034
Pseudo Log-likelihood = -786
Pseudo likelihood ratio test = 0.53 on 1 df,

```

```

#GEA-VAI
fg.fit.4.others<-FGR(Hist(PERSON_YEARS,MUERTE_OTRAS_2)~scale(VAI_GEA_index),data=base.2,cause
summary(fg.fit.4.others)

```

Competing Risks Regression

```

Call:
FGR(formula = Hist(PERSON_YEARS, MUERTE_OTRAS_2) ~ scale(VAI_GEA_index),
     data = base.2, cause = 1)

```

```

            coef exp(coef) se(coef)     z p-value
scale(VAI_GEA_index) 0.15      1.16   0.0979 1.53    0.13

            exp(coef) exp(-coef) 2.5% 97.5%
scale(VAI_GEA_index)      1.16      0.861 0.959  1.41

Num. cases = 29034
Pseudo Log-likelihood = -786
Pseudo likelihood ratio test = 1.85 on 1 df,

```

```

#Lipid Accumulation Product
fg.fit.5.others<-FGR(Hist(PERSON_YEARS,MUERTE_OTRAS_2)~scale(LAAP_index),data=base.2,cause=1)
summary(fg.fit.5.others)

```

Competing Risks Regression

```

Call:
FGR(formula = Hist(PERSON_YEARS, MUERTE_OTRAS_2) ~ scale(LAAP_index),
     data = base.2, cause = 1)

```

	coef	exp(coef)	se(coef)	z	p-value
scale(LAAP_index)	0.0641	1.07	0.103	0.619	0.54
		exp(coef)	exp(-coef)	2.5%	97.5%
scale(LAAP_index)		1.07	0.938	0.87	1.31

```

Num. cases = 29034
Pseudo Log-likelihood = -787
Pseudo likelihood ratio test = 0.32 on 1 df,

```

```

#Eva Index
fg.fit.6.others<-FGR(Hist(PERSON_YEARS,MUERTE_OTRAS_2)~scale(EVA_index),data=base.2,cause=1)
summary(fg.fit.6.others)

```

Competing Risks Regression

```

Call:
FGR(formula = Hist(PERSON_YEARS, MUERTE_OTRAS_2) ~ scale(EVA_index),
     data = base.2, cause = 1)

```

```

            coef exp(coef) se(coef)      z p-value
scale(EVA_index) 0.642        1.9     0.101 6.38 1.8e-10

            exp(coef) exp(-coef) 2.5% 97.5%
scale(EVA_index)       1.9        0.526 1.56  2.32

Num. cases = 29034
Pseudo Log-likelihood = -770
Pseudo likelihood ratio test = 34.3 on 1 df,

#Depress
fg.fit.7.others<-FGR(Hist(PERSON_YEARS,MUERTE_OTRAS_2)~scale(Depres_index),data=base.2,cau
summary(fg.fit.7.others)

```

Competing Risks Regression

```

Call:
FGR(formula = Hist(PERSON_YEARS, MUERTE_OTRAS_2) ~ scale(Depres_index),
     data = base.2, cause = 1)

            coef exp(coef) se(coef)      z p-value
scale(Depres_index) 0.757        2.13     0.128 5.91 3.4e-09

            exp(coef) exp(-coef) 2.5% 97.5%
scale(Depres_index)       2.13        0.469 1.66  2.74

Num. cases = 10593
Pseudo Log-likelihood = -384
Pseudo likelihood ratio test = 25.7 on 1 df,

```

Resultados: Capítulo 3 - Métricas de calibración

```

Figure4A<-ggplotify::as.ggplot(~calPlot(list("METS-VF"=fgfit1,
                                              "DAAT"=fgfit2,
                                              "LAP"=fgfit5,
                                              "EVA"=fgfit6),
                                              time=c(20),cores = 3,col = c(ggsci::pal_jama("default")(6)),
                                              showPseudo=FALSE,
                                              type="risk",
                                              data=base.2,

```

```

        xlim=c(0,0.20),
        ylim=c(0,0.20),
        xlab = c("Probabilidad del Evento Predicho"),
        ylab = c("Frecuencia de Eventos Observados")))+
ggtitle("Todas las Causas Cardiovaseulares")

```

```

[1] "scale(METSVF)"
[1] "scale(DAAT_index)"
[1] "scale(LAAP_index)"
[1] "scale(EVA_index)"

```

```

Figure4B<-ggplotify::as.ggplot(~calPlot(list("METS-VF"=fg.fit.1.cardio,
  "DAAT"=fg.fit.2.cardio,
  "LAP"=fg.fit.5.cardio,
  "EVA"=fg.fit.6.cardio),
  time=c(20),cores = 3,col = c(ggsci::pal_jama("default")(6))[c(1:2,5:6)],
  showPseudo=FALSE,
  type="risk",
  data=base.2,
  xlim=c(0,0.20),
  ylim=c(0,0.20),
  xlab = c("Probabilidad del Evento Predicho"),
  ylab = c("Frecuencia de Eventos Observados")))+
ggtitle("Afecciones Cardíacas")

```

```

[1] "scale(METSVF)"
[1] "scale(DAAT_index)"
[1] "scale(LAAP_index)"
[1] "scale(EVA_index)"

```

```

Figure4C<-ggplotify::as.ggplot(~calPlot(list("METS-VF"=fg.fit.1.stroke,
  "DAAT"=fg.fit.2.stroke,
  "LAP"=fg.fit.5.stroke,
  "EVA"=fg.fit.6.stroke),
  time=c(15),cores = 3,col = c(ggsci::pal_jama("default")(6))[c(1:2,5:6)],
  showPseudo=FALSE,
  type="risk",
  data=base.2,
  xlim=c(0,0.05),

```

```

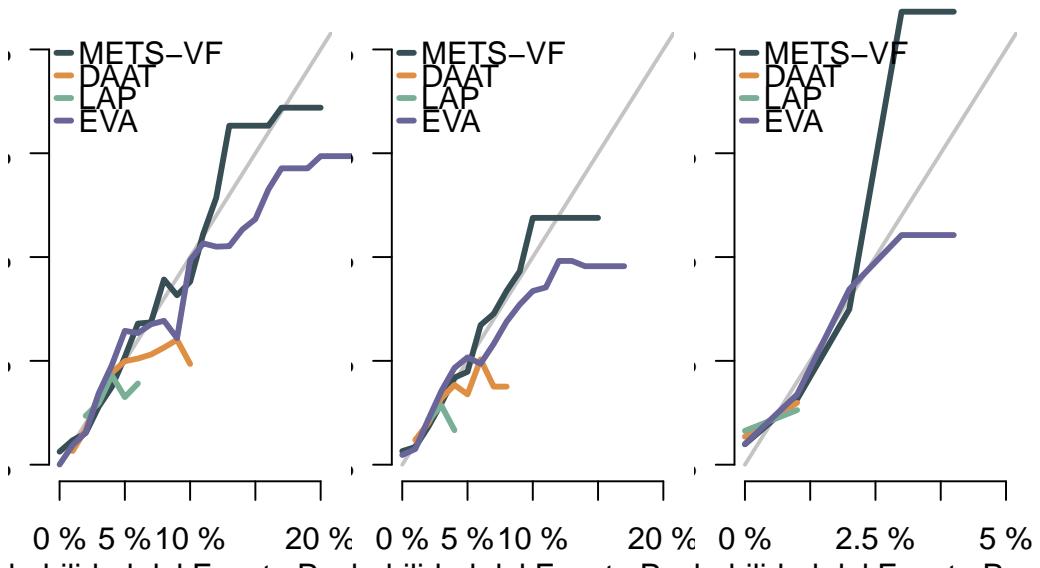
    ylim=c(0,0.05),
    xlab = c("Probabilidad del Evento Predicho"),
    ylab = c("Frecuencia de Eventos Observados")))+
  ggtitle("Enfermedades Cerebrovasculares")

[1] "scale(METSVF)"
[1] "scale(DAAT_index)"
[1] "scale(LAAP_index)"
[1] "scale(EVA_index)"

ggarrange(Figure4A,Figure4B,Figure4C,ncol = 3,nrow = 1)

```

Todas las Causas Cardíacas Enfermedades Cardíacas Enfermedades Cerebrales



Resultados: Capítulo 3 - Metricas de rendimiento general

```

#ROC Metrics (Overall CVD Mortality)
ROC.df.1<-Score(list("METS-VF"=fgfit1,
  "DAAT"=fgfit2,
  "VAI"=fgfit3,
  "DAI"=fgfit4,

```

```

    "LAP"=fgfit5,
    "EVA"=fgfit6),
formula=Hist(PERSON_YEARS,MUERTE_VASCULAR)~1,
data=base.2,
conf.int=TRUE,
summary="risks",
metrics="auc",
plots="roc")

```

```

[1] "scale(METSVF)"
[1] "scale(DAAT_index)"
[1] "scale(VAI_index)"
[1] "scale(VAI_GEA_index)"
[1] "scale(LAAP_index)"
[1] "scale(EVA_index)"

```

```

#ROC Metrics (Ischemic Heart Disease)
ROC.df.2<-Score(list("METS-VF"=fg.fit.1.cardio,
                      "DAAT"=fg.fit.2.cardio,
                      "VAI"=fg.fit.3.cardio,
                      "DAI"=fg.fit.4.cardio,
                      "LAP"=fg.fit.5.cardio,
                      "EVA"=fg.fit.6.cardio),
                  formula=Hist(PERSON_YEARS,MUERTE_CARDIO)~1,
                  data=base.2,
                  conf.int=TRUE,
                  summary="risks",
                  metrics="auc",
                  plots="roc")

```

```

[1] "scale(METSVF)"
[1] "scale(DAAT_index)"
[1] "scale(VAI_index)"
[1] "scale(VAI_GEA_index)"
[1] "scale(LAAP_index)"
[1] "scale(EVA_index)"

```

```

#ROC Metrics (Stroke)
ROC.df.3<-Score(list("METS-VF"=fg.fit.1.stroke,

```

```

    "DAAT"=fg.fit.2.stroke,
    "VAI"=fg.fit.3.stroke,
    "DAI"=fg.fit.4.stroke,
    "LAP"=fg.fit.5.stroke,
    "EVA"=fg.fit.6.stroke),
formula=Hist(PERSON_YEARS,MUERTE_STROKE)~1,
data=base.2,
conf.int=TRUE,
summary="risks",
metrics="auc",
plots="roc")

[1] "scale(METSVF)"
[1] "scale(DAAT_index)"
[1] "scale(VAI_index)"
[1] "scale(VAI_GEA_index)"
[1] "scale(LAAP_index)"
[1] "scale(EVA_index)"

#ROC Metrics (Others)
ROC.df.4<-Score(list("METS-VF"=fg.fit.1.others,
                      "DAAT"=fg.fit.2.others,
                      "VAI"=fg.fit.3.others,
                      "DAI"=fg.fit.4.others,
                      "LAP"=fg.fit.5.others,
                      "EVA"=fg.fit.6.others),
formula=Hist(PERSON_YEARS,MUERTE_OTRAS_2)~1,
data=base.2,
conf.int=TRUE,
summary="risks",
metrics="auc",
plots="roc")

[1] "scale(METSVF)"
[1] "scale(DAAT_index)"
[1] "scale(VAI_index)"
[1] "scale(VAI_GEA_index)"
[1] "scale(LAAP_index)"
[1] "scale(EVA_index)"

```

```

#ROC CURVE

Figure2A<-ggplotify::as.ggplot(~plotROC(ROC.df.1,col = c(ggsci::pal_jama("default"))(6)),
                                xlab = "Tasa de Falsos Positivos (1-Especificidad)",
                                ylab = "Tasa de Verdaderos Positivos (Sensibilidad)")+
  ggttitle("Todas las Causas Cardiovasculares")

Figure2B<-ggplotify::as.ggplot(~plotROC(ROC.df.2,col = c(ggsci::pal_jama("default"))(6)),
                                xlab = "Tasa de Falsos Positivos (1-Especificidad)",
                                ylab = "Tasa de Verdaderos Positivos (Sensibilidad)")+
  ggttitle("Afecciones Cardíacas")

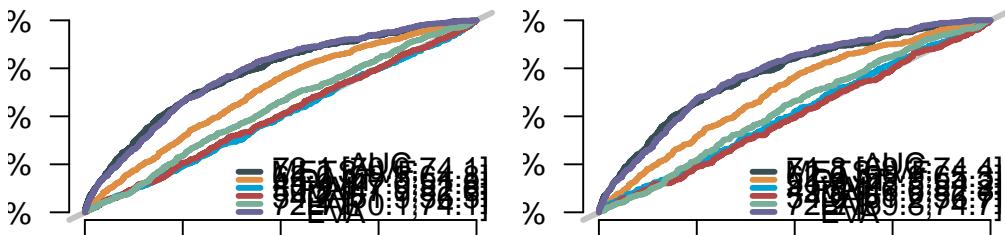
Figure2C<-ggplotify::as.ggplot(~plotROC(ROC.df.3,col = c(ggsci::pal_jama("default"))(6)),
                                xlab = "Tasa de Falsos Positivos (1-Especificidad)",
                                ylab = "Tasa de Verdaderos Positivos (Sensibilidad)")+
  ggttitle("Enfermedades Cerebrovasculares")

Figure2D<-ggplotify::as.ggplot(~plotROC(ROC.df.4,col = c(ggsci::pal_jama("default"))(6)),
                                xlab = "Tasa de Falsos Positivos (1-Especificidad)",
                                ylab = "Tasa de Verdaderos Positivos (Sensibilidad)")+
  ggttitle("Otras Causas Cardiovasculares")

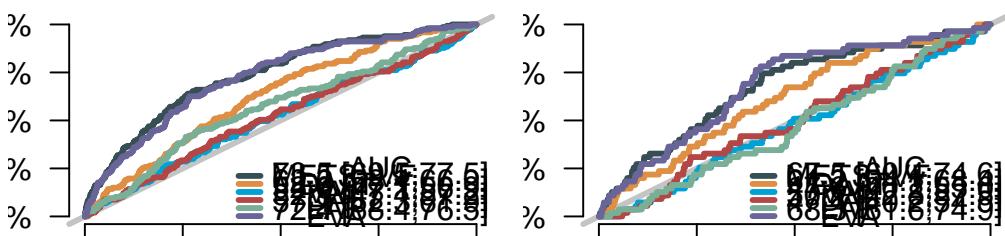
ggarrange(Figure2A,Figure2B,Figure2C,Figure2D,ncol = 2,nrow = 2)

```

Todas las Causas Cardiovasculares Afecciones Cardíacas



Enfermedades Cerebrovasculares Otras Causas Cardiovasculares



Resultados: Capítulo 3 - Estimación del rendimiento pronóstico durante el tiempo de seguimiento

```
#ROC Metrics (Overall CVD Mortality)
ROC.time.df.1<-Score(list("METS-VF"=fgfit1,
                           "DAAT"=fgfit2,
                           "VAI"=fgfit3,
                           "DAI"=fgfit4,
                           "LAP"=fgfit5,
                           "EVA"=fgfit6),
                           formula=Hist(PERSON_YEARS,MUERTE_VASCULAR)~1,
                           data=base.2,
                           times = seq(1,20,1),
                           conf.int=TRUE,
                           summary="risks",
                           metrics="auc",
                           plots="roc")
```

```
[1] "scale(METSVF)"
[1] "scale(DAAT_index)"
[1] "scale(VAI_index)"
```

```

[1] "scale(VAI_GEA_index)"
[1] "scale(LAAP_index)"
[1] "scale(EVA_index)"

#ROC Metrics (Cardiac Causes)
ROC.time.df.2<-Score(list("METS-VF"=fg.fit.1.cardio,
                           "DAAT"=fg.fit.2.cardio,
                           "VAI"=fg.fit.3.cardio,
                           "DAI"=fg.fit.4.cardio,
                           "LAP"=fg.fit.5.cardio,
                           "EVA"=fg.fit.6.cardio),
                           formula=Hist(PERSON_YEARS,MUERTE_CARDIO)~1,
                           data=base.2,
                           times = seq(1,20,1),
                           conf.int=TRUE,
                           summary="risks",
                           metrics="auc",
                           plots="roc")

[1] "scale(METSVF)"
[1] "scale(DAAT_index)"
[1] "scale(VAI_index)"
[1] "scale(VAI_GEA_index)"
[1] "scale(LAAP_index)"
[1] "scale(EVA_index)"

#ROC Metrics (Cerebrovascular Causes)
ROC.time.df.3<-Score(list("METS-VF"=fg.fit.1.stroke,
                           "DAAT"=fg.fit.2.stroke,
                           "VAI"=fg.fit.3.stroke,
                           "DAI"=fg.fit.4.stroke,
                           "LAP"=fg.fit.5.stroke,
                           "EVA"=fg.fit.6.stroke),
                           formula=Hist(PERSON_YEARS,MUERTE_STROKE)~1,
                           data=base.2,
                           times = seq(1,20,1),
                           conf.int=TRUE,
                           summary="risks",
                           metrics="auc",
                           plots="roc")

```

```

[1] "scale(METSVF)"
[1] "scale(DAAT_index)"
[1] "scale(VAI_index)"
[1] "scale(VAI_GEA_index)"
[1] "scale(LAAP_index)"
[1] "scale(EVA_index)"

#ROC Metrics (Other Causes)
ROC.time.df.4<-Score(list("METS-VF"=fg.fit.1.others,
                           "DAAT"=fg.fit.2.others,
                           "VAI"=fg.fit.3.others,
                           "DAI"=fg.fit.4.others,
                           "LAP"=fg.fit.5.others,
                           "EVA"=fg.fit.6.others),
                        formula=Hist(PERSON_YEARS,MUERTE_OTRAS_2)~1,
                        data=base.2,
                        times = seq(1,20,1),
                        conf.int=TRUE,
                        summary="risks",
                        metrics="auc",
                        plots="roc")

```

```

[1] "scale(METSVF)"
[1] "scale(DAAT_index)"
[1] "scale(VAI_index)"
[1] "scale(VAI_GEA_index)"
[1] "scale(LAAP_index)"
[1] "scale(EVA_index)"

```

```

Figure3A<-ggplot(ROC.time.df.1$AUC$score,
                  aes(times,AUC,colour=model))+  

  geom_point()+
  geom_line()+
  geom_ribbon(aes(ymin=lower,
                  ymax=upper,
                  colour=model),
              alpha=0.1,linetype=2)+  

  ggsci::scale_colour_jama()+
  labs(colour="Indice")+
  theme_classic()

```

```

ylab("Area Bajo la Curva")+
xlab("Tiempo de Seguimiento, (Años)")+
ggtitle("Todas las Causas Cardiovasculares")+
geom_hline(yintercept = 0.5, linetype=1,
           color = "red", size=1)

```

Warning: Using `size` aesthetic for lines was deprecated in ggplot2 3.4.0.
i Please use `linewidth` instead.

```

Figure3B<-ggplot(ROC.time.df.2$AUC$score,
                   aes(times,AUC,colour=model))+  

  geom_point()+
  geom_line()+
  geom_ribbon(aes(ymin=lower,
                  ymax=upper,
                  colour=model),
              alpha=0.1,linetype=2)+  

  ggsci::scale_colour_jama()+
  labs(colour="Indice")+
  theme_classic()+
  ylab("Area Bajo la Curva")+
  xlab("Tiempo de Seguimiento, (Años)")+
  ggtitle("Afecciones Cardíacas")+
  geom_hline(yintercept = 0.5, linetype=1,
             color = "red", size=1)

```

```

Figure3C<-ggplot(ROC.time.df.3$AUC$score,
                   aes(times,AUC,colour=model))+  

  geom_point()+
  geom_line()+
  geom_ribbon(aes(ymin=lower,
                  ymax=upper,
                  colour=model),
              alpha=0.1,linetype=2)+  

  ggsci::scale_colour_jama()+
  labs(colour="Indice")+
  theme_classic()+
  ylab("Area Bajo la Curva")+
  xlab("Tiempo de Seguimiento, (Años)")+
  ggtitle("Enfermedades Cerebrovasculares")+
  geom_hline(yintercept = 0.5, linetype=1,

```

```

color = "red", size=1)

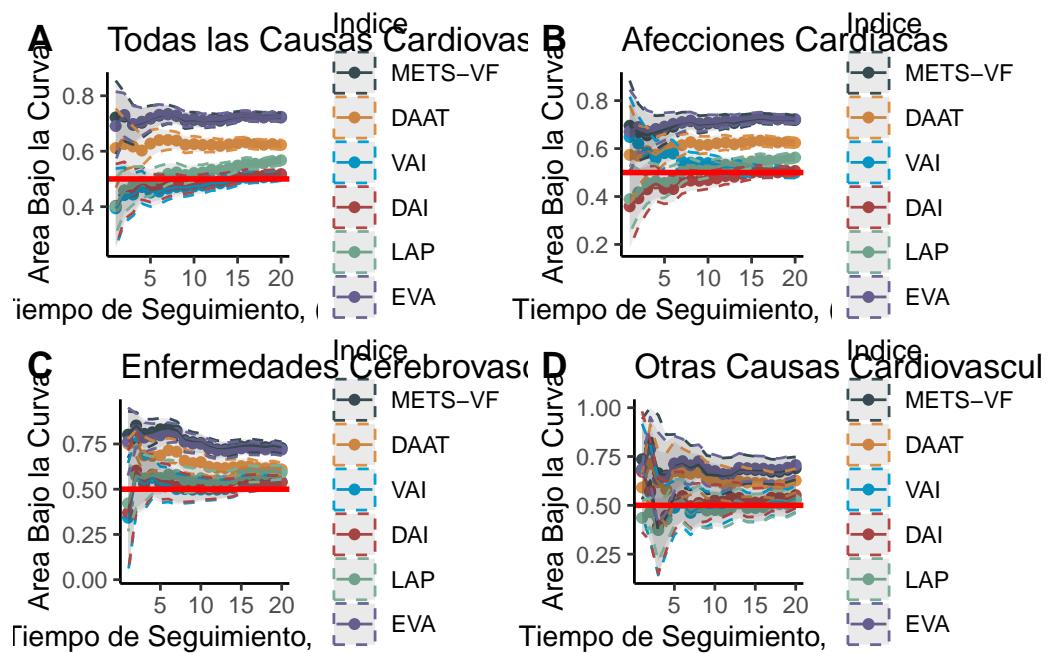
Figure3D<-ggplot(ROC.time.df.4$AUC$score,
                   aes(times,AUC,colour=model))+  

  geom_point()+
  geom_line()+
  geom_ribbon(aes(ymin=lower,
                  ymax=upper,
                  colour=model),
              alpha=0.1,linetype=2)+  

  ggsci::scale_colour_jama()+
  labs(colour="Indice")+
  theme_classic()+
  ylab("Area Bajo la Curva")+
  xlab("Tiempo de Seguimiento, (Años)")+
  ggtitle("Otras Causas Cardiovasculares")+
  geom_hline(yintercept = 0.5, linetype=1,
             color = "red", size=1)

ggarrange(Figure3A,Figure3B,Figure3C,Figure3D,ncol = 2,nrow = 2,labels = LETTERS[1:4])

```



Resultados: Capítulo 3 - Evaluación de puntos de corte específicos

```
#Muerte All Vascular
#METS-VF
res.cut.all.1 <- survminer::surv_cutpoint(base.2, time = "PERSON_YEARS", event = "D015", va
summary(res.cut.all.1)

      cutpoint statistic
METSVF 7.211766 24.29035

#Deep-Abdominal Adipose Tissue index
res.cut.all.2 <- survminer::surv_cutpoint(base.2, time = "PERSON_YEARS", event = "D015", va
summary(res.cut.all.2)

      cutpoint statistic
DAAT_index 145.206 13.38629

#Visceral Adiposity Index
res.cut.all.3 <- survminer::surv_cutpoint(base.2, time = "PERSON_YEARS", event = "D015", va
summary(res.cut.all.3)

      cutpoint statistic
VAI_index 2.012154 1.991938

#GEA-VAI
res.cut.all.4 <- survminer::surv_cutpoint(base.2, time = "PERSON_YEARS", event = "D015", va
summary(res.cut.all.4)

      cutpoint statistic
VAI_GEA_index 1.237504 2.61297

#Lipid Accumulation Product
res.cut.all.5 <- survminer::surv_cutpoint(base.2, time = "PERSON_YEARS", event = "D015", va
summary(res.cut.all.5)

      cutpoint statistic
LAAP_index 45.253 7.466332
```

```

#Eva Index
res.cut.all.6 <- survminer::surv_cutpoint(base.2, time = "PERSON_YEARS", event = "D015", va
summary(res.cut.all.6)

      cutpoint statistic
EVA_index 133.2737  23.48369

#Depress
res.cut.all.7 <- survminer::surv_cutpoint(base.2, time = "PERSON_YEARS", event = "D015", va
summary(res.cut.all.7)

      cutpoint statistic
Depres_index 174.9466  19.0239

####Cardiac Deaths
#METS-VF
res.cut.cardiac.1 <- survminer::surv_cutpoint(base.2, time = "PERSON_YEARS", event = "D003"
summary(res.cut.cardiac.1)

      cutpoint statistic
METSVF 7.300217  20.86636

#Deep-Abdominal Adipose Tissue index
res.cut.cardiac.2 <- survminer::surv_cutpoint(base.2, time = "PERSON_YEARS", event = "D003"
summary(res.cut.cardiac.2)

      cutpoint statistic
DAAT_index 150.8149  11.95281

#Visceral Adiposity Index
res.cut.cardiac.3 <- survminer::surv_cutpoint(base.2, time = "PERSON_YEARS", event = "D003"
summary(res.cut.cardiac.3)

      cutpoint statistic
VAI_index 3.436877  1.631837

```

```

#GEA-VAI
res.cut.cardiac.4 <- survminer::surv_cutpoint(base.2, time = "PERSON_YEARS", event = "D003")
summary(res.cut.cardiac.4)

      cutpoint statistic
VAI_GEA_index 0.9975464  2.342943

#Lipid Accumulation Product
res.cut.cardiac.5 <- survminer::surv_cutpoint(base.2, time = "PERSON_YEARS", event = "D003")
summary(res.cut.cardiac.5)

      cutpoint statistic
LAAP_index    45.078   6.363569

#Eva Index
res.cut.cardiac.6 <- survminer::surv_cutpoint(base.2, time = "PERSON_YEARS", event = "D003")
summary(res.cut.cardiac.6)

      cutpoint statistic
EVA_index  135.2184  20.89256

#Depress
res.cut.cardiac.7 <- survminer::surv_cutpoint(base.2, time = "PERSON_YEARS", event = "D003")
summary(res.cut.cardiac.7)

      cutpoint statistic
Depres_index 179.2111  16.55898

##Any Cerebrovascular Deaths
#METS-VF
res.cut.cerebrovasc.1 <- survminer::surv_cutpoint(base.2, time = "PERSON_YEARS", event = "D003")
summary(res.cut.cerebrovasc.1)

      cutpoint statistic
METSVF  7.231185  12.21993

```

```

#Deep-Abdominal Adipose Tissue index
res.cut.cerebrovasc.2 <- survminer::surv_cutpoint(base.2, time = "PERSON_YEARS", event =
summary(res.cut.cerebrovasc.2)

      cutpoint statistic
DAAT_index 153.9097  5.540596

#Visceral Adiposity Index
res.cut.cerebrovasc.3 <- survminer::surv_cutpoint(base.2, time = "PERSON_YEARS", event =
summary(res.cut.cerebrovasc.3)

      cutpoint statistic
VAI_index 3.090636  2.674579

#GEA-VAI
res.cut.cerebrovasc.4 <- survminer::surv_cutpoint(base.2, time = "PERSON_YEARS", event =
summary(res.cut.cerebrovasc.4)

      cutpoint statistic
VAI_GEA_index 1.383923  2.489902

#Lipid Accumulation Product
res.cut.cerebrovasc.5 <- survminer::surv_cutpoint(base.2, time = "PERSON_YEARS", event =
summary(res.cut.cerebrovasc.5)

      cutpoint statistic
LAAP_index     57.4  5.370069

#Eva Index
res.cut.cerebrovasc.6 <- survminer::surv_cutpoint(base.2, time = "PERSON_YEARS", event =
summary(res.cut.cerebrovasc.6)

      cutpoint statistic
EVA_index 133.1655  11.0112

```

```

#Depress
res.cut.cerebrovasc.7 <- survminer::surv_cutpoint(base.2, time = "PERSON_YEARS", event =
summary(res.cut.cerebrovasc.7)

      cutpoint statistic
Depres_index 200.509  8.930644

#Other CVD
#METS-VF
res.cut.other.1 <- survminer::surv_cutpoint(base.2, time = "PERSON_YEARS", event = "D009",
summary(res.cut.other.1)

      cutpoint statistic
METSVF 6.963835  3.596831

#Deep-Abdominal Adipose Tissue index
res.cut.other.2 <- survminer::surv_cutpoint(base.2, time = "PERSON_YEARS", event = "D009",
summary(res.cut.other.2)

      cutpoint statistic
DAAT_index 122.0835  2.566053

#Visceral Adiposity Index
res.cut.other.3 <- survminer::surv_cutpoint(base.2, time = "PERSON_YEARS", event = "D009",
summary(res.cut.other.3)

      cutpoint statistic
VAI_index 3.697909  1.287855

#GEA-VAI
res.cut.other.4 <- survminer::surv_cutpoint(base.2, time = "PERSON_YEARS", event = "D009",
summary(res.cut.other.4)

      cutpoint statistic
VAI_GEA_index 1.798452  1.976538

```

```

#Lipid Accumulation Product
res.cut.other.5 <- survminer::surv_cutpoint(base.2, time = "PERSON_YEARS", event = "D009",
summary(res.cut.other.5)

      cutpoint statistic
LAAP_index 32.8032  1.456717

#Eva Index
res.cut.other.6 <- survminer::surv_cutpoint(base.2, time = "PERSON_YEARS", event = "D009",
summary(res.cut.other.6)

      cutpoint statistic
EVA_index 117.4862  4.116698

#Depress
res.cut.other.7 <- survminer::surv_cutpoint(base.2, time = "PERSON_YEARS", event = "D009",
summary(res.cut.other.7)

      cutpoint statistic
Depres_index 171.593   3.501927

##Muerte All Vascular
res.cat.all.1 <- surv_categorize(res.cut.all.1)
res.cat.all.2 <- surv_categorize(res.cut.all.2)
res.cat.all.3 <- surv_categorize(res.cut.all.3)
res.cat.all.4 <- surv_categorize(res.cut.all.4)
res.cat.all.5 <- surv_categorize(res.cut.all.5)
res.cat.all.6 <- surv_categorize(res.cut.all.6)

cox.cat.all.1<-coxph(Surv(PERSON_YEARS, D015)~METSVF, data=res.cat.all.1)
cox.cat.all.2<-coxph(Surv(PERSON_YEARS, D015)~DAAT_index, data=res.cat.all.2)
cox.cat.all.3<-coxph(Surv(PERSON_YEARS, D015)~VAI_index, data=res.cat.all.3)
cox.cat.all.4<-coxph(Surv(PERSON_YEARS, D015)~VAI_GEA_index, data=res.cat.all.4)
cox.cat.all.5<-coxph(Surv(PERSON_YEARS, D015)~LAAP_index, data=res.cat.all.5)
cox.cat.all.6<-coxph(Surv(PERSON_YEARS, D015)~EVA_index, data=res.cat.all.6)

c.stat.all.1<-paste0(round(cox.cat.all.1$concordance[6],2)," (",round(cox.cat.all.1$concor
c.stat.all.2<-paste0(round(cox.cat.all.2$concordance[6],2)," (",round(cox.cat.all.2$concor

```

```

c.stat.all.3<-paste0(round(cox.cat.all.3$concordance[6],2)," (",round(cox.cat.all.3$concor
c.stat.all.4<-paste0(round(cox.cat.all.4$concordance[6],2)," (",round(cox.cat.all.4$concor
c.stat.all.5<-paste0(round(cox.cat.all.5$concordance[6],2)," (",round(cox.cat.all.5$concor
c.stat.all.6<-paste0(round(cox.cat.all.6$concordance[6],2)," (",round(cox.cat.all.6$concor

##Any Cardiac Death
res.cat.cardiac.1 <- surv_categorize(res.cut.cardiac.1)
res.cat.cardiac.2 <- surv_categorize(res.cut.cardiac.2)
res.cat.cardiac.3 <- surv_categorize(res.cut.cardiac.3)
res.cat.cardiac.4 <- surv_categorize(res.cut.cardiac.4)
res.cat.cardiac.5 <- surv_categorize(res.cut.cardiac.5)
res.cat.cardiac.6 <- surv_categorize(res.cut.cardiac.6)

cox.cat.cardiac.1<-coxph(Surv(PERSON_YEARS, D003)~METSVF, data=res.cat.cardiac.1)
cox.cat.cardiac.2<-coxph(Surv(PERSON_YEARS, D003)~DAAT_index, data=res.cat.cardiac.2)
cox.cat.cardiac.3<-coxph(Surv(PERSON_YEARS, D003)~VAI_index, data=res.cat.cardiac.3)
cox.cat.cardiac.4<-coxph(Surv(PERSON_YEARS, D003)~VAI_GEA_index, data=res.cat.cardiac.4)
cox.cat.cardiac.5<-coxph(Surv(PERSON_YEARS, D003)~LAAP_index, data=res.cat.cardiac.5)
cox.cat.cardiac.6<-coxph(Surv(PERSON_YEARS, D003)~EVA_index, data=res.cat.cardiac.6)

c.stat.cardiac.1<-paste0(round(cox.cat.cardiac.1$concordance[6],2)," (",round(cox.cat.card
c.stat.cardiac.2<-paste0(round(cox.cat.cardiac.2$concordance[6],2)," (",round(cox.cat.card
c.stat.cardiac.3<-paste0(round(cox.cat.cardiac.3$concordance[6],2)," (",round(cox.cat.card
c.stat.cardiac.4<-paste0(round(cox.cat.cardiac.4$concordance[6],2)," (",round(cox.cat.card
c.stat.cardiac.5<-paste0(round(cox.cat.cardiac.5$concordance[6],2)," (",round(cox.cat.card
c.stat.cardiac.6<-paste0(round(cox.cat.cardiac.6$concordance[6],2)," (",round(cox.cat.card

#Cerebrovascular
res.cat.cerebrovasc.1 <- surv_categorize(res.cut.cerebrovasc.1)
res.cat.cerebrovasc.2 <- surv_categorize(res.cut.cerebrovasc.2)
res.cat.cerebrovasc.3 <- surv_categorize(res.cut.cerebrovasc.3)
res.cat.cerebrovasc.4 <- surv_categorize(res.cut.cerebrovasc.4)
res.cat.cerebrovasc.5 <- surv_categorize(res.cut.cerebrovasc.5)
res.cat.cerebrovasc.6 <- surv_categorize(res.cut.cerebrovasc.6)

cox.cat.cerebrovasc.1<-coxph(Surv(PERSON_YEARS, D008)~METSVF, data=res.cat.cerebrovasc.1)
cox.cat.cerebrovasc.2<-coxph(Surv(PERSON_YEARS, D008)~DAAT_index, data=res.cat.cerebrovasc.
cox.cat.cerebrovasc.3<-coxph(Surv(PERSON_YEARS, D008)~VAI_index, data=res.cat.cerebrovasc.
cox.cat.cerebrovasc.4<-coxph(Surv(PERSON_YEARS, D008)~VAI_GEA_index, data=res.cat.cerebrovasc.
cox.cat.cerebrovasc.5<-coxph(Surv(PERSON_YEARS, D008)~LAAP_index, data=res.cat.cerebrovasc.
cox.cat.cerebrovasc.6<-coxph(Surv(PERSON_YEARS, D008)~EVA_index, data=res.cat.cerebrovasc.

```

```

c.stat.cerebrovasc.1<-paste0(round(cox.cat.cerebrovasc.1$concordance[6],2)," (",round(cox.
c.stat.cerebrovasc.2<-paste0(round(cox.cat.cerebrovasc.2$concordance[6],2)," (",round(cox.
c.stat.cerebrovasc.3<-paste0(round(cox.cat.cerebrovasc.3$concordance[6],2)," (",round(cox.
c.stat.cerebrovasc.4<-paste0(round(cox.cat.cerebrovasc.4$concordance[6],2)," (",round(cox.
c.stat.cerebrovasc.5<-paste0(round(cox.cat.cerebrovasc.5$concordance[6],2)," (",round(cox.
c.stat.cerebrovasc.6<-paste0(round(cox.cat.cerebrovasc.6$concordance[6],2)," (",round(cox.

#Other
res.cat.other.1 <- surv_categorize(res.cut.other.1)
res.cat.other.2 <- surv_categorize(res.cut.other.2)
res.cat.other.3 <- surv_categorize(res.cut.other.3)
res.cat.other.4 <- surv_categorize(res.cut.other.4)
res.cat.other.5 <- surv_categorize(res.cut.other.5)
res.cat.other.6 <- surv_categorize(res.cut.other.6)

cox.cat.other.1<-coxph(Surv(PERSON_YEARS, D009)~METSVF, data=res.cat.other.1)
cox.cat.other.2<-coxph(Surv(PERSON_YEARS, D009)~DAAT_index, data=res.cat.other.2)
cox.cat.other.3<-coxph(Surv(PERSON_YEARS, D009)~VAI_index, data=res.cat.other.3)
cox.cat.other.4<-coxph(Surv(PERSON_YEARS, D009)~VAI_GEA_index, data=res.cat.other.4)
cox.cat.other.5<-coxph(Surv(PERSON_YEARS, D009)~LAAP_index, data=res.cat.other.5)
cox.cat.other.6<-coxph(Surv(PERSON_YEARS, D009)~EVA_index, data=res.cat.other.6)

c.stat.other.1<-paste0(round(cox.cat.other.1$concordance[6],2)," (",round(cox.cat.other.1$.
c.stat.other.2<-paste0(round(cox.cat.other.2$concordance[6],2)," (",round(cox.cat.other.2$.
c.stat.other.3<-paste0(round(cox.cat.other.3$concordance[6],2)," (",round(cox.cat.other.3$.
c.stat.other.4<-paste0(round(cox.cat.other.4$concordance[6],2)," (",round(cox.cat.other.4$.
c.stat.other.5<-paste0(round(cox.cat.other.5$concordance[6],2)," (",round(cox.cat.other.5$.
c.stat.other.6<-paste0(round(cox.cat.other.6$concordance[6],2)," (",round(cox.cat.other.6$.

##Table of CutOffs

df.cut.1<-data.frame(index_1=c("METS-VF","DAAT","VAI","DAI","LAAP","EVA"),
                      cutoff_1=c(round(as.numeric(res.cut.all.1$cutpoint[1]),2),
                                 round(as.numeric(res.cut.all.2$cutpoint[1]),2),
                                 round(as.numeric(res.cut.all.3$cutpoint[1]),2),
                                 round(as.numeric(res.cut.all.4$cutpoint[1]),2),
                                 round(as.numeric(res.cut.all.5$cutpoint[1]),2),
                                 round(as.numeric(res.cut.all.6$cutpoint[1]),2)),
                      statistic_1=c(round(as.numeric(res.cut.all.1$cutpoint[2]),2),
                                    round(as.numeric(res.cut.all.2$cutpoint[2]),2),
                                    round(as.numeric(res.cut.all.3$cutpoint[2]),2),

```

```

            round(as.numeric(res.cut.all.4$cutpoint[2]),2),
            round(as.numeric(res.cut.all.5$cutpoint[2]),2),
            round(as.numeric(res.cut.all.6$cutpoint[2]),2)),
CI_95_1=c(rbind(c.stat.all.1,
                  c.stat.all.2,
                  c.stat.all.3,
                  c.stat.all.4,
                  c.stat.all.5,
                  c.stat.all.6)))

df.cut.2<-data.frame(index_2=c("METS-VF","DAAT","VAI","DAI","LAAP","EVA"),
                      cutoff_2=c(round(as.numeric(res.cut.cardiac.1$cutpoint[1]),2),
                                 round(as.numeric(res.cut.cardiac.2$cutpoint[1]),2),
                                 round(as.numeric(res.cut.cardiac.3$cutpoint[1]),2),
                                 round(as.numeric(res.cut.cardiac.4$cutpoint[1]),2),
                                 round(as.numeric(res.cut.cardiac.5$cutpoint[1]),2),
                                 round(as.numeric(res.cut.cardiac.6$cutpoint[1]),2)),
statistic_2=c(round(as.numeric(res.cut.cardiac.1$cutpoint[2]),2),
              round(as.numeric(res.cut.cardiac.2$cutpoint[2]),2),
              round(as.numeric(res.cut.cardiac.3$cutpoint[2]),2),
              round(as.numeric(res.cut.cardiac.4$cutpoint[2]),2),
              round(as.numeric(res.cut.cardiac.5$cutpoint[2]),2),
              round(as.numeric(res.cut.cardiac.6$cutpoint[2]),2)),
CI_95_2=c(rbind(c.stat.cardiac.1,
                  c.stat.cardiac.2,
                  c.stat.cardiac.3,
                  c.stat.cardiac.4,
                  c.stat.cardiac.5,
                  c.stat.cardiac.6)))

df.cut.3<-data.frame(index_3=c("METS-VF","DAAT","VAI","DAI","LAAP","EVA"),
                      cutoff_3=c(round(as.numeric(res.cut.cerebrovasc.1$cutpoint[1]),2),
                                 round(as.numeric(res.cut.cerebrovasc.2$cutpoint[1]),2),
                                 round(as.numeric(res.cut.cerebrovasc.3$cutpoint[1]),2),
                                 round(as.numeric(res.cut.cerebrovasc.4$cutpoint[1]),2),
                                 round(as.numeric(res.cut.cerebrovasc.5$cutpoint[1]),2),
                                 round(as.numeric(res.cut.cerebrovasc.6$cutpoint[1]),2)),
statistic_3=c(round(as.numeric(res.cut.cerebrovasc.1$cutpoint[2]),2),
              round(as.numeric(res.cut.cerebrovasc.2$cutpoint[2]),2),
              round(as.numeric(res.cut.cerebrovasc.3$cutpoint[2]),2),
              round(as.numeric(res.cut.cerebrovasc.4$cutpoint[2]),2),
              round(as.numeric(res.cut.cerebrovasc.5$cutpoint[2]),2),
              round(as.numeric(res.cut.cerebrovasc.6$cutpoint[2]),2)),
CI_95_3=c(rbind(c.stat.cerebrovasc.1,
                  c.stat.cerebrovasc.2,
                  c.stat.cerebrovasc.3,
                  c.stat.cerebrovasc.4,
                  c.stat.cerebrovasc.5,
                  c.stat.cerebrovasc.6)))

```

```

                    round(as.numeric(res.cut.cerebrovasc.5$cutpoint[2]),2),
                    round(as.numeric(res.cut.cerebrovasc.6$cutpoint[2]),2))
CI_95_3=c(rbind(c.stat.cerebrovasc.1,
                  c.stat.cerebrovasc.2,
                  c.stat.cerebrovasc.3,
                  c.stat.cerebrovasc.4,
                  c.stat.cerebrovasc.5,
                  c.stat.cerebrovasc.6)))

df.cut.4<-data.frame(index_4=c("METS-VF","DAAT","VAI","DAI","LAAP","EVA"),
                      cutoff_4=c(round(as.numeric(res.cut.other.1$cutpoint[1]),2),
                                 round(as.numeric(res.cut.other.2$cutpoint[1]),2),
                                 round(as.numeric(res.cut.other.3$cutpoint[1]),2),
                                 round(as.numeric(res.cut.other.4$cutpoint[1]),2),
                                 round(as.numeric(res.cut.other.5$cutpoint[1]),2),
                                 round(as.numeric(res.cut.other.6$cutpoint[1]),2)),
                      statistic_4=c(round(as.numeric(res.cut.other.1$cutpoint[2]),2),
                                    round(as.numeric(res.cut.other.2$cutpoint[2]),2),
                                    round(as.numeric(res.cut.other.3$cutpoint[2]),2),
                                    round(as.numeric(res.cut.other.4$cutpoint[2]),2),
                                    round(as.numeric(res.cut.other.5$cutpoint[2]),2),
                                    round(as.numeric(res.cut.other.6$cutpoint[2]),2)),
                      CI_95_4=c(rbind(c.stat.other.1,
                                      c.stat.other.2,
                                      c.stat.other.3,
                                      c.stat.other.4,
                                      c.stat.other.5,
                                      c.stat.other.6)))

df.cut<-cbind(df.cut.1,df.cut.2[,-1],df.cut.3[,-1],df.cut.4[,-1])
df.cut<-df.cut %>%
  rename("Indice de Grasa Visceral" = "index_1",
         "Punto de Corte\n(Cualquier Causa Cardiovasculares)" = "cutoff_1",
         "Estadístico-Log-Rank\n(Cualquier Causa Cardiovasculares)" = "statistic_1",
         "Estadístico-C\n(Cualquier Causa Cardiovasculares)" = "CI_95_1",
         "Punto de Corte\n(Afecciones Cardiacas)" = "cutoff_2",
         "Estadístico-Log-Rank\n(Afecciones Cardiacas)" = "statistic_2",
         "Estadístico-C\n(Afecciones Cardiacas)" = "CI_95_2",
         "Punto de Corte\n(Enfermedades Cerebrovasculares)" = "cutoff_3",
         "Estadístico-Log-Rank\n(Enfermedades Cerebrovasculares)" = "statistic_3",
         "Estadístico-C\n(Enfermedades Cerebrovasculares)" = "CI_95_3")

```

```

"Estadístico-C\n(Enfermedades Cerebrovasculares)" = "CI_95_3",
"Punto de Corte\n(Otras Causas Cardiovasculares)" = "cutoff_4",
"Estadístico-Log-Rank\n(Otras Causas Cardiovasculares)" = "statistic_4",
"Estadístico-C\n(Otras Causas Cardiovasculares)" = "CI_95_4")

flextable::align(flextable::flextable(df.cut,cwidth=7),align="center",part="all")%>%flexta

```

Indice de Grasa Visceral	Punto de Corte (Cualquier Causa Cardiovasculares)	Estadístico-Log-Rank (Cualquier Causa Cardiovasculares)
METS-VF	7.21	24.29
DAAT	145.21	13.39
VAI	2.01	1.99
DAI	1.24	2.61
LAAP	45.25	7.47
EVA	133.27	23.48